



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA OLUŞTURULAN BAKTERİYEL KERATİTİS
MODELİNDE GÜLÜN (ROSA DAMASCENA) İYİLEŞME
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Veteriner Hekim İbrahim Taha DANIŞMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER CERRAHİ ANABİLİM DALI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Harun ÇINAR

BURDUR-2024

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA OLUŞTURULAN BAKTERİYEL KERATİTİS
MODELİNDE GÜLÜN (ROSA DAMASCENA) İYİLEŞME
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Veteriner Hekim İbrahim Taha DANIŞMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER CERRAHİ ANABİLİM DALI

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Harun ÇINAR

*Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0970-YL-23 proje numarasıyla desteklenmiştir.*

BURDUR-2024

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

İbrahim Taha Danışman tarafından *Dr. Öğr. Üyesi Harun Çınar* yönetiminde hazırlanan “*Ratlarda Oluşturulan Bakteriyel Keratitis Modelinde Gülün (Rosa Damascena) İyileşme Üzerine Etkileri*” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Veteriner Cerrahi Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı Tarihi 05/08/2024

Doç. Dr. Sıtkıcan OKUR
Atatürk Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Cerrahi Anabilim Dalı
Başkan

Prof. Dr. Mustafa Doğa TEMİZSOYLU
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Cerrahi Anabilim Dalı
Jüri

Dr. Öğr. Üyesi Harun ÇINAR
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Cerrahi Anabilim Dalı
Jüri

ONAY

Bu tez, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ... / ... / Tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

(imza)
Prof. Dr. Ramazan ADANIR
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her konuda ve her zaman destek olan saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Mustafa Doğa TEMİZSOYLU'ya, çalışmamda büyük emeği olan Prof. Dr. Latif Emrah YANMAZ'a, Doç. Dr. Yusuf Sinan ŞİRİN'e, Doç. Dr. Kürşad YİĞİTARSLAN'a, Doç. Dr. Özlem Şengöz ŞİRİN'e, Doç. Dr. Sıtkıcan OKUR'a; yeri geliyor hocalarım, yeri geliyor abilerim olarak bende yerleri ayrı olan Öğr. Gör. Muhammed Yusuf ŞİRİN'e, Dr. Öğr. Gör. Doğukan POLAT'a, Dr. Araş. Gör. Mehmet Nur ÇETİN'e; yüksek lisans dönemimdeki değerli arkadaşlarım Veteriner Hekim Ayşe Nihan ELVAN'a, Ayhan IŞIL'a, Zehranur KAYA'ya, Servet YALÇIN'a, Mirkan KOŞUNCU'ya, Faruk Ceyhun OĞUZER'e, Nurefşan BÜYÜKKARACA'ya, Batuhan NEYSE'ye, Muammer Ayberk KARA'ya, Aybike ÖZBEYLİ'ye ve Rana TOPKARA'ya; tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen ve tez çalışmam esnasında deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Dilek ÖZTÜRK'e ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Arif KURT'a; tez çalışmamda büyük emeği olan Arif Kaan GARİP'e; değerli meslektaşım ve kardeşim gibi sevdiğim Mehmet Onur TAKKA'ya, tez çalışmamın her aşamasında günlerce desteklerini esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım bana güzel hatıralar bırakan isimlerini buraya yazamadığım ama bana en ufak da olsa desteği olan tüm öğrenci arkadaşlarıma; bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, ne yapsam haklarını ödeyemeyeceğim, kendilerinin çocukları olduğum için gurur duyduğum annem Gülay DANIŞMAN ve babam Abdullah Selçuk DANIŞMAN'a; her konuda bana yardımcı olan aynı zamanda tez yazımında büyük desteği olan ablam Avukat Büşra DANIŞMAN'a ve değerli aile büyüklerime teşekkürü bir borç bilirim. Tezimin oluşumunda ve yönlendirilmesinde katkılarını, yardımlarını esirgemeyen, akademik gelişimimi her şeyin üstünde tutan, birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum değerli danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Harun ÇINAR'a minnet duygularımı sunarım.

ETİK BEYAN

“Ratlarda Oluşturulan Bakteriyel Keratitis Modelinde Gülün (Rosa Damascena) İyileşme Üzerine Etkileri” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Dr. Öğr. Üyesi Harun ÇINAR danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığımı beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: İbrahim Taha DANIŞMAN

Tarih: 05/08/2024

İmza:

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	<i>i</i>
KABUL ve ONAY	<i>ii</i>
TEŞEKKÜR	<i>iii</i>
ETİK BEYAN	<i>iv</i>
İÇİNDEKİLER	<i>v</i>
ŞEKİLLER	<i>vii</i>
TABLolar	<i>x</i>
SİMGELER ve KISALTMALAR	<i>xi</i>
ÖZET	<i>xiii</i>
ABSTRACT	<i>xiv</i>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kornea Anatomisi	3
2.2. Kornea Histolojisi	4
2.3. Kornea Embriyolojisi	9
2.4. Bakteriyel Keratitis	10
2.4.1. Epidemiyoloji	10
2.4.2. Patogenez	12
2.4.3. Klinik Bulgular	13
2.4.4. Tanı	14
2.4.5. Tedavi	16
2.4.5.1. Medikal Tedavi	17
2.4.5.2. Bakteriyel Keratitis'te Uygulanan Cerrahi Tedaviler	20
2.4.5.2.1. Yüzeysel Keratektomi	20
2.4.5.2.2. Konjunktival Graft Uygulamaları	22
2.4.5.2.2.1. Total (360°) Konjunktival Graft	23
2.4.5.2.2.2. Köprü veya Bipedikül Graft	23
2.4.5.2.3. Keratoplasti	27
2.5. Rosa Damascena	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1. Gereç	32
3.1.1. Hayvan Materyali	32
3.1.2. Muayenede Kullanılan Gereçler	32
3.1.3. Anesteziye Kullanılan Gereçler	33

3.1.4. Tedavi Sırasında Kullanılan Gereçler	33
3.1.5. Mikrobiyolojik Analiz Sırasında Kullanılan Gereçler	33
3.2. Yöntem	34
3.2.1. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması	34
3.2.2. Staphylococcus aureus (SA) Suşunun Hazırlanması	34
3.2.3. SA Suşunun Uygulanması	34
3.2.4. Rosa damascena'nın (RD) MIC Değerleri	36
3.2.5. Gül Hidrosollerinin Hazırlanması	37
3.2.6. Deney Gruplarının Tedavi Protokolleri	38
3.2.7. Bakteriyel Açıdan Enfekte Korneaların Klinik Muayenesi ve Skorlanması	40
3.2.8. Bakteriyel Açıdan Enfekte Korneaların Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi	42
3.2.9. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
4.1. Post-Enfeksiyon Klinik Muayene Bulguları	45
4.1.1. Korneal Opasite	45
4.1.2. Korneal Ödem	46
4.1.3. Konjunktival Hiperemi	48
4.1.4. Konjunktival Akıntı	49
4.1.5. Konjunktival Ödem (Şemozis)	50
4.1.6. Epitel Erozyonu	51
4.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme Bulguları	55
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	68
ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİLLER

- Şekil 2.1.** Gözün üç katmanı. Kornea ve sklera fibröz veya dış katmanı (krem), orta katmanı (koyu yeşil), retina veya iç katmanı (açık yeşil) oluşturur. CB, Siliyer cisim; Ch, koroid; Co, kornea; ON, optik sinir; R, retina; S, sklera (Miller, 2018). **3**
- Şekil 2.2.** Korneoskleral limbus. a) sklera, b) korneoskleral limbus, c) irisin ana arteriyel dairesi (Mitchell ve Oliver, 2015). **4**
- Şekil 2.3.** Korneanın histolojik katmanları (Mitchell ve Oliver, 2015). **5**
- Şekil 2.4.** Kornea epitelinin şematik görünümü. Bazal hücreler (A), çok yüzlü kanat hücreleri (B), ve keratinize olmayan skuamöz epitel hücreleri (C), bazal membran (D), stromal keratositler (E), kollajenöz stroma (F), mikroplica ve mikrovillus (G), duyusal (trigeminal) sinir lifi (H) ve bazal epiteliumdan göç eden bir lenfosit (I) (Maggs, 2018). **6**
- Şekil 2.5.** Bazı memeli hayvanlarda Bowman membranının görünümü. Rhesus maymunu (A), şişe burunlu yunus (B), pilot balina (C), zürafa (D) (Samuelson, 2013). **7**
- Şekil 2.6.** Korneada descement membran ve endoteliumun görünümü (Maggs, 2018). **8**
- Şekil 2.7.** Kornea ve ön kamaranın embriyolojik gelişimi (Maggs, 2018). **10**
- Şekil 2.8.** Yüzeysel keratektomi prosedüründe, kornea epitelinin bir bölümü ve yüzeysel stroma eksize edilir. (a) Kornea dermoidinin çevresi 64 numara Beaver mikrocerrahi bıçağıyla yaklaşık 0,2-0,3 mm derinliğe kesilir. (b) Lezyonun kenarı 1 X 2 dişli başparmak forsepsi ile kavranır ve kaldırılır. Lezyonun, bistüri diseksiyonu ile altındaki stromadan ayrılır. (c) Stroma diseksiyonu sırasında, daha derin stromal lamellere ilerlemesini önlemek için mikrocerrahi bıçağı teğetsel tutulur. (d) Lamellar diseksiyon Martinez kornea disektörü yardımıyla gerçekleştirilir. (e) Stromal diseksiyon tamamlandıktan sonra, lezyon dikkatlice çıkarılır ve kornea defekti oluşur (Gelatt ve Brooks, 2011). **21**
- Şekil 2.9.** Total greftte limbusun hemen bitişiğinde 360 derecelik konjunktival kesi hattı oluşturulur (Ledbetter ve Gilger, 2013). **23**
- Şekil 2.10.** Köprü şeklindeki greftte bulbar konjunktivaya basit sürekli dikişler ile kapatıldıktan sonraki hali. (Ledbetter ve Gilger, 2013). **24**
- Şekil 2.11.** 180 dereceli ya da şapka şeklindeki greft, lezyonu örtecek şekilde ilerletilir ve 2-4 adet basit sürekli dikiş atılır (Ledbetter ve Gilger, 2013). **24**
- Şekil 2.12.** Pedikül greftin korneaya basit sürekli dikişler ile dikilmesinden sonraki halini gösteren şema (Ledbetter ve Gilger, 2013). **25**

Şekil 2.13.	Korneoskleral greft dikildikten sonra bulbar konjunktiva limbusa 7/0-9/0 emilebilir bir ip ile, basit sürekli dikişler atılır (Gelatt ve Brooks, 2011).	27
Şekil 2.14.	Penetran keratoplasti yönteminde yara kenarlarına basit ayrı kardinal dikişlerin atılmasını gösteren bir şema (Ledbetter ve Gilger, 2013).	29
Şekil 3.1.	Deney hayvanlarının barındığı kafesler.	32
Şekil 3.2.	İnsülin enjektörüne çekilen anesteziik maddelerin ratların intraperitoneal bölgesine enjekte edilerek genel anesteziye alınması.	35
Şekil 3.3.	Ratların sağ gözünde, 26 gauge enjektör ucu yardımıyla steril bir şekilde kazınması.	36
Şekil 3.4.	Kazınan korneaya SA süspansiyonun damlatılması.	36
Şekil 3.5.	Isparta Gülü.	37
Şekil 3.6.	Enfeksiyon sonrası RDD grubundaki ratlara RDD preparatın göze uygulanması.	39
Şekil 3.7.	Enfeksiyon sonrası RDJ grubundaki ratlara RDJ preparatın göze uygulanması.	39
Şekil 3.8.	Enfeksiyon sonrası PK grubundaki ratlara moksifiloksalinin göze uygulanması.	39
Şekil 3.9.	Enfeksiyon sonrası NK grubundaki ratlara sodyum klorürün göze uygulanması.	40
Şekil 3.10.	RDJ grubundaki ratın post-enfeksiyon klinik muayenesindeki korneal opasitenin görünümü.	41
Şekil 3.11.	RDD grubundaki ratın post-enfeksiyon klinik muayenesindeki konjunktival hipereminin görünümü.	41
Şekil 3.12.	NK grubundaki ratın post-enfeksiyon klinik muayenesindeki şemozisin görünümü.	41
Şekil 3.13.	NK grubundaki ratın post-enfeksiyon klinik muayenesindeki korneal ödemin görünümü.	42
Şekil 3.14.	NK grubundaki ratın post-enfeksiyon klinik muayenesindeki konjunktival akıntının görünümü.	42
Şekil 3.15.	RDD grubundaki ratın post-enfeksiyon klinik muayenesindeki epitel erozyonun derecelendirilmesi için fluorescein boyamanın uygulanması.	42
Şekil 3.16.	(A) Alınan svap örneklerinin ucu steril deney tüpü içerisinde kesilmesi ve (B) svap uçlarının steril fizyolojik tuzlu su içeren deney tüplerinin içerisine bırakılması.	43
Şekil 3.17.	(A) Bakteri içeren homojen sıvının seri dilüsyonlarının mikropipet ile yapılması. (B) NK-7'nin 10-5 dilüsyonundaki bakteri süspansiyonunun %5 koyun kanlı agara aktarılması. (C) Agara aktarılan bakteri süspansiyonunun drigalski spatülü ile agarın her yüzeyine yayılması.	43
Şekil 3.18.	1 gün boyunca inkübe edilen agarların koloni sayımının yapılması.	44

Şekil 4.1.	(A) RDD uygulama grubunda yer alan ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki korneal opasitenin görünümü. (B) Ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki fluorescein boyama sonrası görüntüsü.	54
Şekil 4.2.	(A) RDJ uygulama grubunda yer alan ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki korneal opasitenin görünümü. (B) Ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki fluorescein boyama sonrası görüntüsü.	54
Şekil 4.3.	(A) PK uygulama grubunda yer alan ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki korneal opasitenin görünümü. (B) Ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki fluorescein boyama sonrası görüntüsü.	54
Şekil 4.4.	(A) NK uygulama grubunda yer alan ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki korneal opasitenin görünümü. (B) Ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki fluorescein boyama sonrası görüntüsü.	54
Şekil 4.5.	RDD-1'in 3. (A) ve 7. günlerde (B) alınan svap örneklerinin agar üzerindeki bakteri koloni oluşumu.	56
Şekil 4.6.	RDJ-2'nin 3. (A) ve 7. günlerde (B) alınan svap örneklerinin agar üzerindeki bakteri koloni oluşumu.	56
Şekil 4.7.	PK-7'nin 3. (A) ve 7. günlerde (B) alınan svap örneklerinin agar üzerindeki bakteri koloni oluşumu.	57
Şekil 4.8.	NK-1'in 3. (A) ve 7. günlerde (B) alınan svap örneklerinin agar üzerindeki bakteri koloni oluşumu.	57

TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Kornea ve Konjunktivadan Alınan Örneklerin Etkene Bağlı Boyama Türleri (Salmon, 2020).	15
Tablo 2.2.	Bakteriyel Keratitis'in Tedavisinde İzole Edilen Etkene Bağlı Kullanılan Antibiyotikler (Salmon, 2020).	18
Tablo 4.1.	Korneal opasite, korneal ödem, konjunktival hiperemi, konjunktival akıntı, konjunktival ödem ve epitel erozyonunun zaman içerisindeki değişiminin istatistiksel olarak gösterimi.	53
Tablo 4.2.	Standart bakteri sayılarının zaman içerisindeki değişiminin istatistiksel olarak gösterimi ($\times 10^5$ CFU/mL).	56

SİMGELER ve KISALTMALAR

°C	Santigrat
Arit. Ort.	Aritmetik Ortalama
ATCC	American Type Culture Collection (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu)
ATPaz	Adenosine Triphosphatase (Adenozin trifosfataz)
CB	Ciliary Body (Siliyer cisim)
CFU	Colony Forming Unit - (Koloni oluşturan birim)
Ch	Choroid - (Koroid)
CLSI	The Clinical and Laboratory Standards Institute - (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
Co	Cornea (Kornea)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi)
FTS	Fizyolojik tuzlu su
g/lt	gram/litre
gr	Gram
K	Potasyum
KCS	Keratoconjunctivitis Sicca (Keratokonjunktivitis Sikka)
kg	Kilogram
Maks.	Maksimum
mg	Miligram
MIC	Minimal Inhibition Concentration (Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu)
Min.	Minimum
mL	Mililitre

mm	milimetre
MRSA	Methicillin-Resistant- <i>Staphylococcus aureus</i> (Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>)
Na	Sodyum
NaCl	Sodyum klorür
NK	Negatif Kontrol
ON	Optic Nerve (Optik sinir)
PBS	Phosphate Buffer Solution (Fosfat tamponlu salin)
PK	Pozitif Kontrol
RD	Rosa damascena
RDD	Rosa damascena damla
RDJ	Rosa damascena jel
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
spp.	species in the plural form - (Türler)
Std. Hata	Standart Hata
TÖ	Tedavi öncesi
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre

ÖZET

Ratlarda Oluşturulan Bakteriyel Keratitis Modelinde Gülün (Rosa Damascena) İyileşme Üzerine Etkileri

Yapılan bu çalışmada, ratlarda oluşturulan deneysel bakteriyel keratitis modelinde gül hidrosellerinin, post-enfeksiyon döneminde kornea iyileşmesi üzerine etkilerini klinik ve mikrobiyolojik yöntemlerle ortaya koymak amaçlandı. Çalışmanın hayvan materyalini 28 adet, dişi, sağlıklı, beyaz Spraque Dawley ırkı rat oluşturdu. Ratlar; bakteriyel keratitis sonrası Rosa damascena damla (RDD) uygulama grubu (7 adet), RD jel (RDJ) uygulama grubu (7 adet), pozitif kontrol (PK) grubu (7 adet) ve negatif kontrol (NK) grubu (7 adet) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Enfeksiyon sonrası korneal iyileşme sürecinin klinik muayene açısından değerlendirilmesinde; korneal opasite ve korneal ödem bakımından gruplar arasında tedavi öncesi, 3. ve 5. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, 7. günde RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre korneal opasite ve korneal ödemde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Konjunktival hiperemi açısından; tedavi öncesinde istatistiksel olarak bir fark yokken, tedavinin 3., 5. ve 7. günlerinde istatistiksel olarak bir fark olduğu belirlendi. Konjunktival akıntı bakımından; tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 7. günlerinde istatistiksel olarak bir fark yokken, tedavinin 5. gününde istatistiksel olarak bir fark olduğu belirlendi. Konjunktival ödem açısından; uygulama gruplarına göre tedavi öncesi, tedavinin 3., 5. ve 7. günlerinde istatistiksel olarak bir fark olmadığı bildirildi. Epitel erozyonu açısından; uygulama gruplarına göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 7. günlerinde istatistiksel olarak bir fark olmadı. 5. günde epitel erozyonu açısından tüm uygulama grupları arasında istatistiksel olarak fark vardır. Mikrobiyolojik açıdan değerlendirildiğinde; tüm uygulama gruplarında 3. ve 7. günde RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre standart bakteri sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Sonuç olarak enfeksiyon sonrası RDD, ve RDJ'nin klinik muayene açısından korneal iyileşmede ve mikrobiyolojik analiz açısından standart bakteri sayısı üzerinde olumlu etkileri olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kornea, Rosa damascena damla, Rosa damascena jel, Bakteriyel keratitis, Rat.

ABSTRACT

Effects of Rose (*Rosa Damascena*) on Healing in Bacterial Keratitis Model in Rats

The aim of this study was to determine the effects of rose hydrocele on corneal healing in the post-infection period in an experimental bacterial keratitis model in rats by clinical and microbiologic methods. The animal material of the study consisted of 28 female, healthy, white Sprague Dawley rats. The rats were divided into 4 groups as *Rosa damascena* drops (RDD) application group (7), RD gel (RDJ) application group (7), positive control (PC) group (7) and negative control (NC) group (7) after bacterial keratitis. In the evaluation of the post-infection corneal healing process in terms of clinical examination; there was no statistically significant difference between the groups in terms of corneal opacity and corneal edema before treatment, on days 3 and 5, but on day 7, there was a statistically significant difference in corneal opacity and corneal edema in the RDD, RDJ and PK groups compared to the NK group. In terms of conjunctival hyperemia, there was no statistically significant difference before treatment, whereas there was a statistically significant difference on the 3rd, 5th and 7th days of treatment. In terms of conjunctival discharge; while there was no statistical difference before treatment, on the 3rd and 7th days of treatment, there was a statistical difference on the 5th day of treatment. In terms of conjunctival edema; there was no statistical difference between the treatment groups before, on the 3rd, 5th and 7th days of treatment. In terms of epithelial erosion; there was no statistical difference between the treatment groups before treatment, on the 3rd and 7th days of treatment. On day 5, there was a statistical difference between all treatment groups in terms of epithelial erosion. When evaluated microbiologically; there was a statistically significant difference in the standard bacterial counts of RDD, RDJ and PK groups compared to NK group on the 3rd and 7th day in all treatment groups. As a result, it was concluded that RDD and RDJ had positive effects on corneal healing in terms of clinical examination and on standard bacterial counts in terms of microbiologic analysis.

Keywords: Cornea, *Rosa damascena* drop, *Rosa damascena* gel, Bacterial keratitis, Rat.

1. GİRİŞ

Kornea dış ortamla direkt temas halinde olduğu için çevresel tehditlere açık bir dokudur. Bulbus okulinin en öndeki ve açıkta kalan dokusu olduğu için göz hastalıklarının birçoğunu kornea hastalıkları oluşturur. Kornea, gözün en dış katmanının ön segmentini oluşturduğu için travmaya bağlı durumlarda hasar görür (Ledbetter ve Gilger, 2013). Kornea hastalıkları; doğmasal, edinsel, ülseratif veya non-ülseratif olarak görülebildiği gibi türe ve ırklara göre alt konulara da ayrılarak genişçe sınıflandırılmaktadır (Turner, 2008).

Korneada hasara bağlı olarak Stafilokok türleri, bakteriyel keratitise yol açabilmektedir. Dış travma veya Keratokonjunktivitis Sikka (KCS) gibi nedenlere bağlı olarak korneanın anatomik ve fizyolojik bariyeri hasar görür (Ledbetter ve Gilger, 2013). Bunun sonucunda lökositler ve inflamatuvar mediyatörler bakterileri öldürür ancak bununla birlikte korneada kollajen nekrozu ve glikozaminoglikan kaybına da neden olur (English ve Gilger, 2013). Bakteriyel keratitisin ilerlemesi genellikle hızlıdır ve stromada kayıp ve derinleşen ülser görülür. Korneada lökosit infiltratların görünümü ve eş zamanlı olarak anteriyör üveitis ile ilişkili bulgular (miyozis, aköz bulanıklık, hipopiyon) sıklıkla gözlenir. Bakteriyel keratitisin teşhisinde, korneadan alınan svab örneklerinden mikrobiyolojik kültür ve sitolojik inceleme uygulamaları yapılır (Ledbetter ve Gilger, 2013). Yüzeysel veya derin bakteriyel kornea ülserlerinde, bakteriyel enfeksiyonu önleme amacıyla topikal geniş spektrumlu antibiyotik kullanılır (Gelatt ve Plummer, 2022).

RD'nin çok sayıda farmakolojik etkilerinin temel maddesi, fenolik bileşiklerdir. RD içerisindeki fenolik bileşikler; antioksidan, antimitojenik, antikanser, antiinflamatuvar, antidepresan ve serbest radikal temizleyici gibi çok sayıda farmakolojik etkileri bulunur (Akram ve ark., 2020). RD'nin geniş spektrumlu antimikrobiyal etkilerinin olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (Boskabady ve ark, 2011). RD'de yer alan feniletıl alkol, flavonoidler ve terpenoidler gibi önemli fenolik bileşiklerin antimikrobiyal etkisi vardır (Akram ve ark., 2020). RD'nin çok sayıda farmakolojik etkilerinin arasında oftalmolojik etkileri de mevcuttur. RD'nin bitkisel

göz damlası; konjunktivitis, post-operatif katarakt, akut dakriyosistitis ve konjunktival kserozis gibi çeşitli oftalmik hastalıklarda kullanılmak üzere araştırma yapılmıştır. Bu araştırma sonucunda, RD'nin anti-enfektif ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle birçok gözde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (Akram ve ark., 2020).

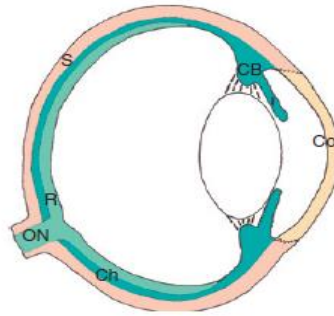
Ratlarda oluşturulan deneysel bakteriyel keratitis çalışması ile gül hidrosellerinin, post-enfeksiyon döneminde kornea iyileşmesi üzerine etkilerini klinik ve mikrobiyolojik yöntemlerle ortaya koymak amaçlandı.



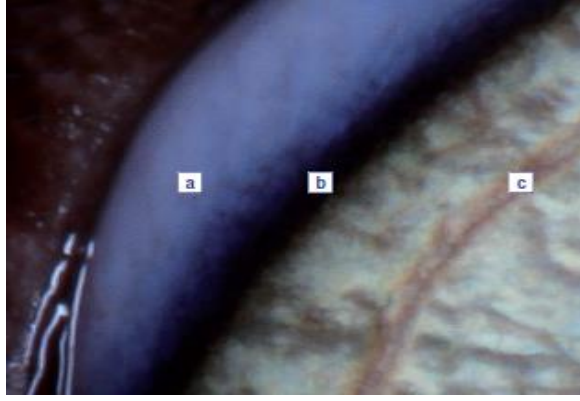
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea Anatomisi

Kornea; gözün en dış katmanı olan *tunica fibrosa oculi*'nin ön segmentini oluşturan, şeffaf, saydam ve avasküler bir yapıdır (Şekil 2.1) (Miller, 2018; Samuelson, 2013). Anteriyör yerleşimde bulunan korneanın giderek opaklaştığı kısım ile posteriyör yerleşimde bulunan skleranın birleştiği bölgeye limbus ya da korneoskleral tunik denir (Şekil 2.2) (Gelatt ve Brooks, 2011; Maggs, 2018; Samuelson, 2013). Limbus, görme işlevini sağlayan önemli göz yapılarını çevreler ve korur (Esson ve Calvarese, 2022). Korneanın; eğriliği nedeniyle ışığın kırılmasını, şeffaflığı nedeniyle ışığın iletilmesini ve kollajen demetlerinin düzenli dizilimlerine bağlı saydam bir yapı oluşmasını sağlar (Maggs, 2018; Samuelson, 2013). Normalde şeffaf olan korneanın %80'ini sudan meydana gelmektedir (Evans ve Lahunta, 2013). Bunun dışında kornea, retina üzerinde bir görüntü oluşturmak amacıyla yeterli miktarda ve kalitede ışığın göze girmesini sağlamaktadır (Samuelson, 2013). Kornea, gözün iç yapılarını koruyarak göze şeklini verir (Maggs, 2018). Humor akuozus ve gözyaşı, korneanın beslenme ve temizliğine; göz kapakları ve üçüncü göz kapağı ise korneanın dış ortamdan korunmasına yardımcı olur. Bunların dışında kornea; duyuşal sinirler, özellikle ağrı reseptörleri ile zengin bir şekilde beslenmektedir. Bu durum korneayı korumakta ve şeffaflığını korunmasına yardımcı olmaktadır (Samuelson, 2013).



Şekil 2.1. Gözün üç katmanlı. Kornea ve sklera fibröz veya dış katmanı (krem), orta katmanı (koyu yeşil), retina veya iç katmanı (açık yeşil) oluşturur. CB, Siliyer cisim; Ch, koroid; Co, kornea; ON, optik sinir; R, retina; S, sklera (Miller, 2018).



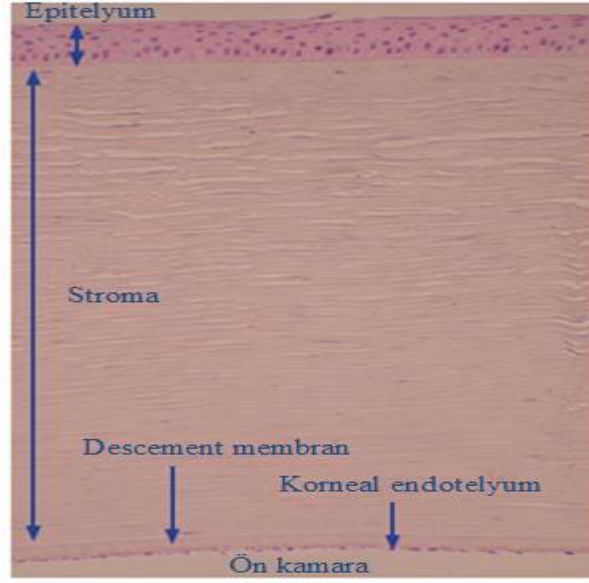
Şekil 2.2. Korneoskleral limbus. a) sklera, b) korneoskleral limbus, c) irisin ana arteriyel daire (Mitchell ve Oliver, 2015).

Kornea, yatay çapı dikey çaptan daha büyük olduğu için eliptik bir yapıya sahiptir (Samuelson, 2013). Kornea kalınlığı türden türe, ırktan ırka ve bireyden bireye değişmekte olup, çoğu evcil hayvanda kornea kalınlığı yaklaşık olarak 1 mm'den daha azdır. Kornea kalınlığı, yaş ilerledikçe artar (Evans ve Lahunta 2013; Gwin ve ark., 1982).

2.2. Kornea Histolojisi

Korneanın katmanları histolojik olarak farklı yazar ve kaynaklara göre değişmektedir (Şaroğlu, 2013). Mikroskopik incelemede kornea, dört ya da beş katmandan oluşur (Samuelson, 2013). Korneanın dört katlı histolojik sınıflandırmasına göre katmanları, dıştan içe doğru epitelyum, stroma, descement membranı ve endotelium şeklindedir (Şekil 2.3) (Şaroğlu, 2013).

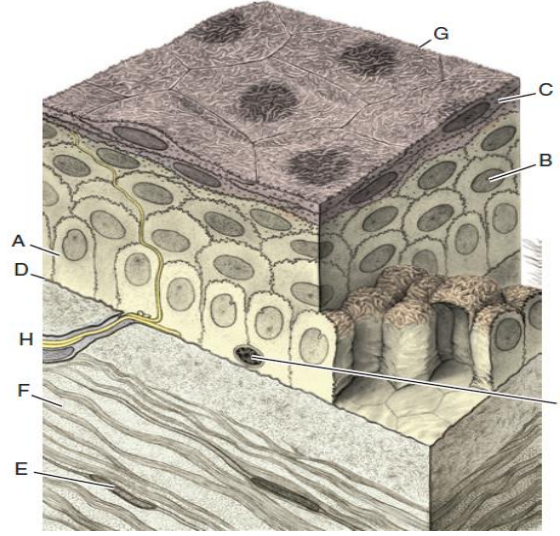
Epitelyumun (epitel katmanının) bazal laminası; bazı kaynaklara göre epitelyumun katmanının içine dahil edilirken, farklı kaynaklarda ise epitelyumdan bağımsız ayrı bir kat olarak alınmıştır. Korneanın beş katlı histolojik sınıflandırmasına göre katmanları dıştan içe doğru; epitelyum (epitelyum anteryoris kornea), epitelyumun bazal laminası (Lamina limitans anteryor, Bowman membranı), stroma (Substansiya propriya kornea), descement membranı (Lamina limitans posteriyor) ve endotelium (Endotelium kamara anteryoris) şeklindedir (Hudson, 2010; Şaroğlu, 2013).



Şekil 2.3. Korneanın histolojik katmanları (Mitchell ve Oliver, 2015).

Anteriyor Epitelyum

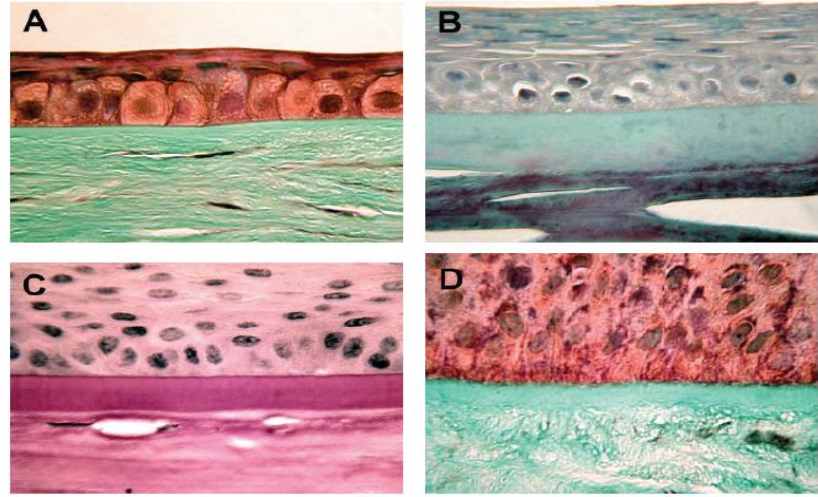
Kornea epiteli; kornea kalınlığının yaklaşık dokuzda birini oluşturur (Maggs, 2018; Sanchez, 2014). Kornea epitelini derinden yüzeye doğru sırasıyla; epitel bazal membran, kolumnar bazal hücreler, çokyüzlü kanat hücreler, keratinize olmayan yüzey skuamöz hücreler oluşturur (Şekil 2.4). Skuamöz hücrelerin yüzeyleri, çok sayıda mikropilika ve mikrovilluslara sahiptir (Mitchell ve Oliver, 2015). Bunun dışında skuamöz hücreler, gözyaşı filminin müsinleri ile etkileşime giren ve konjunktival goblet hücreleri tarafından salgılanan karmaşık bir zara bağlı müsin tabakası olan glikokaliksi salgılar (Sanchez, 2014). Bu skuamöz hücreler ile gözyaşı müsinlerinin etkileşimi sonucu, hem gözyaşı filminin kornea epiteline yapışmasını hem de mikroorganizmalara karşı fiziksel bir bariyer oluşturarak gözyaşı filminin bütünlüğünün korunmasını sağlar (Sanchez, 2014).



Şekil 2.4. Kornea epitelinin şematik görünümü. Bazal hücreler (A), çok yüzlü kanat hücreleri (B), ve keratinize olmayan skuamöz epitel hücreleri (C), bazal membran (D), stromal keratositler (E), kollajenöz stroma (F), mikroplica ve mikrovillus (G), duysal (trigeminal) sinir lifi (H) ve bazal epiteliumdan göç eden bir lenfosit (I) (Maggs, 2018).

Bowman Membranı (Epitelyumun bazal laminası)

Kornea epitelinin bazal hücreleri tarafından salgılanan bazal lamina, ince ve uniform bir yapıya sahiptir (Şekil 2.5) (Şaroğlu, 2013). Bazal membranın çoğunluğunu, ‘laminin’ denilen tip 4 kollajenden oluşmuş kompleks bir yapı oluşturur. Laminin ultrastrüktürel açıdan bakıldığında, ikiye ayrılmaktadır. Bunlar, lamina densa ve lamina rara’dır. Bowman membranı, hemidesmozomlar aracılığıyla anterior stromaya bağlanır (Gelatt ve Brooks, 2011). Hemidesmozomlar ile stromaya bağlanmasına katkıda bulunan bazal kornea epitel hücrelerin bozuklukları, kronik kornea erozyonu ile sonuçlanabilir ve bu olgu nüks edici ülser olarak tanımlanır (Gelatt ve Brooks, 2011; Şaroğlu, 2013).



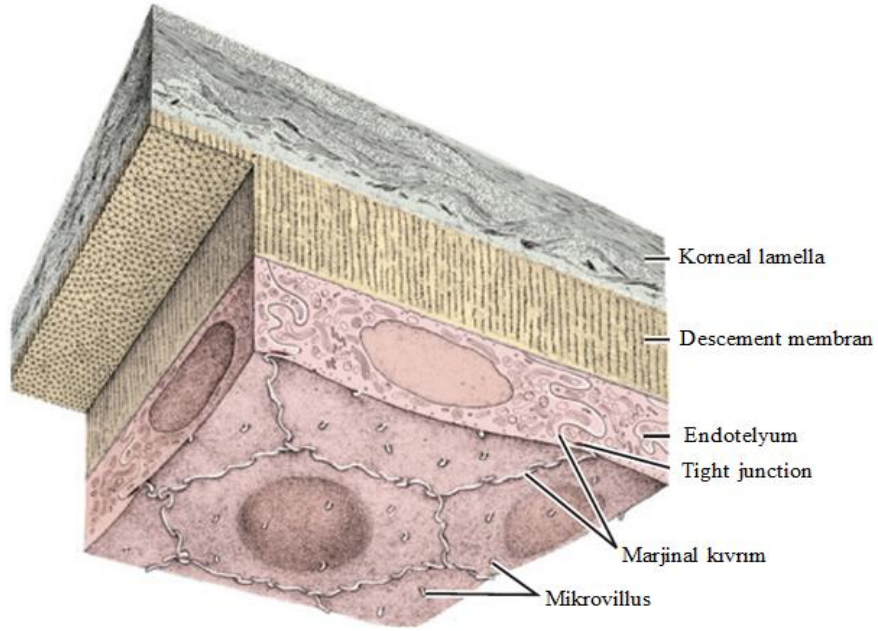
Şekil 2.5. Bazı memeli hayvanlarda Bowman membranının görünümü. Rhesus maymunu (A), şişe burunlu yunus (B), pilot balina (C), zürafa (D) (Samuelson, 2013).

Stroma

Substansiya propria olarak da bilinen stroma, korneanın yaklaşık %90'ını oluşturduğu için tüm korneanın en kalın katmanıdır (Mitchell ve Oliver, 2015; Turner, 2008). Korneanın büyük bölümünü oluşturan stroma; bazı miyelinsiz sinirler (özellikle anterior kısımda), keratositler (fibrosit), kollajen, su, glikozaminoglikanlar ve hücre dışı matrisin diğer kritik bileşenlerinden oluşur (Crispin, 2005; Maggs, 2018). Fibriller uniform (tekdüze) bir boyutta olup, limbustan limbusa korneanın tüm çapı boyunca uzanan çok sayıda paralel kollajen lif lamellerinden meydana gelir (Crispin, 2005; Mitchell ve Oliver, 2015). Stromal kollajen lamellerinin paralel ve düzenli aralıklarla dizilmesine glikozaminoglikanlar ve ekstrasellüler (hücre dışı) matris komponentler (bileşenler) kısmen de olsa yardımcı olur (Maggs, 2018; Mitchell ve Oliver, 2015). Bunların dışında stromal hücre dışı matrisi yapımından ve devamlılığında sorumlu olan keratositler, kollajen demetler içinde dağılmıştır (Mitchell ve Oliver, 2015; Sanchez, 2014). Çoklu minik keratositler, kornea hasarına yanıt olarak fibroblastlara ve miyofibroblastlara dönüşmek için uyarılır. Bu durum, kornea yara iyileşmesinde görülür (Mitchell ve Oliver, 2015).

Descement Membran

Descement membran; stromanın arkasında ve endotelyumun önünde (anteriyor) yer alan, endotelyumun hiyalinize temel membranıdır (Şekil 2.6) (Sanchez, 2014; Şaroğlu 2013). Descement membranında bulunan iyi organize olmuş kollajen fibriller, enzimatik yıkımlanmaya karşı stroma kollajenlerine göre daha dayanıklıdır (Şaroğlu, 2013). Yaşam boyunca endotel hücreler tarafından sürekli olarak salgılandığı için bu zar, yaşla birlikte kalınlaşır; endotel katman ise yaşın ilerlemesine bağlı olarak inceler (Crispin, 2005; Maggs, 2018). Kollajen fibriller dışında elastik fibrilleri de içerdiği için esneme özelliği gösterir. Descement membran; bir bölümü skleraya, bir bölümü siliyer kaslara, bir bölümü de irisın pektinant ligamentlerine dağılarak limbusta üçe ayrılır (Şaroğlu, 2013). Descement membran; tam stromal kaybın (descemetosel) olduğu ilerleyici ve derin kornea ülserlerinde açığa çıkarak son bariyer olarak görev alır (Maggs, 2018; Şaroğlu, 2013).



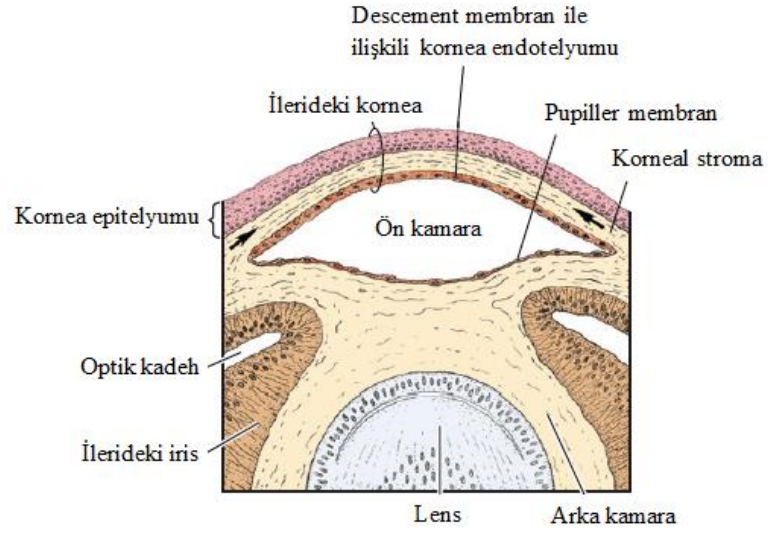
Şekil 2.6. Korneada descement membran ve endotelyumun görünümü (Maggs, 2018).

Kornea Endoteli

Endotelyum; ön kamarayı döşeyen descement membranının hemen altında ve korneanın en gerisinde yer alan, yaklaşık 4 µm kalınlığında, tek katlı hücresel bir tabakadır (Şekil 2.6) (Maggs, 2018; Şaroğlu, 2013). Normal endotelyum; yaklaşık 3000 hücre/mm² yoğunluğa sahip, farklı hücre bağlantılarıyla lateral olarak birbiriyle iç içe geçmiş hekzagonal hücrelerden oluşur (Gelatt ve Brooks, 2011; Sanchez, 2014). Endotelial hücreler, yüksek metabolik aktiviteye sahip olmasından dolayı fazla miktarda mitokondri içerir ve yüksek metabolik aktiviteye bağlı olarak 'Na⁺ K⁺ ATPaz pompası' yoluyla korneadan suyun uzaklaştırıldığı kısımdır (Gelatt ve Brooks, 2011; Şaroğlu, 2013). Göz içindeki hidrostatik kuvvetler, humor akuozusu ön kamaradan korneaya iter. Endotel katmanda yer alan 'Na⁺ K⁺ ATPaz' pompalarının etkisiyle iyonlar, korneanın stromasından humor akuozusa pompalanır. Bu durum, kornea endotelinin başlıca işlevidir. Bu mekanizma ile kornea stromasının dehidre (susuz, dehidrate) kalması sağlanır. Korneanın dehidre olması kornea şeffaflığı açısından oldukça önemlidir (Mitchell ve Oliver, 2015; Sanchez, 2014). Endotelyumun rejeneratif yetenekleri sınırlı olması nedeniyle, endotel hücre yoğunluğu yaşlanma ile birlikte azalır (Sanchez, 2014).

2.3.Kornea Embriyolojisi

Kornea hem ektodermal hem de mezenşimal kökenlidir. Korneanın epitel katmanı ektoderm kökenli olup, korneanın diğer katmanları (Bowman membranı, Stroma, Descement membranı, Endotel) ise mezenşimal kökenlidir (Şekil 2.7). Kornea, anteriör optik çukurluğu örten yüzey ektoderminden embriyolojik olarak gelişimine başlar (Crispin, 2005; Gelatt ve Brooks, 2011). Nöral krest hücreleri, gelişim sırasında salgılanan matrise ya da birincil stromaya göç ederek korneanın endotel tabakasını oluşturur (Maggs, 2018). Kornea epiteli ve endoteli arasında daha sonra yerleşecek olan mezenşim hücreleri, korneanın stroma tabakasını oluşturur. Bunun dışında mezenşimal hücreler, kornea epiteli ve stroma arasında yoğunlaşarak Bowman membranını; endotel hücreleri ise, stroma ve kornea endoteli arasında yerleşerek Descement membranını oluşturur (Lemp ve Smell, 1998; Sutphin ve ark., 2004).



Şekil 2.7. Kornea ve ön kamaranın embriyolojik gelişimi (Maggs, 2018).

2.4. Bakteriyel Keratitis

Dünya genelinde görme kaybının önde gelen nedenlerinden biri olan bakteriyel keratitis, gözün en dış katmanı olan kornea dokusunda çeşitli bakteri türleri aracılığıyla enfekte olmasıdır (Al-Maskari ve Larkin, 2018; Mujaini ve ark., 2009). Bakteriyel keratitisin ilerlemesi genellikle hızlıdır (Ledbetter ve Gilger, 2013). Korneada enfeksiyon oluşturan bakterilerin patojenitesi ve korneanın sağlamlığı, bakteriyel keratitisin ciddiyetini belirler. Bakteriyel keratitis, erken dönemde ya da zamanında tedavi edilmezse görme kaybı ile sonuçlanabilir (Almulhim ve ark., 2023).

2.4.1. Epidemiyoloji

Kornea bazı faktörler nedeniyle korunduğu için, sağlıklı bir korneada bakteriyel enfeksiyonlar nadiren gelişir. Kornea'nın dış yüzeyinin düzgünlüğünün devamlılığını epitel ve gözyaşı tabakası olmak üzere iki farklı faktör sağlamaktadır (English ve Gilger, 2021). Bu mekanizmalar sayesinde kornea yüzeyi çok iyi korunmaktadır (McLeod ve Keenan, 2022). Birincisi, kornea yüzeyindeki epitel katmanının sürekli yenilenmesi sayesinde korneanın şeffaflığı ve düzgünlüğü korunur. Epitel hücreleri düzenli olarak eski hücrelerin yerini alır ve bunun sonucunda sağlıklı kornea epitel hücrelerinin fiziksel bariyeri sayesinde bakteriyel ve fungal keratite karşı mükemmel bir şekilde korunur. İkincisi ise; korneanın yüzeyinde preoküler gözyaşı

tabakasının bulunmasıdır. Gözyaşı tabakası korneanın nemli kalmasına yardımcı olur ve yüzeyin kurummasını önler. Gözyaşı sıvıları, korneayı nemlendirir ve besler. Bununla beraber gözyaşı filminin antimikrobiyal etkisi nedeniyle kornea üzerindeki bakteriyel etkenler sürekli temizlenir. Bu iki faktörün uyumlu çalışması, kornea şeffaf ve saydamlığını korur ve böylece net bir görme sağlanır. Doğuştan gelen bağışıklık tepkileri, akut bakteriyel enfeksiyonlarının temizlenmesi için baskın mekanizmalar olsa da, bazı bakterilerin neden olduğu belirgin yangı ile ilişkili olarak korneada kolonize olması sonucunda korneada önemli derecede hasara neden olabilir. Çoğalan bakteriler tarafından salınan endotoksinler ve diğer moleküller ile hasarlı epitel hücreler ve keratositler tarafından salınan maddeler aracılığıyla lökositlerin enfekte korneaya göç etmesine neden olur. İnfiltrate nötrofiller; salgıladıkları proteolitik enzimler, oksijen türevi serbest radikaller ve nitrik oksit bileşikleri sayesinde bakterileri öldürse de, bununla birlikte korneanın kollajen katmanına hasar vererek kollajen nekrozuna ve glikozaminoglikan kaybına da yol açar (English ve Gilger, 2021).

Bakteriyel keratitisin oluşması; travma, oküler yüzey hastalıkları, immünosüpresyon gibi faktörlere bağlı olarak şekillenebilir.

Travma

Kesici, delici veya yabancı cisimlerin göze girmesi veya göz yüzeyinin sürtünmesi sonucunda korneada hasara neden olabilir. Travmanın çeşidine ve şiddetine bağlı olarak kornea katmanlarının hasara uğraması sonucunda yüzeysel ve derin korneal ülserlere neden olması ile bakteriyel keratitis oluşma riski yüksektir (Gelatt ve Plummer 2022).

Oküler Yüzey Hastalıkları

Adneksiyal (Göz kapağı) bozukluklar; entropion, distişiyazis, trişiyazis gibi adneksiyal (gözkapağı) bozukluklarına bağlı olarak kornea yüzeyinin açıkta kalması veya kornea epitelinin bozulması sonucu bakteriyel keratitis oluşabilir. Bununla beraber, keratokonjunktivitis sikka (KCS) hastalığı gibi azalmış ya da anormal gözyaşı

filmi olan hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyonların gelişmesine bağlı olarak bakteriyel enfeksiyon şekillenebilir (Ledbetter ve Gilger, 2013; Mitchell ve Oliver, 2015).

Diğer Faktörler

Lokal ya da sistemik immünosupresyon durumunda, vücudun bağışıklık sisteminin zayıflamasına bağlı olarak bakteriyel enfeksiyonlara karşı yeterince güçlü bir tepki veremez. Bu durum korneada bakteriyel enfeksiyonların daha kolay gelişmesine ve hastalığın daha da ilerlemesine neden olur. Diyabet hastalarında yüksek kan şekeri seviyeleri, inflamasyona neden olarak bağışıklık sistemini zayıflatır. Bu durum, korneanın enfeksiyonlara karşı direncini azaltarak bakteriyel keratitis oluşma riskini artırır. Epitelizan ve gözyaşı üretiminde etkileri olan A vitaminin, eksikliği sonucunda kornea epitelinin yenilenmesini engeller ve göz yüzeyini enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale getirebilir. A vitaminin eksikliği sonucu bakteriyel keratitis şekillenebilir (English ve Gilger, 2021).

2.4.2. Patogenez

Bakteriyel keratitis, çeşitli patojenik mikroorganizmaların (bakterilerin) kornea üzerinde enfeksiyon oluşturmaları sonucu ortaya çıkar (Ledbetter ve Gilger, 2013). Bakteriyel etkenler tarafından şekillenen bakteriyel keratitislerin tiplerinin birçoğu birbirine benzer olsa da, şiddeti açısından farklılık gösterir (Al-Maskari ve Larkin, 2018). Bakteriyel keratitisin temel patofizyolojik aşamaları sırasıyla; (1) hasarlı kornea yüzeyine bakterinin yapışması, (2) korneanın epitel ve stromal katmanında bakteriyel invazyonu, (3) bakteriyel çoğalma, (4) bakteriyel ekzotoksinlerin, endotoksinlerin ve proteazların işlenmesi (elaborasyon) ve (5) daha fazla korneal doku hasarı ile birlikte lökositlerin ve çözünür inflamatuvar mediyatörlerin girmesi şeklindedir (Ledbetter ve Gilger, 2013).

Bakteriyel keratitislerde yaygın olarak izole edilen bakteriler arasında *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella liquefaciens*, Beta-hemolitik Streptokoklar, *Staphylococcus epidermidis* ve

Alfa-hemolitik Streptokoklar, Chlamydial etkenleri yer alır (Al-Maskari ve Larkin, 2018).

2.4.3. Klinik Bulgular

Bakteriyel keratitisin klinik belirtileri hastalığa neden olan etkenin virölansına, hastalığı oluşturan faktörün tipi ve çeşidine, enfeksiyonun süresine, konağın bağışıklık durumuna ve daha önce geçirdiği hastalığa ve hastalığın tedavisine göre farklılık göstermektedir (McLeod ve Keenan, 2022). Bakteriyel keratitisin ilerlemesi genellikle hızlıdır ve stroma katmanında kayıp, derinleşen ülser ve ödem görülür (Ledbetter ve Gilger, 2013). Fotofobi, ağrı, kısmi görme kaybı, mukopurulent ya da purulent akıntı gibi semptomlar bakteriyel keratitisi hastalarda görülebilir. Endotel üzerinde plak benzeri kalıntılar, kornea perforasyon oluşmaması durumunda endoftalmi gibi bulgular nadiren görülür (Salmon, 2020). Korneada lökosit infiltratların görünümü ve eş zamanlı olarak anterior üveitis ile ilişkili bulgular (miyozis, aköz bulanıklık, hipopiyon) sıklıkla gözlenir (Ledbetter ve Gilger, 2013). Orta-şiddetli vakalarda posterior sineşi, şemosis, göz kapağında şişme, vaskülarizasyon gibi bulgular görülür. Perilimbal bölgede oluşan enfeksiyonlarda skleritis gözlenir. Bunların dışında korneal refleksin duyarlılığını azalması da görülebilir. Bu durum özellikle nörotrofik keratopati ile ilgili olduğu düşünülse de, nadiren Herpes keratitis ve kronik kornea yüzey hastalıkları ile ilişkili de olabilir (Salmon, 2020).

Staphylococcus aureus (SA), burun delikleri, deri ve konjonktivanın yaygın bir Gram-pozitif ve koagülaz-pozitif kommensalidir. Şiddetli herpes keratit, KCS gibi enfeksiyona duyarlı kornealarda sıklıkla oluşan SA keratitiste lezyonlar; fokal, yuvarlak oval şekilde, beyaz veya sarı renkte olup genellikle hızlı bir şekilde yayılır (Al-Maskari ve Larkin, 2018; Marangon ve ark., 2004). Miyozis, aköz bulanıklık, hipopiyon gibi anterior üveitis ile ilişkili bulgular yaygın olarak gözlenir (Ledbetter ve Gilger, 2013). SA etkenlerinin bazı antibiyotiklere karşı direnç kazanması nedeniyle son zamanlarda bakteriyel keratitis görülen hastalarda Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izole edildiği ve bu sayının arttığı belirtilmiştir (Marangon ve ark., 2004).

Pseudomonas aeruginosa gastrointestinal sistemde her yerde bulunan Gram-negatif bir basil (çubuk) kommensalidir. İlk olarak kornea epitelinde gri renkte infiltrat oluşur. Enfeksiyon tipik olarak agresiftir. Başlangıçta yüzeysel olsa da, etkenlerin proteolitik enzimlerin salgılaması sonucunda lezyonlar hızlı bir şekilde yayılmaya başlar. Bu süreçte yaygın bir şekilde şiddetli ağrı görülür (Al-Maskari ve Larkin, 2018). Özellikle *Pseudomonas* kaynaklı keratitislere şiddetlenen ülserasyonlarda geniş bir stromal kayıp meydana gelir ve hastalığın şiddetine bağlı olarak descemetocoele fitiği oluşumuna yol açabilir (Al-Maskari ve Larkin, 2018; Salmon, 2020).

2.4.4. Tanı

Bakteriyel keratitisin tanısında klinik bulguların önemi olsa da, bu bulgulara ek olarak bazı tanıya yardımcı testlerin yapılması gerekir (English ve Gilger, 2021). Tanıya yardımcı olan testler; korneanın kazınması, konjunktival veya korneal svab (sürüntü örnekleri), gram boyama, kültür ve duyarlılık testleri şeklindedir (Salmon, 2020). Korneadan veya konjunktivadan örnek alınmadan önce; bakteriyostatik etkili topikal anestezi (tetrakain gibi) kullanılmaması gerekir. Kullanılması durumunda alınan örneğin bakteriyel canlılığı azaltmasından dolayı yapılacak mikrobiyolojik testin yanlış sonuç vermesi olasıdır. Korneada oluşan ülserin yüzeyinde ölü veya nekrotik dokular bulunması durumunda, kazıma öncesinde bu dokuların çıkarılması gerekir. Örnek alınmadan önce antibiyotik uygulandıysa, örnek alma işlemi 12 saat ertelenmelidir (Leck, 2009; Salmon, 2020).

Korneanın kazınması; hastalığın şiddetine bağlı olarak stromada erime ve tutulum sonucunda santral bölgede genişçe yayılmış keratitis varlığı, ya da kornea ile ilişkili hastalığı ya da operasyon olma geçmişi bulunması, fungal veya mikobakteriyel etkenlerin oluşturduğu keratitislere atipik klinik bulguların hastada görülmesi, korneanın farklı bölgelerinde çok sayıda infiltratların görülmesi, korneanın epitel defektin olması gibi durumlarda uygulanabilir (Jones ve ark., 1981; Leck, 2009; Salmon, 2020). Bakteriyostatik etkisi olmayan topikal anestezi madde (proksimetakain gibi) damlatıldıktan sonra, steril 11 numara bistüri ucu, 20-26 gauge

enjektör kanülü veya steril bir spatula kullanılarak ülser bölgesindeki lezyonların kenarları ve tabanı kazınarak korneadan örnek alınır (Leck, 2009; Salmon, 2020).

Mikroskopik açıdan değerlendirmek için alınan örnek, bir veya iki lam üzerine yayma ve ardından gram boyama yapılır. Diferansiyel boyama yöntemlerinden biri olan Gram boyama, kristal violet ve iyot solüsyonlarından geçirilme işlemleri sonrasında bakterilerin peptidoglikan tabakasına hapsolür. Özellikle gram-pozitif bakterilerin bu solüsyonlardan geçirilmesi sonrasında alkol ile dekolorize edilmesine rağmen alkol bu boyaları gideremez. Gram-pozitif bakteriler, bu duruma bağılı olarak fuksin boyayı alamaz. Bu nedenden dolayı bakteriler, hücre duvarına kristal violet boya alıp almamasına göre ‘Gram-pozitif’ ve ‘Gram-negatif’ olmak üzere ikiye ayrılır. Kristal violet boya alanlar gram-pozitif, alkol ile dekolorize edilmesi sonrası karbol fuksin boyası yıkanan ise Gram-negatif bakterilerdir (Arda, 2015). Bakterilerin etkene yönelik boyama türleri Tablo 2.1’de belirtilmiştir. Gram boyama dışında kazıntı örneğine kültür testi de uygulanabilir (Leck, 2009; Salmon, 2020).

Tablo 2.1. Kornea ve Konjunktivadan Alınan Örneklerin Etkene Bağılı Boyama Türleri (Salmon, 2020).

Boyama Yöntemleri	Mikroorganizma
Gram	Bakteri, mantar, microsporidia
Giemsa	Bakteri, mantar, <i>Acanthamoeba</i> , microsporidia
Calcofluor White (Fluoresan Boya)	<i>Acanthamoeba</i> , mantar, microsporidia
Asit-Fast Boya (Ziehl Neelsen), Auramin O (Fluoresan)	<i>Mycobacterium</i> , <i>Nocardia</i> spp.
Grocott-Gömöri Methenamine Silver Boya	Mantar, <i>Acanthamoeba</i> , microsporidia
Periyodik Asit-Schiff	Mantar, <i>Acanthamoeba</i>

Bazen korneadan kazıma ile alınan örneklerin test sonuçları negatif olduğunda, özellikle ciddi kornea hastalıklarında kazıma ile birlikte korneal veya konjunktival sürüntü (svab) örneklerinin alınması yararlı olabilir (Leck, 2009; Salmon, 2020). Kesin tanı için korneal sürüntü örneklerine kültür testinin uygulanması gerekir (Ledbetter ve Gilger, 2013). Transport svab steril eküvyonlu besiyersiz ya da besiyerli kültür tüpü ile alınan örnekler, kültür testi amacıyla besiyerlerine ekim yapılır. Kültür testinde rutin olarak kanlı agar (%5 koyun kanlı agar) Sabouraud gibi besiyerleri kullanılır

(Salmon, 2020). Alınan örnekler, besiyerinin jel yüzeyine zarar vermemeye dikkat edilerek besiyerine ekim yapılır (Leck, 2009; Salmon, 2020). Kültür ve duyarlılık testlerinin sonuçlarına bağlı olarak etkene yönelik antibakteriyel tedavi yapılmasını, bu şekilde tedavinin daha etkili ve kısa sürede iyileşmesine olanak sağlar (Giuliano ve ark., 2019; Salmon, 2020).

Smear ve kültür testlerinin birden fazla negatif ile sonuçlanması, en etkili antibakteriyel tedaviye rağmen ülserasyonun kronikleştiği durumlarda kornea biyopsisi uygulanması endikedir (Alexandrakis ve ark., 2000).

İmmünohistokimya, enzim immünoassay, radyoimmünoassay, polimeraz zincir reaksiyonu gibi günümüzde yeni tanı yöntemleri, birçok hastalığın teşhisinde uygulanmaktadır. Ancak bakteriyel keratitisin tanısında sınırlı bir rol oynadığı bildirilmiştir (Solanki ve ark., 2015).

2.4.5. Tedavi

Bakteriyel keratitis olduğu düşünülen hastalarda, tanı amaçlı alınan örneklerin etken identifikasyonu yapılması beklenilmeden erken ve etkili bir tedaviye başlanmalıdır. Erken ve etkili bir tedavi uygulamada amaç, tanı konulması için alınan örneklerin etken identifikasyonu ve antibiyogram gibi yapılan test sonuçları çıkışıya kadar hastalığın daha şiddetli ilerlemesini önlemektir (Ledbetter ve Gilger, 2013). Bunun dışında sekonder enfeksiyonlar gelişimini önlemek, korneada oluşan hasarı onarmak, epitel katmanın iyileşmesini sağlamak, hastalığın şiddetine bağlı oluşabilen ağrının azaltmak da tedavide büyük rol oynar (Jones, 1979). Bakteriyel keratitis'in tedavisi, medikal tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere ikiye ayrılır (Gelatt ve Plummer, 2022).

2.4.5.1. Medikal Tedavi

Topikal Antibiyotikler

Bakteriyel keratitise neden olan çok sayıda etken olduğu için tüm etkenlere karşı etkili topikal antibiyotik yoktur. Bakteriyel keratitisi hastalardan en çok gram pozitif ve gram negatif bakterilerin izole edilmesi nedeniyle, bu bakterileri kapsayacak florokinolon gibi geniş spektrumlu topikal antibiyotikler kullanılması önerilir (Ledbetter ve Gilger, 2013; Lesar ve Fiscella, 1985). Yüzeysel veya derin kornea ülserlerinde, bakteriyel enfeksiyonu önleme amacıyla topikal geniş spektrumlu antibiyotik kullanılır (Gelatt ve Plummer, 2022). Hızlı şekilde stromada kayıp veya erime olursa, topikal geniş spektrumlu antibiyotiğin kullanım sıklığı her 1-2 saatte bir kullanılacak şekilde artırılmalıdır. Kültür testi sonuçları alındıktan sonra, bakteriye duyarlı bir antibiyotik seçilebilir (Ledbetter ve Gilger, 2013). Bakteriyel keratitiste ampirik ve bakteri türlerine göre uygulanan topikal antibiyotikler Tablo 2.2’de belirtilmiştir (Salmon, 2020).

Erken nesil bir ajan olan sefalosporin, sefalosporin içeren topikal %5’lik fortifiye edilmiş şekilde gram-pozitif koklara karşı yaygın kullanılır fakat sefazolin, penisilinaz üreten gram pozitif bakterilere karşı duyarlı olduğu için penisilinaz üretmeyen gram-pozitif bakteriler için tercih edilebilir (Gelender ve Rettich, 1984; Gurnani ve Kaur, 2023). Penisilin türevi antibiyotikler, Staphylococcus ve Streptococcus gibi birçok gram-pozitif bakterilere ve bazı anaerobik bakterilere etkilidir. Ancak Staphylococcus türlerinin birçoğu beta laktamaz enzimi ürettikleri için penisilin türevi antibiyotiklere karşı dirençlidirler. Amoksisilin ve ampisilin gibi geniş spektrumlu antibiyotikler, Pseudomonas türleri ve gram-pozitif bakterilerde kullanılır. Ancak penisilinaz enzimi üreten Staphylococcus bakterilere karşı duyarlıdır (Sherwin ve Brookes, 2004). Aminoglikozid türevi antibiyotikler; Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter gibi gram-negatif bakterilere karşı etkilidir (Gelender ve Rettich, 1984). Topikal olarak %0.3 gentamisin, %0.3 tobramisin, 1 g/mL amikasin içeren ilaç preparatları şeklinde göze uygulanır (Gurnani ve Kaur, 2023). Pseudomonas bakteri türleri gentamisine bazen dirençli olabildiği için, bunun yerine tobramisin uygulanabilir (Gelender ve Rettich, 1984). Florokinolonlar, bakteriyel keratitisin

tedavisinde genellikle monoterapi olarak kullanılır (Gokhale, 2008). Siprofiloksasin veya ofloksasin, bazı Streptokok türlerine ve bazı gram-pozitif bakterilerde sınırlı düzeyde etkili olabilir (Salmon, 2020). Ancak yapılan son çalışmalarda siprofiloksasin ve ofloksasin kullanımında bakteri türlerinin direnç gösterdiği bildirilmiştir (Gokhale, 2008). Moksifiloksasin ve gatifiloksasin yeni nesil florokinolonlardır (Salmon, 2020). Moksifiloksasin ve gatifiloksasin, siprofiloksasin ve ofloksasine göre gram-pozitif bakterilere karşı daha iyi etkilidir. Moksifiloksasinin çok iyi oküler penetrasyonu özelliği olmasından dolayı, ampirik tedavide monoterapi olarak kullanılır (Gokhale, 2008; Salmon, 2020). Glikopeptit yapısında olan vankomisin, penisilinaz üreten bakterilere karşı başarılı olmayan tedavilerde etkilidir. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* keratitislere (MRSA) %5'lik fortifiye edilmiş şekilde vankomisin uygulanır (Gurnani ve Kaur, 2023).

Tablo 2.2. Bakteriyel Keratitis'in Tedavisinde İzole Edilen Etkene Bağlı Kullanılan Antibiyotikler (Salmon, 2020).

İzole Edilen Etken	Antibiyotik	İlacın Konsantrasyonu
Ampirik Tedavi	• Florokinolon monoterapi • Sefuroksim+ Fortifiye Edilmiş Gentamisin	• Preparata göre değişir • %5 • %1.5
Gram-pozitif koklar	• Sefuroksim • Vankomisin	• %0,3 • %5
Gram-negatif çubuk görünümlü bakteriler	• Fortifiye Edilmiş Gentamisin • Florokinolon • Seftazidim	• %1.5 • Preparata göre değişir • %5
Gram-negatif koklar	• Florokinolon • Seftriakson	• Preparata göre değişir • %5
Mycobacteria	• Amikasin • Klaritromisin	• %2 • %1
Nocardia	• Amikasin • Trimetoprim + sulfametoksazol	• %2 • %1.6 • %8

Midriyatik Ajanlar

Ülser oluşumunda korneadaki ağrı reseptörlerinin uyarılmasıyla bazen pupillada miyozis, iriste hiperemi ve humor akuozusda protein miktarının artması meydana gelebilir. Bu durum, nörojenik sekonder üveitis durumunda görülür. Eğer sekonder üveitis komplikasyonu oluştuysa, siliyer kas spazmını kontrol altına almak amacıyla topikal midriyatik ajanlar (%1'lik atropin veya %1'lik tropikamit) kullanılmalıdır (Gelatt ve Plummer, 2022; Ledbetter ve Gilger, 2013). Midriyatik ajanların damlatılması ile; ağrı, siliyer spazm ve posterior sineşinin azalmasını sağlar (Gurnani ve Kaur, 2023). Topikal olarak kullanılan atropinin aşırı kullanılması, gözyaşı üretimini düşürmesine neden olur. Bundan dolayı atropin olabildiğince en düşük doz ve sıklıkta kullanılması önerilir (Gelatt ve Plummer, 2022; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Yapay Gözyaşı İlaçları

Bakteriyel keratitiste sekonder enfeksiyonlara bağlı hastalık daha da şiddetlenebilir ya da göz kuruluğu şekillenebilir (Ledbetter ve Gilger, 2013). Sık olarak topikal %0.5 karboksimetilselüloz ve %0.3 hidroksipropil metilselüloz içeren yapay gözyaşı ilaçları, epitelyal iyileşmeye yardımcı olur. Bunun dışında gözde tahriş oluşumunu azaltmak, göz yüzeyinde bulunan nekrotik enzimler ile kalıntıları yıkamak amacıyla yapay gözyaşı jelleri kullanılır (Gurnani ve Kaur, 2023).

Diğer İlaçlar

Bakteriyel keratitisin derinleşmiş ülserlerinde, korneanın stroma katmanı açığa çıkmış olması olasıdır. Enfeksiyöz etkenlerin ürettiği kollajenaz ve protez gibi enzimler, stroma katmanında bulunan kollajen liflerin yıkımlanmasına neden olur. Bu yıkımlanmayı önlemek amacıyla topikal antibiyotik ile beraber anti-kollajenazlar ve anti-proteazların da kullanılması önerilir (Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.4.5.2.Bakteriyel Keratitis'te Uygulanan Cerrahi Tedaviler

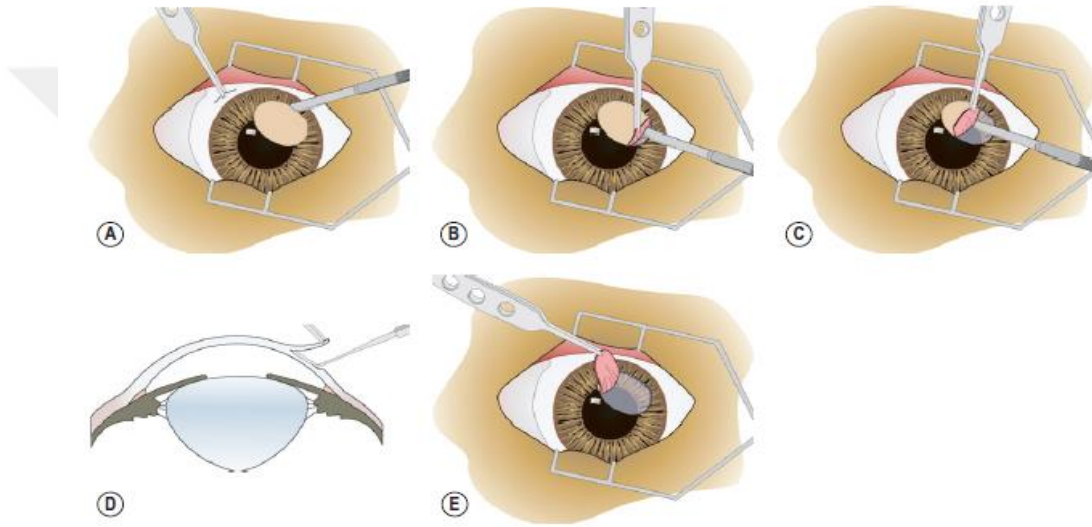
2.4.5.2.1. Yüzeysel Keratektomi

Kornea epitelinin cerrahi rezeksiyonuna yüzeysel keratektomi denir. Bu yöntemde amaç; korneal yara iyileşmesini hızlandırmak, skar oluşumunu azaltmak ve görüşü iyileştirmek için korneanın etkilenen kısmının rezeke edilmesidir (Mitchell ve Oliver, 2015). Bakteriyel keratitiserin tedavisinde uygulanabilir (Gelatt ve Brooks, 2011). Bazen keratektomi sonrası, konjunktival greft işlemleri ile birlikte uygulanabilir. Yüzeysel keratektomi için birçok teknik olmasına rağmen, en uygun teknik lezyonun tipi ve derinliğine bağlı seçilir. Kornea lezyonlarının derinliği biyomikroskop ile tespit edilmesi önerilir. Eğer korneadaki lezyonun derinliği, toplam kornea kalınlığının yarısından daha büyük ise; keratektomi sonrasında oluşacak lezyonda hem korneal perforasyon hem de iyileşmede gecikme oluşabilir. Bu iki durumun engellenmesi için lezyonun üzeri konjunktival greft ile kapatılması gerekebilir. Eğer keratektomi korneanın stroma katında yapılması durumunda ise, korneanın aynı bölgesinden farklı zamanlarda en fazla 2-3 defa keratektomi uygulanması yapılması önerilir. Bunun yapılma nedeni ise, kornea stromasının rejenerasyon yeteneği oldukça sınırlıdır (Ledbetter ve Gilger, 2013).

Veteriner hekimliğinde yüzeysel keratektomi, kornea mikrocerrahisi için kullanılan el alet ve malzemeler ile yapılır. Klasik olan bu yöntem dışında, karbondioksit veya excimer denilen uyarılmış gazların (Excited dimer) lazer ablasyonu ile yapılabilir. Korneanın daha kolay ve hassas kazınması ile iyileşme kalitesi artırılabilir. Bunun için kornea trepanı ve kornea disektörü gibi özel aletlerin kullanılabilir. Herhangi bir keratektomi tekniği kullanılsa da, yapılacak işlemlerin mikroskop altında gerçekleştirilmelidir. Yüzeysel keratektomi, iki temel tekniği vardır. Bunlar, tam ensizyonlu ve kısmi ensizyonlu yüzeysel keratektomidir (Ledbetter ve Gilger, 2013).

Tam ensizyonlu keratektomi, lezyonun tamamını uzaklaştıracak boyutta ve derinlikte yapılır. Bunu uygulamak için, mikrometreliselmas bıçak, kornea trepanı veya mikro cerrahi bistrüsü gibi özel aletler kullanılır. İlk ensizyonda genellikle

dairesel olarak uygulanır. Dairesel dışında kare veya üçgen şekilde de ensizyon gerçekleştirilebilir. İlk ensizyonu takiben, korneaya paralel diseksiyon uygulanır. Bu işlemde pens aracılığıyla ensizyonun bir ucu tutulurken, kornea disektörü (Martinez kornea disektörü, 64 numara Beaver mikrocerrahi bıçağı, iris spatülü) yardımıyla ise korneaya paralel diseksiyon uygulanır ve kornea lamelları ayrılır. Başlangıçta ayarlanan ensizyon derinliğine dikkat edilmeli, ensiyon derinliğinin daha da derine inilmemesi gerekir. Tüm ensizyon alanı boyunca diseksiyonun uygulanması sonucu, lezyonlu kornea katmanı alınıp uzaklaştırılır (Şekil 2.8) (Ledbetter ve Gilger, 2013).



Şekil 2.8. Yüzeysel keratektomi prosedüründe, kornea epitelinin bir bölümü ve yüzeysel stroma eksize edilir. (a) Kornea dermoidinin çevresi 64 numara Beaver mikrocerrahi bıçağıyla yaklaşık 0,2-0,3 mm derinliğe kesilir. (b) Lezyonun kenarı 1 X 2 dişli başparmak forsepsi ile kavranır ve kaldırılır. Lezyonun, bistüri diseksiyonu ile altındaki stromadan ayrılır. (c) Stroma diseksiyonu sırasında, daha derin stromal lamellere ilerlemesini önlemek için mikrocerrahi bıçağı teğetsel tutulur. (d) Lamellar diseksiyon Martinez kornea disektörü yardımıyla gerçekleştirilir. (e) Stromal diseksiyon tamamlandıktan sonra, lezyon dikkatlice çıkarılır ve kornea defekti oluşur (Gelatt ve Brooks, 2011).

Kısmi ensizyonlu keratektomi yönetiminde, lezyona yakın bir yerde küçük korneal ensizyon uygulanır. Korneaya atılacak küçük ensizyon, uzaklaştırılması planlanan lezyonlu alana bağlıdır. Uygulanacak ensizyon hattının genişliği ve derinliği de, lezyonun oluşumuna bağlıdır. Lamellar diseksiyonda kullanacak aletin (Martinez kornea disektörü, 64 numara Beaver mikrocerrahi bistrüsü, iris spatülü) girebileceği

genişlikte alan oluşturulması, ensizyon hattının genişliği için yeterli olur (Ledbetter ve Gilger, 2013).

Yüzeysel keratektomi herhangi bir yöntemle gerçekleştirilmesi de, korneada bir defekt oluşacaktır. Oluşan bu defektin, kornea ülseri gibi tedavi edilmesi gerekir. Postoperatif enfeksiyon oluşma durumuna karşı topikal geniş spektrumlu antibiyotik uygulanmalıdır. Bunun dışında postoperatif üveitis ve ağrı oluşumuna bağlı olarak topikal atropin uygulanmalıdır. Keratektomi bölgesinde enfeksiyon ve kornea perforasyonu gibi komplikasyonlar gerçekleşebilir. Bu durumları engellemek için konjunktival greft uygulanması veya diğer destekleyici cerrahi teknikler uygulanmalıdır (Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.4.5.2.2. Konjunktival Greft Uygulamaları

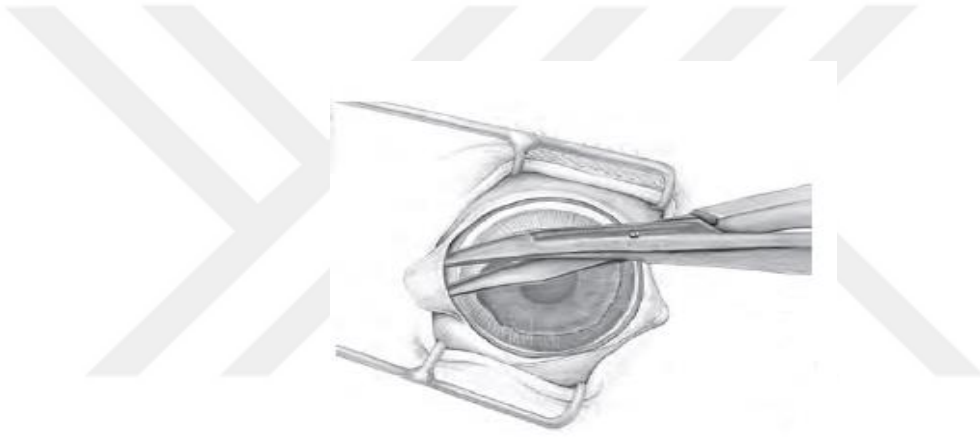
Konjunktiva kaydırmaları ya da yamaları, kronik, enfekte olmuş veya ilerleyici özelliğe sahip kornea ülserlerinde sıklıkla başvuru alan cerrahi tedavi yöntemlerinden birisidir. Konjunktiva flebi, farklı mekanizmalar ile ülser iyileşmesine katkı sağlayarak hızlandırır. Bu mekanizmaların en önemlileri ise lezyonlu korneayı dış faktörlere karşı koruması, defekti fibrovasküler bir doku ile doldurması ve lezyonun olduğu bölgeye kan dolaşımı sağlayarak beslenmesini sağlamasıdır. Kısmi konjunktiva greftleri, tam konjunktiva greftlerine göre daha az komplikasyon riskine sahiptir. Kısmi konjunktiva greftlerinde yalnızca korneanın lezyonlu bölgesi kapatıldığı için hekim tarafından takibi ve ilaç uygulaması daha kolaydır. Ayrıca korneal lezyonun yerine bağlı olarak görüşün kısıtlanmaması, kısmi greft uygulamasının bir diğer avantajıdır (Gelatt ve Plummer, 2022).

Konjunktival greftler, bulbar konjunktiva ve tarsal konjunktiva kullanılarak korneadaki lezyonu örtmek için yerleştirilir. Göz kapağının hareketliliğiyle beraber grefte gerilim uygulanması ve yara hattının açılması riski sebebiyle tarsokonjunktival greftler çok fazla tercih edilmemektedir. Bulbar konjunktival greftler ise bulbus okulinin uyumlu olarak hareket etmesi sayesinde herhangi bir gerilime sebep olmaz (Gelatt ve Plummer, 2022).

Konjunktival greft tiplerinin tümünde, greft yatağı ve ülserin kurallara uygun olarak hazırlanması gerekir. Lezyonun bulunduğu bölge debride edilip gevşek olan epitel ve cansız doku uzaklaştırılır (Gelatt ve Plummer, 2022).

2.4.5.2.2.1. Total (360°) Konjunktival Greft

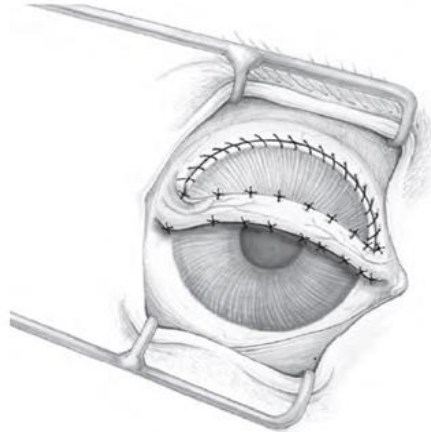
Total greft, ülseratif keratit veya korneayı tümüyle etkileyen durumlar dışında nadiren endike olup, tüm korneayı kaplar. Total greftte limbusun hemen bitişiğinde 360 derecelik konjunktival kesi hattı oluşturulur (Şekil 2.9). Sonrasında ipler konjunktivadan geçirilerek kese ipi şeklinde dikilerek kapatılır. Görüşten ziyade gözü tamamiyle kurtarma amacıyla total greft düşünülmelidir (Gelatt ve Plummer, 2022).



Şekil 2.9. Total greftte limbusun hemen bitişiğinde 360 derecelik konjunktival kesi hattı oluşturulur (Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.4.5.2.2.2. Köprü veya Bipedikül Greft

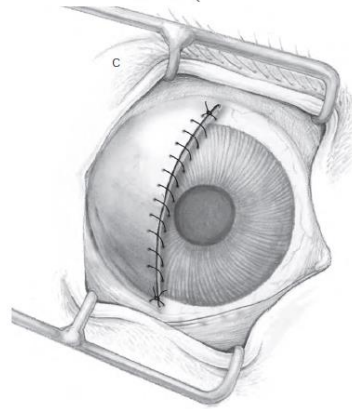
Konjunktivaya her iki noktadan da bağlı lineer bir greft olan köprü greft, lineer korneal lezyonlarda, korneal yırtıklarda veya ek vaskülarizasyona gerek duyabilecek ülserlerde endikedir. Köprü greftler, lineer korneal lezyona bitişik veya paralel olarak konjunktivayı 180° açıyla limbustan kesilir (Şekil 2.10) (Gelatt ve Plummer, 2022).



Şekil 2.10. Köprü şeklindeki greftte bulbar konjunktivaya basit sürekli dikişler ile kapatıldıktan sonraki hali. (Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.4.5.2.2.3. Şapka Şeklinde (180°) Konjunktival Graft

Şapka greftler, korneanın periferik lezyonları için endikedir. Lezyona bitişik olan konjunktiva, limbustan kesilerek alt taraftan çıkarılıp lezyonu kapatmak için ilerletilir ve basit dikişlerle sabitleyerek dikilir (Şekil 2.11) (Gelatt ve Plummer, 2022).



Şekil 2.11. 180 dereceli ya da şapka şeklindeki greft, lezyonu örtecek şekilde ilerletilir ve 2-4 adet basit sürekli dikiş atılır (Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.4.5.2.2.4. Pedikül Konjunktival Graft

En kullanışlı konjunktival greftlerden birisi olan pedikül veya rotasyonel greft, veteriner oftalmologlar tarafından en çok tercih edilen konjunktival grefttir. Bulbar konjunktivadan kaldırılacak pedikülün tabanının, lezyonun korneadaki lokalizasyonuna göre değişir. Pedikül greftinin tabanı, lezyona en yakın limbus alanına

yönlendirilse de, bunu uygulamak çok zordur. Ancak uygulanması durumunda iyileşmenin maksimum düzeyde olması beklenen bir greft tekniği olur. Kornea lezyonuna yönlendirilen konjunktival greft; kornea lezyonu hizasında, 7-0 veya 9-0 poliglaktin 910 ya da naylon ip kullanılarak, birkaç basit ayrı dikiş atılır. Bu sayede lezyon ile greft arasında yapışma sağlanır. Lezyon alan dışındaki pedikül bölümlerine dikiş atılmamalıdır. Bu bölgelere dikiş atılması durumunda pedikül greftine kan akışı engellenir. En son bulbar konjunktivadan kaldırılan pedikül yarası; 7-0 veya 9-0 poliglaktin 910 ya da naylon ip kullanılarak, basit sürekli dikiş ile kapatılır (Şekil 2.12). Greftlerin yerleştirilmesinden 4-12 hafta sonra, limbustaki pedikül flebin tabanı kesilerek kan akışı sonlandırılmalıdır. İlk başta topikal anestezi uygulanır, sonrasında tenotomi makasıyla pedikül grefti kesilir. Kan akışının sonlandırılması ile konjunktival greft geri çekilerek zamanla yok olur. Buna bağlı olarak korneadaki skar oluşumu en az düzeye indirilir (Ledbetter ve Gilger, 2013).



Şekil 2.12. Pedikül greftin korneaya basit sürekli dikişler ile dikilmesinden sonraki halini gösteren şema (Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.4.5.2.2.5. Ada Konjunktival Greft

Kan akışı kesilen ve serbest olan konjunktival dokunun, korneanın lezyonlu bölgesine yama uygulanmasıdır. Bu greftler bağımsız bir konjunktiva dokusu olduğu için, ‘konjunktival dokunun korneaya nakli’ olarak da açıklanabilir. Daha çok derin kornea lezyonları ve perforasyonlarında uygulanır. Transplante edilecek doku, tarsal veya bulbar konjunktivadır. Alınan greft; greftin ön yüzü yukarıda olacak şekilde, korneadaki lezyona basit ayrı veya basit sürekli dikişler ile transplante edilir. Ada

şeklindeki greft, operasyon öncesi lezyon etrafında bulunan kornea vaskülarizasyonua bağlı olarak genellikle 3-5 gün içinde yeniden vaskülerize olur (Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.4.5.2.2.6. Yama Materyali Olarak Amniyotik Membran Kullanılması

Bullöz keratopati ve yüzeysel keratektomi sonrası, malazik stromal ülserlerin tedavisinde, korneal rekonstrüksiyonu sağlamak amacıyla amniyotik membranlar transplante edilebilir. Amniyotik membranlar; antifibrotik, antianjiyogenik, antiproteaz, anti-neoplastik ve anti-inflamatuvar gibi yararlı özelliklere sahiptir. Tüm kornea katmanlarına uygulanan keratotomi uygulaması sonrası greft materyali olarak kullanılır. Amniyotik membran, tek olarak ya da konjunktival greft ile beraber transplante edilebilir (Gelatt ve Plummer, 2022).

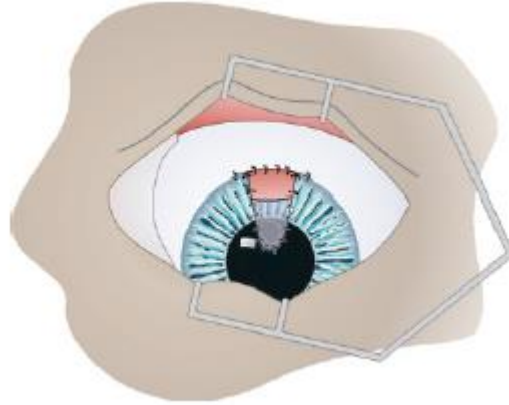
2.4.5.2.2.7. Yama Materyali Olarak İnce Bağırsak Mukozasının Kullanılması

Köpeklerde kornea ülserinin tedavisinde uzun bir süre kullanılan domuzların ince bağırsak submukozasından hazırlanmış greft, ticari olarak steril paketler içinde, yaprak ya da disk şeklinde liyofilize edilmiş halde satılan ve hazırlanması için ekstra bir iş durumu olmayan bir malzemedir. Domuzların ince bağırsak submukozasından hazırlanmış greft, kornea iyileşmesine ve iskelet işlevi görerek incelmış kornea dokusunun yapısal olarak desteklenmesine yardımcı olur. Amniyotik membran gibi, tek olarak ya da konjunktival greft ile beraber transplante edilebilir (Gelatt ve Plummer, 2022).

2.4.5.2.2.8. Korneoskleral veya Korneokonjunktival Transpozisyon

Korneadaki bir defekti onarmak için korneoskleral veya korneokonjunktival transpozisyon tekniği uygulanabilir. Bunun için defekt yakınındaki kornea ve korneaya bağlı dokudan (sklera veya konjunktiva) kaldırılan bir pedikülün defekte doğru kaydırılır. Sentral, derin veya perfore kornea lezyonları kapatmak için etmek için, lezyonların etrafında sağlıklı kornea dokusu bulunması gerekir. Önceden perfore olmuş ya da işlem sırasında perfore olan kornea defektlerinde anterior segment, laktatlı

ringer veya izotonik tuzlu su solüsyonları ile doldurulur. Korneadaki lezyon debride edilir. 64 numara Beaver tipi mikrocerrahi bıçağı ile limbusa ensizyon gerçekleştirilir. Ensizyon hattı limbustan biraz daha ilerletilerek sklera ve konjunktivaya kadar ulaşılır. Graft pens yardımıyla kaldırılır ve lezyonu tamamen kapsayacak kadar çekilir. Graft basit ayrı dikişlerle sabitlenir. Daha sonra bulbar konjunktiva veya limbusdaki yara hattına 7/0-9/0 emilebilir bir ip ile, basit sürekli dikişler atılır (Şekil 2.13). Korneoskleral/konjunktival yamalama tekniği, diğer yamalama tekniklerine göre daha az skar dokusuna neden olacağından kornea saydamlığında daha az kayıp meydana gelir (Gilger, 2008). Postoperatif tedavide topikal antibiyotik kullanılır. Operasyondan önce kültür, antibiyogram ve sitoloji sonuçlarına göre antibiyotik seçimi yapmakta yarar vardır. Bunu dışında postoperatif üveitis ve ağrı oluşumuna bağlı olarak topikal atropin ve sistemik non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar da kullanılabilir (Gilger, 2008; Ledbetter ve Gilger, 2013).



Şekil 2.13. Korneoskleral greft dikildikten sonra bulbar konjunktiva limbusa 7/0-9/0 emilebilir bir ip ile, basit sürekli dikişler atılır (Gelatt ve Brooks, 2011).

2.4.5.2.3. Keratoplasti

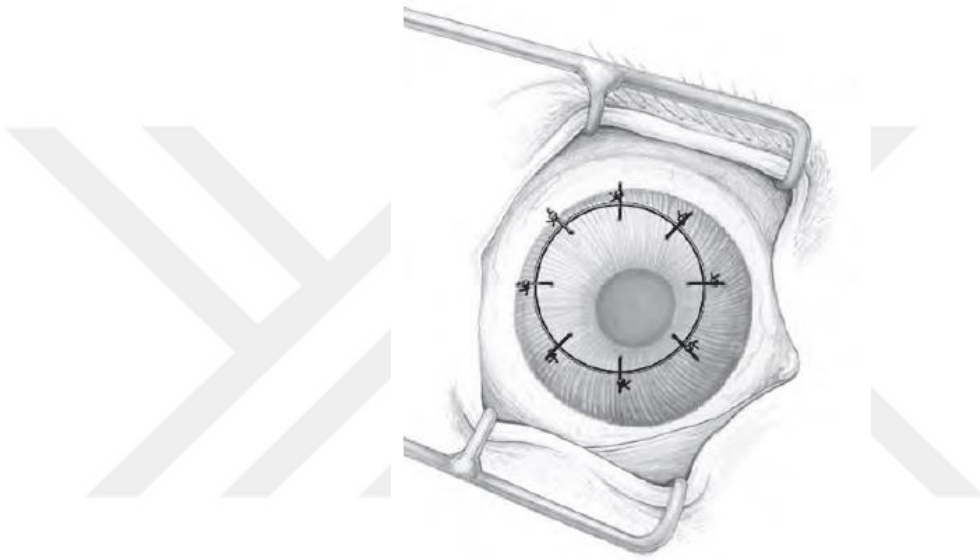
Hastalıklı korneanın alınıp, yerine sağlıklı kornea yerleştirilmesi tekniğine kornea transplantasyonu (kornea nakli) veya keratoplasti denir. Lamellar keratoplasti ve penetran keratoplasti olmak üzere iki tip keratoplasti tekniği vardır (Ledbetter ve Gilger, 2013).

Lamellar keratoplasti, kornea epiteli ve stromanın eşit kalınlıkta greft dokusu ile değiştirilerek çıkarılması yöntemidir. Bu durumda Descement membran zarar görmez. Kornea dejenerasyonunda, kornea sekesterlerinde ve korneal neoplazilerde bu yöntem kullanılabilir. Bu yöntemin kullanılmasıyla göz içi komplikasyonlar genellikle görülmez (Ledbetter ve Gilger, 2013).

Penetran keratoplasti ise; tüm kornea katmanlarının alınması ve aynı tür hayvandan alınan, aynı kalınlıkta kornea grefti ile yer değiştirilmesi tekniğine denir. Alıcı korneanın, canlı endotel hücreleri içeren bir greft olması gerekir. Merkezi bir kornea opaklığı durumunda görüş kaybı şekillendiğinde bu yöntem kullanılır. Bu yöntemde amaç, greftin kabulü ve saydam korneanın korunmasıdır. Glukom, keratokonjunktivitis sikka, göz kapağı ya da kirpik anomalileri, aktif enfeksiyonlar veya ön segmentin diğer herhangi bir yangı durumu yüksek düzeyde greft reddine neden olabilir (Ledbetter ve Gilger, 2013).

Penetran keratoplasti operasyonundaki ilk aşamada, sklera kollapsını engellemek için skleral destek halkası yerleştirilir. Çeşitli tiplerde skleral destek halkaları mevcut olup, daha çok McNeil-Goldman halkası yaygın olarak kullanılır. Ön halka bulbar konjunktivaya, arka halka fornikslere, blefarosta kapak anteriörüne gelecek şekilde halka yerleştirilir. Sonrasında halka skleraya 5-0 bir ip ile dört dikiş atılır (McNeill ve ark., 1977; Olson, 1981). Greftin santralizasyonu yapılır (Barron, 1998). Transplantasyon için en uygun doku homolog kornea dokusudur. Ancak ksenografi yüksek oranda başarısızlıkla sonuçlanır. Alıcı korneanın trepanasyonunda, trepan dikey konumlandırılır ve trepanizasyon işlemine başlanır (Ledbetter ve Gilger, 2013). Trepanasyonun bıçak kısmı saat yönünde çevrildiğinde kesi yapar. Trepanın mümkünse Descement membrana yakalaşana kadar kesilmesi önerilir, ancak ön kamaraya girilmemesi gerekir (Barron, 1998). Ön kamaraya trepan ile girildiğinde iris ile lens hasara uğrayabilir. Trepan Descement membrana yaklaşıldığında trepanizasyon işlemi durdurulur. Sonrasında kornea, ince kornea makası veya bistüri ile ensize edilerek alınır (Barron, 1998; Ledbetter ve Gilger, 2013). Ensizyon sırasında humor akuozusun dışarıya sızması durumunda Descement membranının ayrılması muhtemeldir. Ön kamaradan sıvı gelmemesi postoperatif greft yetmezliğine neden olur (Barron, 1998; Brown ve ark., 1965). Ön kamaradan çıkan sıvının yerine

viskoelastik maddeler kullanılarak ön kamara yeniden şekillenir. Grefti yerinde tutmak için ilk olarak kardinal dikiş de denilen, 4 ile 8 adet basit ayrı dikiş atılır (Şekil 2.14). Yarayı kapatmak için ise 9/0-11/0 naylon iple basit ayrı veya basit sürekli dikiş atılır. Son dikiş atılmadan önce, viskoelastik madde ön kamaradan aspire edilmesi gerekir ve onun yerine ön kamara göz içi dengeli tuz solüsyonu ile tekrar doldurulur. Bu şekilde postoperatif hipertansiyon olasılığı azaltılır. Postoperatif olarak topikal antibiyotikler ve kortikosteroidler yaygın olarak kullanılır (Ledbetter ve Gilger, 2013).



Şekil 2.14. Penetran keratoplasti yönteminde yara kenarlarına basit ayrı kardinal dikişlerin atılmasını gösteren bir şema (Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.5.Rosa Damascena

Rosa damascena Mill.; çiçeğin kralı olarak bilinen, olağanüstü özelliklere sahip, ilhamın, saflığın, sevginin, mutluluğun ve güzelliğin simgesi olan bir bitkidir (Akram ve ark., 2020; Labban ve Thallaj, 2020; Özcan ve Dönmez, 2018). Rosaceae familyasının en önemli türlerinden birisi olan gül, günümüzde 18.000 bitki çeşidi ve 200'den fazla gül türü vardır (Akram ve ark., 2020; Labban ve Thallaj, 2020). Isparta Gülü, Pembe Yağ Gülü, Şam Gülü ve Yağ Gülü olarak bilinen *Rosa damascena*; yaklaşık 1-2 metre yüksekliğinde, pembe renkli çiçekleri, katmerli ve kuvvetli koku etkisi olan bir bitkidir (Akram ve ark., 2020; Bilir, 2010). Yaklaşık 50 yıl kadar ömrü olan, 5-7 çanak yapraklı, dikenli gövde ve dallara sahiptir (Akram ve ark., 2020; Özcan

ve Dönmez, 2018). Gülün tarihi geçmişi, yapılan çalışmalara göre insanlık tarihinden çok daha eskilere uzandığı belirtilmiştir (Akram ve ark., 2020; Yıldırım, 2016). Gül, dünyada yaygın olarak Türkiye, Güney Rusya, Bulgaristan, Fas gibi yerlerde yetiştirilmektedir. Gül yağının dünya piyasasında önemi büyük olmasından dolayı, en fazla üretim yağ gülü yetiştiriciliği yapılan yerlerdir. Yağ gülü en çok Türkiye'nin Göller Yöresi Bölgesi'nde, Bulgaristan'ın ise Kazanlık Bölgesi'nde yetiştirilir ve bu bölgelerde gülün ismi Isparta Gülü ve Kazanlık Gülü olarak da adlandırılmaktadır (Özcan ve Dönmez, 2018). Türkiye'de en çok Isparta'da üretilen gül, Isparta'nın dışında Burdur, Denizli ve Afyon'da da yetiştirilmektedir (Bilir, 2010). Isparta Gülü, pembe renkli çiçeklerini yılda bir defa vermektedir. Çiçeklenme dönemi Mayıs-Haziran aylarında görülür. Bu dönemlerde sabahın erken saatlerinde çiçekler açmaya başlar. Açılan çiçeklerin petalleri (taç yapraklar) aynı gün veya bir sonraki gün dökülür. Bu dönemde çiçekler 1.5 – 2 ay boyunca sürekli yeniler (Bilir, 2010). Park, bahçe ve evlerde süs bitkisi olarak yetiştirilen gül; parfüm, kozmetik, gıda, baharat gibi alanlarda kullanılmaktadır (Boskabady ve ark., 2011; Özcan ve Dönmez, 2018). Bunların dışında tıbbi ve farmakolojik etkileri nedeniyle ilaçlarda da kullanımı olan gülün modern farmakolojik önemi vardır (Akram ve ark., 2020). Birçok alanda kullanımı olan gülün ilgi görmesinde aynı zamanda kutsal inançların önemli bir yeri olduğu çok sayıda çalışmada belirtilmiştir (Yıldırım, 2016). İslam dininde Hz Muhammed'in sembolü ve çiçeği olarak bilindiği için mevlid törenlerinde, mübarek gün ve gecelerde, camilerde, evlerde gül suyunun kullanımı yaygın olarak görülür (Akram ve ark., 2020; Yıldırım, 2016).

Gülün kimyasal bileşenleri açısından fitokimyasal, tat bileşikleri ve mineral içermektedir. Gülün izole yapraklarında antosiyaninler, terpenler, flavonoidler, glikozitler, C vitamini, mirsen, kaempferol, kuersetin (quercetin); çiçeklerinde ise sabit yağ (fatty oil), organik asitler ve tabaklayıcı madde (tanning matter) içerir (Akram ve ark., 2020). Yapılan çeşitli analizlere göre Türk gül yağlarında; monoterpenik alkoller, uzun zincirli hidrokarbonlar, oksitler, eterler, aldehytler ve fenoller içerdiği belirtilmiştir (Özcan ve Dönmez, 2018). Gülün esansiyel yağında, gül yağının karakteristik lezzetlendirici bileşenleri bulunur. Bu bileşenler β -damasen, β -damasenon ve β -iyonen'dir. Gülün içerisinde tat bileşikleri dışında kalsiyum, sodyum,

potasyum, magnezyum, fosfor, demir, bakır, manganez, çinko ve bor gibi mineral içerikleri de bulunur. Rosa damascena'nın çok sayıda farmakolojik etkilerinin temel maddesi, fenolik bileşiklerdir. Gül içerisindeki fenolik bileşikler; antioksidan, antimutajenik, antikanser, antiinflamatuvar, antidepresan ve serbest radikal temizleyici gibi çok sayıda farmakolojik etkileri bulunur (Akram ve ark., 2020).

Rosa damascena'nın geniş spektrumlu antimikrobiyal etkilerinin olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (Boskabady ve ark., 2011). Gülde yer alan feniletıl alkol, flavonoidler ve terpenoidler gibi önemli fenolik bileşiklerin antimikrobiyal etkisi vardır (Akram ve ark., 2020). Antimikrobiyal etki gösteren önemli gül ürünleri ise; uçucu (esansiyel) yağ, saf ve hidrosoldür (Boskabady ve ark., 2011). Gülün saf ve uçucu yağ ürünleri; *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Erwinia carotovora* ve *Chromobacterium violaceum* suşlarına karşı güçlü ve geniş antibakteriyel etkisi olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, saf gülün hem gram (+) hem de gram (-) bakterilere karşı antimikrobiyel etkisi vardır. Ancak gülün saf ve uçucu yağ ürünlerine karşı en hassas olan bakteriler; *Escherichia coli* ve *Chromobacterium violaceum*'dur (Akram ve ark., 2020).

Rosa damascena'nın çok sayıda farmakolojik etkilerinin arasında oftalmolojik etkileri de mevcuttur. Rosa damascena'nın bitkisel göz damlası; konjunktivitis, post-operatif katarakt, akut dakrriyosistitis ve konjunktival kserozis gibi çeşitli oftalmik hastalıklarda kullanılmak üzere araştırma yapılmıştır. Bu araştırma sonucunda, gülün anti-enfektif ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle birçok gözde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (Akram ve ark., 2020).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Çalışmada Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen ortalama 250 gr olan, yaklaşık 4-6 aylık, 28 adet, dişi, sağlıklı, beyaz Spraque Dawley ırkı rat kullanıldı. Çalışma, MAKÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 23.08.2023 tarih ve 1168 sayılı izni ile gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce tüm ratların sağlıklı kornealara sahip olmasının teyit edilmesi amacıyla, ratlar genel klinik ve göz muayenesinden (inspeksiyon) geçirildi. Bu muayeneler sonucunda sağlıklı olduğu tespit edilen 28 adet rat çalışmaya dahil edildi. Ratlar; standart pelet rat yemi ve su ile ad libitum olarak beslendi ve 21-24°C sıcaklıkta, %60-70 nemde, 12 saatlik ışık/karanlık döngüsü bulunan odalarda 7'şerli olacak şekilde 4 ayrı kafeste, standart koşullarda tutuldu (Şekil 3.1). Deneylerden bir hafta önce ratlar laboratuvara alıştırıldı.



Şekil 3.1. Deney hayvanlarının barındığı kafesler.

3.1.2. Muayenede Kullanılan Gereçler

- ✓ Deney hayvanı tutma eldiveni
- ✓ Direkt oftalmoskop (Heine beta 200, Almanya)

- ✓ Korneal boyama için Fluorescein %10'luk flakon (5 ml)

3.1.3. Anestezide Kullanılan Gereçler

- ✓ Steril insülin enjektörü
- ✓ Ksilazin (Xylazin Bio %2, Bioveta)
- ✓ Ketamin (Ketasol % 10, İnterhas)
- ✓ Steril göz serviyeti

3.1.4. Tedavi Sırasında Kullanılan Gereçler

- ✓ Fluorescein %10'luk flakon (5 ml)
- ✓ Saf gül suyundan elde edilen hidrosoller (RDD ve RDJ)
- ✓ Moxai %0,5'lik topikal göz damlası (5 ml)

3.1.5. Mikrobiyolojik Analiz Sırasında Kullanılan Gereçler

- ✓ Transport svab steril eküvyonlu kültür tüpü
- ✓ %5 koyun kanlı agar (steril petri kabı içerisinde)

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Kullanılacak ratlar, www.randomization.org tarafından rastgele atama yöntemi ile dört gruba ayrılmıştır. Ratlar; bakteriyel keratitisi sonrası Rosa damascena damla (RDD) uygulama grubu (7 adet), RD jel (RDJ) uygulama grubu (7 adet), pozitif kontrol (PK) grubu (7 adet) ve negatif kontrol (NK) grubu (7 adet) olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

3.2.2. Staphylococcus aureus (SA) Suşunun Hazırlanması

Bakteriyel keratitisi modeli oluşturmak ve gülün (Rosa damascena, RD) antibakteriyel aktivitesini değerlendirmek için seçilen gram pozitif özellikte olan MRSA ATCC 43300 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 standart suşları kullanıldı. Çalışmada kullanılan gül (Rosa damascena) hidrosollerinin antibakteriyel aktivitesini değerlendirilmesinde sıvı mikrodilüsyon yöntemi uygulandı. Uygulanacak patojen suşların RD'ye karşı duyarlılığını belirlemek için Mueller-Hinton broth besiyeri kullanıldı. Ticari olarak temin edilen Mueller Hinton Broth besiyeri, distile su içerisinde 21 g/lt olacak şekilde dilüe edilerek çözdürüldü. Çözdürülme işleminden sonra 10'ar ml olacak şekilde deney tüplerine dağıtıldı. Otoklavda 121°C'de 15 dakika süresince sterilize edildi. Test mikroorganizmaları, Tryptic Soy agarı pasajlandı ve 37 °C' de 24 saat inkübe edildi. CLSI önerileri doğrultusunda 1 gün boyunca inkübe edildikten sonra bakteri kültüründeki kolonilerden, steril fizyolojik tuzlu su ile 0,5 Mc Farland standartlarındaki bulanıklığa uygun olacak şekilde bakteri süspansiyonu hazırlandı. Son inokülüm konsantrasyonu 5×10^5 CFU (colony forming units)/ml olacak şekilde, 1/100 oranında sulandırıldı.

3.2.3. SA Suşunun Uygulanması

Ratlar bakteriyel ekim öncesinde preanestezisi ve sedasyonu için intraperitoneal olarak 50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 7 mg/kg ksilazin hidroklorür uygulanarak genel anesteziye alındı (Şekil 3.2). Ratların sağ gözünde, korneanın orta

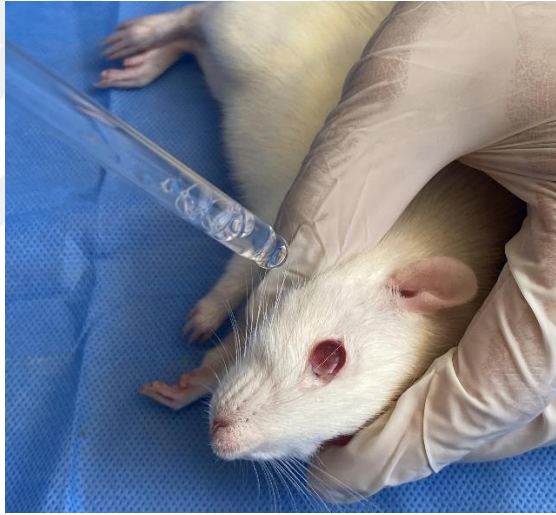
kısmına 26 gauge enjektör ucu yardımıyla birbirine paralel 3 mm uzunluğunda 4 tane stromaya ulaşacak şekilde loob yardımıyla kazındı (Şekil 3.3). 1×10^5 CFU/mL içeren SA süspansiyonundan 0.1 mL, bakteriyel keratitisi modeli oluşturmak için ratların sağ gözüne damlatıldı (Şekil 3.4). SA süşunun ekiminden sonraki 24 saat boyunca herhangi bir uygulama yapılmadı (Yu ve ark., 2021). Kornea kalınlığının her ne kadar iyileşme üzerine önemi olsa da, elimizdeki ekipman kısıtlaması nedeniyle kazıma işlemi sırasında kornea kalınlıkları ölçülmedi. Ratlarda tek göz üzerinde çalışmamızın amacı, iki göze keratitisi modeli oluşturulması durumunda geçici süreliğine görme kaybına bağlı normal yaşamını yerine getirememesi durumu söz konusu olabilir. Bu durumdan dolayı iki gözde deneysel bakteriyel keratitisi modeli oluşturulmadı.



Şekil 3.2. İnsülin enjektörüne çekilen anestezi maddelerinin ratların intraperitoneal bölgesine enjekte edilerek genel anesteziye alınması.



Şekil 3.3. Ratların sağ gözünde, 26 gauge enjektör ucu yardımıyla steril bir şekilde kazınması.



Şekil 3.4. Kazınan korneaya SA süspansiyonun damlatılması.

3.2.4. Rosa damascena'nın (RD) MIC Değerleri

Çalışmada kullanılan saf *Rosa damascena* (RD) bitkileri Isparta ili Atabey ilçesindeki yetiştiricilerden temin edildi (Şekil 3.5). RD bitki ekstraktlarının minimum inhibitör konsantrasyonunu (MIC) belirlemek için 96 kuyucuklu mikrolitre plakalar kullanılarak seri seyreltme tekniği uygulandı. Mikropleytin 1'den 12'ye kadar yatay şekilde uzanan kuyucukların her birine 100µl Mueller-Hilton Broth besiyeri aktarıldı.

RD bitki hidroselleri 100 µl hazırlanıp ilk kuyucuklara ilave edildi. Birinci kuyucuktan 100 µl alınıp, 10.kuyucuğa kadar 2'şer kat seri dilüsyon yapıldı. Bakteri inokulumundan 10'ar µl alınarak bir sonraki tüm kuyucuklara (12. kuyucuk hariç) dağıtıldı. 11. kuyucuk bakterilerin kontrolü, 12. kuyucuk ise bitki hidrosollerinin kontrolü için kullanıldı. Son bakteri inokulumu her kuyucuk içerisinde EUCAST ve CLSI önerilerine uygun olarak yaklaşık 5×10^5 CFU/mL olarak hazırlandı. Mikropleytlerin üzerileri steril plastik kapaklar ile kapatıldı ve 27°C'de aerobik ortamda 18-20 saat inkübe edildi. Kuyucuklardaki inokulumun son konsantrasyonu, 5×10^5 koloni oluşturan birim CFU/ml ve bitki ekstraktlarının final konsantrasyonu 1,6-3,125 µg /ml arasında oldu. İnkübasyon sonunda üremenin olmadığı en son kuyucuk Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değeri olarak belirlendi.



Şekil 3.5. Isparta Gülü (Atabey, Isparta).

3.2.5. Gül Hidrosollerinin Hazırlanması

Gül hidroselleri distilasyon ile elde edilen gül suyudur. Gül hidroselleri fabrika tipi distilasyon yöntemi ile hazırlandı. Bunun için yağ gülü çiçekleri günlük olarak toplandı ve toplanan taze çiçeklerden su distilasyon tekniği ile gül yağı ve gül suyu damıtıldı. Fabrika tipi damıtma usulü ise bakır veya paslanmaz çelik kazanlarda su distilasyonu tekniği ile yapıldı. Taze gül çiçekleri 3 tonluk damıtma kazanlarına 500 kg kadar basıldı ve üzerine 1.5 ton kadar su ilave edildi. Buhar kazanında üretilen sıcak su buharı damıtma kazanının altındaki serpentin borulardan geçirildi ve suyun

kaynaması sağlandı. Damıtma suyuna litre başına 2,5 gram Tween-20 maddesi katıldı. Damıtma işlemi yaklaşık 1.5 saat kadar 100°C’de ve 1.5 bar buhar basıncında devam etti. Kaynamayla birlikte çiçek petallerinden ayrılan uçucu yağlar, kondensere doğru sürüklenerek orada yaklaşık 35 °C’de yoğunlaştı. Yağlı su, kondenserin hemen altında yer alan 500 litre hacimli distilat tankına akıtıldı ve oradan da florentin kabına aktarıldı. Gül yağının ikinci distilasyonu sonunda florentin kabında gül yağının altında toplanan ve gül suyu olarak adlandırılan aromatik su elde edildi.

RD damla formülasyonunun hazırlanmasında ilk olarak %0,9 NaCl izotonik su hazırlandı. Poloxamer 188 ve poloxamer 407 sırası ile hassas terazide tartıldı ve 5°C de distile su içerisinde 2 saat boyunca karıştırıldı. Sonrasında gül suyu ilave edildi. En son olarak, elde edilen formülasyon +4 °C’de buzdolabında muhafaza edildi.

RD jel formülasyonunun hazırlanması için soğukta hazırlama metodu kullanıldı. İlk olarak %0,9 NaCl izotonik su hazırlandı. Bu solüsyona Carbopol 940 ilave edildi. Poloxamer 188 ve poloxamer 407 sırası ile hassas terazide tartıldı ve soğuk suda manyetik karıştırıcı ile tamamen çözününceye kadar homojenize edildi. Karışıma ardından gül suyu eklendi. Formülasyonun pH’ı 5-5,5 düzeyine ayarlandı. Jel formülasyonu şeffaf hale gelmesi için 48 saat boyunca +4 °C’de buzdolabında muhafaza edildi.

3.2.6. Deney Gruplarının Tedavi Protokolleri

SA suşu ile bakteriyel keratitis oluşturulan 28 ratın medikal tedavi protokolleri, gruplara göre aşağıda belirtilen şekilde uygulandı.

RDD grubundaki ratlara, RD damla preparatı 1 hafta süreyle günde 4 kere, birer damla olacak şekilde (Şekil 3.6); RDJ grubundaki ratlara, RD jel preparatı 1 hafta süreyle günde 4 kere, kornea hattı (genişliği) boyunca (Şekil 3.7); PK grubundaki ratlara, topikal moksifiloksasin (Moxai, Abdi İbrahim) damla 1 hafta süreyle günde 4 kere, birer damla olacak şekilde (Şekil 3.8); NK grubundaki ratlara, %0,9’luk izotonik tuzlu su solüsyonu günde 4 kere topikal olarak birer damla olacak şekilde göze uygulandı (Şekil 3.9).



Şekil 3.6. Enfeksiyon sonrası RDD grubundaki ratlara RDD preparatının uygulanması.



Şekil 3.7. Enfeksiyon sonrası RDJ grubundaki ratlara RDJ preparatının uygulanması.



Şekil 3.8. Enfeksiyon sonrası PK grubundaki ratlara moksifiloksasinin uygulanması.



Şekil 3.9. Enfeksiyon sonrası NK grubundaki ratlara sodyum klorürün topikal uygulanması.

3.2.7. Bakteriyel Açıdan Enfekte Korneaların Klinik Muayenesi ve Skorlanması

Tüm gruplarda *Staphylococcus aureus* etkeni ile enfekte olan korneanın tedaviden önce ve sonrasında korneal opasite, konjunktival hiperemi, şemozis (konjunktival ödem), korneal ödem, konjunktival akıntı gibi bulgulara göre klinik açıdan muayene edildi. Muayene sırasında bu bulguların varlığına ya da şiddetine göre skorlama yapıldı. Korneal opasite 0-4 arası derecelendirilerek (0 = tamamen berrak, 1 = hafif puslu, iris ve göz bebekleri kolaylıkla görülebilir; 2 = hafif düzeyde opak, iris ve göz bebekleri hala görülebilir; 3 = orta düzeyde opak, göz bebekleri zorlukla görülebilir; 4 = tamamen opak, göz bebekleri görülmez) değerlendirildi (Şekil 3.10). Konjunktival hiperemi 0-3 arası (0= Hiperemi yok, 1= Minimum düzeyde konjesyon, 2= Parlak kırmızı renkte konjunktiva, 3= Koyu kırmızı renkte konjunktiva) derecelendirildi (Şekil 3.11). Şemozis 0-3 arası derecelendirilerek (0= Şemozis yok, 1= Konjunktivada minimum düzeyde ödem, 2= Göz kapaklarının dışa doğru dönmesiyle birlikte belirgin konjunktival ödem, 3= Göz kapakları açılmasa bile açıkça görülebilen konjunktival ödem) değerlendirme yapıldı (Şekil 3.12). Korneal ödem 0-2 arası (0= ödem yok; 1 = ödem mevcut ancak hafif düzeyde, 2 = çok belirgin ödem) derecelendirildi (Şekil 3.13). Konjunktival akıntı 0-3 arası (0= Akıntı yok, 1= Minimum düzeyde akıntı, 2= Göz kapaklarının akıntıyla beraber yapışması, 3= Akıntı ile beraber ıslanan göz çevresindeki kıllar ve cilt bölgelerinin yangısı) skorlandı (Şekil 3.14). Ayrıca klinik muayenede fluorescein sodyum ile korneal boyama yapılarak kornea epitelinde erozyonun derecesi değerlendirildi (Şekil 3.15) (Mitra ve ark., 2000;

Yueruek ve ark., 2008). Skorlama işlemi; medikal tedaviden önce, tedavinin 3., 5. ve 7. günü olmak üzere toplamda 4 defa yapıldı.



Şekil 3.10. RDJ grubundaki ratın post-enfeksiyon klinik muayenesindeki korneal opasitenin görünümü.



Şekil 3.11. RDD grubundaki ratın post-enfeksiyon klinik muayenesindeki konjunktival hipereminin görünümü.



Şekil 3.12. NK grubundaki ratın post-enfeksiyon klinik muayenesindeki şemozisin görünümü.



Şekil 3.13. NK grubundaki ratın post-enfeksiyon klinik muayenesindeki korneal ödemin görünümü.



Şekil 3.14. NK grubundaki ratın post-enfeksiyon klinik muayenesindeki konjunktival akıntının görünümü.

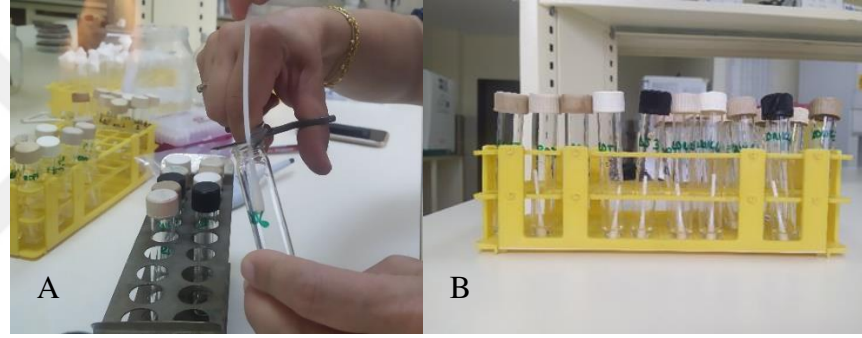


Şekil 3.15. RDD grubundaki ratın post-enfeksiyon klinik muayenesindeki epitel erozyonun derecelendirilmesi için fluorescein boyamanın uygulanması.

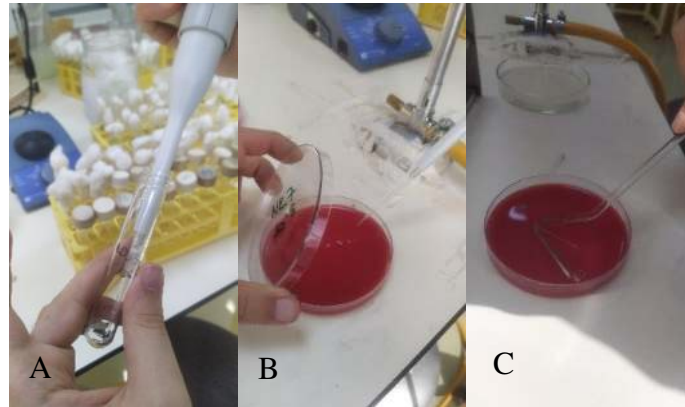
3.2.8. Bakteriyel Açıdan Enfekte Korneaların Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi

Tedavi sırasında ve tedavi sonrasında kalan canlı bakteri miktarını belirlemek için standart plaka sayımı yöntemi kullanıldı. Tedavinin 3. ve 7. günlerinde olmak üzere iki kez ratların korneasından svap örnekleri alındı. Alınan svap örneklerinin ucu steril deney tüpü içerisinde kesildi (Şekil 3.16 A) ve 0,9 ml steril fizyolojik tuzlu su

(FTS) içeren deney tüplerinin içerisine bırakıldı (Şekil 3.16 B). İçinde svap örnekleri bulunan deney tüpleri 5 kez 30 saniye boyunca vortekse tabi tutularak svap üzerindeki bakteriler sıvıya aktarıldı. Daha sonra her bir svap örneğindeki canlı bakteri sayımı için elde edilen homojen sıvıdan 0,1 ml alınıp 0,9 ml steril FTS içeren steril deney tüplerine aktararak 10^5 'e kadar seri dilüsyonlar yapıldı (Şekil 3.17 A). Seri dilüsyon, 10^5 dilüsyondaki sıvıdan 0,1 ml atılarak tamamlanır. Seri dilüsyonun 5 katlı sulandırmasının son 3 dilüsyonundan (10^{-3} , 10^{-4} ve 10^{-5}) her birinden ayrı ayrı ikişer adet %5 koyun kanlı agara 0,1 ml bakteri süspansiyonu aktarıldı (Şekil 3.17 B). Aktarılan sıvı drigalski spatülü yardımıyla agarın her yüzeyine yayıldı ve agarlar 37°C 'de 1 gün boyunca inkübe edildi (Şekil 3.17 C). 1 gün sonrasında agarlarda koloni sayımı yapıldı ve mililitrede koloni oluşturan birim (CFU/ml) hesaplandı (Şekil 3.18).



Şekil 3.16. (A) Alınan svap örneklerinin ucu steril deney tüpü içerisinde kesilmesi ve (B) svap uçlarının steril fizyolojik tuzlu su içeren deney tüplerinin içerisine bırakılması.



Şekil 3.17. (A) Bakteri içeren homojen sıvının seri dilüsyonlarının mikropipet ile yapılması. (B) NK-7'nin 10^{-5} dilüsyonundaki bakteri süspansiyonun %5 koyun kanlı agara aktarılması. (C) Agara aktarılan bakteri süspansiyonun drigalski spatülü ile agarın her yüzeyine yayılması.



Şekil 3.18. 1 gün boyunca inkübe edilen agarların koloni sayımının yapılması.

3.2.9. İstatistiksel Analiz

Grupların aynı zaman dilimlerindeki farkların tespit edilmesi için Kruskal-Wallis testi yapıldı, daha sonrasında farkın hangi gruptan olduğu belirlenmek için Post-hoc Dunn testi yapıldı. Klinik muayene parametreleri açısından, grup içindeki zamanların tedavi öncesine göre istatistiksel olarak farkı belirlemek amacıyla Friedman testi kullanıldı. Standart bakteri sayılarının grup içindeki zamanlar içerisinde istatistiksel olarak farkı belirlemek amacıyla Wilcoxon testi yapıldı. Elde edilen istatistiksel veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Değerlendirmede $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Testlerin yapılması için MedCalc paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Yapılan çalışmada ratlarda deneysel bakteriyel keratitis sonrası göze topikal olarak damlatılan gül hidrosollerinin (RDD ve RDJ) korneal iyileşme üzerine etkileri klinik ve mikrobiyolojik muayene bulguları olarak iki ana başlıkta ele alındı.

Çalışmada kullanılan 28 ratın hepsinin cinsiyeti dişi olup, yaklaşık 4-6 aylık yaşta ve ortalama kilosu 224.25 gr ağırlığındaydı.

4.1. Post-Enfeksiyon Klinik Muayene Bulguları

Çalışmadaki RDD, RDJ, PK ve NK uygulama gruplarında yer alan ratların post-enfeksiyon klinik muayenesinde gözler; korneal opasite, korneal ödem, konjunktival hiperemi, konjunktival akıntı, şemozis ve epitel erozyonu bakımından incelendi.

4.1.1. Korneal Opasite

Tüm uygulama gruplarında tedavi öncesi korneal opasite bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Tedavi öncesinde tüm uygulama gruplarında korneal opasite, 3 (3-3) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 3. günde korneal opasite bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,08$). RDD, RDJ ve PK gruplarında korneal opasite 2 (2-3); NK grubunda korneal opasite 3 (2-3) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 5. günde korneal opasite bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,17$). RDD, RDJ ve PK gruplarında korneal opasite, 2 (1-3); NK grubunda korneal opasite 2 (2-3) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 7. günde korneal opasite bulguları arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,003$). Buna göre; RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre korneal opasitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. RDD, RDJ ve PK gruplarında korneal opasite, 1 (0-2); NK grubunda korneal opasite 2 (2-3) skor değerindeydi (Tablo 4.1).

Zamana göre RDD grubu arasında korneal opasite bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. RDD grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında korneal opasite açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre RDJ grubu arasında korneal opasite bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. RDJ grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında korneal opasite açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre PK grubu arasında korneal opasite bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. PK grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında korneal opasite açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre NK grubu arasında korneal opasite bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,015$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. NK grubunda tedavinin 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında korneal opasite açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$). NK grubunda 3. günün tedavi öncesi ile arasında korneal opasite açısından istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

4.1.2. Korneal Ödem

Tüm uygulama gruplarında tedavi öncesi korneal ödem bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,907$). Tedavi öncesinde tüm uygulama gruplarında korneal ödem, 1 (1-2) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 3. günde korneal ödem bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,376$). RDD grubunda korneal ödem 1 (0-2); RDJ, PK ve NK gruplarında korneal ödem 2 (1-2) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 5. günde korneal ödem bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,075$). RDD, RDJ ve PK gruplarında korneal ödem,

1 (0-2); NK grubunda korneal ödem 2 (1-2) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 7. günde korneal ödem bulguları arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,002$). Buna göre; RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre korneal ödem açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. RDD, RDJ ve PK gruplarında korneal ödem, 0 (0-1); NK grubunda korneal ödem 2 (1-2) skor değerindeydi (Tablo 4.1).

Zamana göre RDD grubu arasında korneal ödem bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,002$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. RDD grubunda tedavinin 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında korneal ödem açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$). RDD grubunda 3. günün tedavi öncesi ile arasında korneal ödem açısından istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre RDJ grubu arasında korneal ödem bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,003$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. RDJ grubunda 3. günün tedavi öncesi ile arasında korneal ödem açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$). RDJ grubunda tedavinin 3. ve 5. günlerin, tedavi öncesi ile arasında korneal ödem açısından istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre PK grubu arasında korneal ödem bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,006$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. PK grubunda 3. günün tedavi öncesi ile arasında korneal ödem açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$). PK grubunda tedavinin 3. ve 5. günlerin, tedavi öncesi ile arasında korneal ödem açısından istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre NK grubu arasında korneal ödem bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,035$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. NK grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında korneal ödem açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

4.1.3. Konjunktival Hiperemi

Tüm uygulama gruplarında tedavi öncesi konjunktival hiperemi bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Tedavi öncesinde tüm uygulama gruplarında konjunktival hiperemi, 2 (2-2) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 3. günde konjunktival hiperemi bulguları arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,0005$). Buna göre, RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre konjunktival hiperemi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. RDD, RDJ ve PK gruplarında konjunktival hiperemi 1 (1-1); NK grubunda konjunktival hiperemi 2 (1-2) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 5. günde konjunktival hiperemi bulguları arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,009$). Buna göre, RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre konjunktival hiperemi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. RDD, RDJ ve PK gruplarında konjunktival hiperemi 0 (0-1); NK grubunda konjunktival hiperemi 1 (1-1) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 7. günde konjunktival hiperemi bulguları arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,000006$). Buna göre, RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre konjunktival hiperemi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. RDD, RDJ ve PK gruplarında konjunktival hiperemi 0 (0-0); NK grubunda konjunktival hiperemi 1 (1-1) skor değerindeydi (Tablo 4.1).

Zamana göre RDD grubu arasında konjunktival hiperemi bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. RDD grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival hiperemi açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre RDJ grubu arasında konjunktival hiperemi bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. RDJ grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival hiperemi açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre PK grubu arasında konjunktival hiperemi bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. PK grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival hiperemi açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre NK grubu arasında konjunktival hiperemi bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. NK grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival hiperemi açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

4.1.4. Konjunktival Akıntı

Tüm uygulama gruplarında tedavi öncesi konjunktival akıntı bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Tedavi öncesinde tüm uygulama gruplarında konjunktival akıntı, 1 (1-1) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 3. günde konjunktival akıntı bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,07$). RDD, RDJ ve PK gruplarında konjunktival akıntı 1 (1-2); NK grubunda konjunktival akıntı 2 (1-2) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 5. günde konjunktival akıntı bulguları arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,000006$). Buna göre, RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre konjunktival akıntı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. RDD, RDJ ve PK gruplarında konjunktival akıntı 0 (0-0); NK grubunda konjunktival akıntı 1 (1-1) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 7. günde konjunktival akıntı bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. 7. tedavi gününde tüm uygulama gruplarında konjunktival akıntı, 0 (0-0) skor değerindeydi (Tablo 4.1).

Zamana göre RDD grubu arasında konjunktival akıntı bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. RDD grubunda tedavinin 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival akıntı açısından istatistiksel olarak fark bulundu

($p<0,05$). RDD grubunda 3. günün tedavi öncesi ile arasında konjunktival akıntı açısından istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre RDJ grubu arasında konjunktival akıntı bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. RDJ grubunda tedavinin 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival akıntı açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$). RDD grubunda 3. günün tedavi öncesi ile arasında konjunktival akıntı açısından istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre PK grubu arasında konjunktival akıntı bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. PK grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival akıntı açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre NK grubu arasında konjunktival akıntı bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. NK grubunda tedavinin 3. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival akıntı açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$). NK grubunda 5. günün tedavi öncesi ile arasında konjunktival akıntı açısından istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

4.1.5. Konjunktival Ödem (Şemozis)

Tüm uygulama gruplarında tedavi öncesi konjunktival ödem bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Tedavi öncesinde tüm uygulama gruplarında konjunktival ödem, 1 (1-1) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 3. günde konjunktival ödem bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,23$). RDD, RDJ ve PK gruplarında konjunktival ödem 1 (0-1); NK grubunda konjunktival ödem 1 (1-1) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında 5. günde konjunktival ödem bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. 5. tedavi gününde tüm uygulama gruplarında konjunktival ödem, 0 (0-0) skor değerindeydi. Tüm uygulama gruplarında

7. günde konjunktival ödem bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. 7. tedavi gününde tüm uygulama gruplarında konjunktival ödem, 0 (0-0) skor değerindeydi (Tablo 4.1).

Zamana göre RDD grubu arasında konjunktival ödem bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. RDD grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival ödem açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre RDJ grubu arasında konjunktival ödem bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. RDJ grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival ödem açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre PK grubu arasında konjunktival ödem bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. PK grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival ödem açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre NK grubu arasında konjunktival ödem bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. NK grubunda tedavinin 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival ödem açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$). NK grubunda 3. günün tedavi öncesi ile arasında konjunktival ödem açısından istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

4.1.6. Epitel Erozyonu

Tüm uygulama gruplarında tedavi öncesi epitel erozyonu bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Tedavi öncesinde tüm uygulama gruplarında epitel

erozyonu, 3 (3-3) skor değeriyleydi. Tüm uygulama gruplarında 3. günde epitel erozyonu bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p=0,086$). RDD, RDJ ve PK gruplarında epitel erozyonu 2 (2-3); NK grubunda epitel erozyonu 3 (2-3) skor değeriyleydi. Tüm uygulama gruplarında 5. günde epitel erozyonu bulguları arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Buna göre, RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre epitel erozyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. RDD ve RDJ gruplarında epitel erozyonu 1 (1-1); PK grubunda epitel erozyonu 1 (1-2); NK grubunda epitel erozyonu 2 (2-2) skor değeriyleydi. Tüm uygulama gruplarında 7. günde epitel erozyonu bulguları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. 7. tedavi gününde tüm uygulama gruplarında epitel erozyonu, 0 (0-0) skor değeriyleydi (Tablo 4.1).

Zamana göre RDD grubu arasında epitel erozyonu bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. RDD grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında konjunktival ödem açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre RDJ grubu arasında epitel erozyonu bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. RDJ grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında epitel erozyonu açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$).

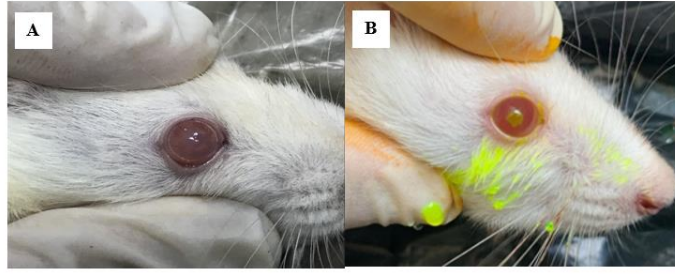
Zamana göre PK grubu arasında epitel erozyonu bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. PK grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında epitel erozyonu açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Zamana göre NK grubu arasında epitel erozyonu bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğu belirtildi. NK grubunda tedavinin 3., 5. ve 7. günlerin, tedavi öncesi ile arasında epitel erozyonu açısından istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,05$).

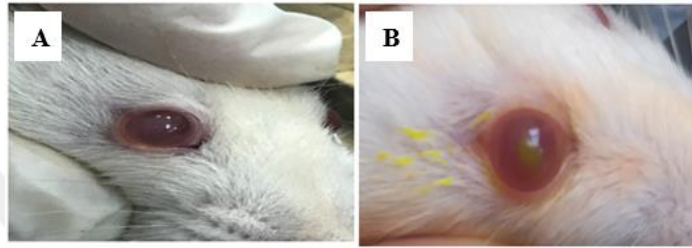
Tablo 4.1. Korneal opasite, korneal ödem, konjunktival hiperemi, konjunktival akıntı, konjunktival ödem ve epitel erozyonunun zaman içerisindeki değişiminin istatistiksel olarak gösterimi.

Parametreler	Grup	TÖ	3.Gün	5.Gün	7.Gün	P†
Korneal opasite	RDD	3 (3-3)	2 (2-3)*	2 (1-3)*	1 (0-2)* ^a	<0,001
	RDJ	3 (3-3)	2 (2-3)*	2 (1-3)*	1 (0-2)* ^a	<0,001
	PK	3 (3-3)	2 (2-3)*	2 (1-3)*	1 (0-2)* ^a	<0,001
	NK	3 (3-3)	3 (2-3)*	2 (2-3)*	2 (2-3)* ^b	0,015
P‡		-	0,08	0,17	0,003	
Korneal ödem	RDD	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-2)*	0 (0-1)* ^a	<0,002
	RDJ	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (0-2)	0 (0-1)* ^a	<0,003
	PK	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (0-2)	0 (0-1)* ^a	0,006
	NK	1 (1-2)	2 (1-2)*	2 (1-2)*	2 (1-2)* ^b	0,035
P‡		0,907	0,376	0,075	0,002	
Konjunktival hiperemi	RDD	2 (2-2)	1 (1-1)* ^a	0 (0-1)* ^a	0 (0-0)* ^a	<0,001
	RDJ	2 (2-2)	1 (1-1)* ^a	0 (0-1)* ^a	0 (0-0)* ^a	<0,001
	PK	2 (2-2)	1 (1-1)* ^a	0 (0-1)* ^a	0 (0-0)* ^a	<0,001
	NK	2 (2-2)	2 (1-2)* ^b	1 (1-1)* ^b	1 (1-1)* ^b	<0,001
P‡		-	0,0005	0,0009	0,000006	
Konjunktival akıntı	RDD	1 (1-1)	1 (1-2)	0 (0-0)* ^a	0 (0-0)*	<0,001
	RDJ	1 (1-1)	1 (1-2)	0 (0-0)* ^a	0 (0-0)*	<0,001
	PK	1 (1-1)	1 (1-2)*	0 (0-0)* ^a	0 (0-0)*	<0,001
	NK	1 (1-1)	2 (1-2)*	1 (1-1) ^b	0 (0-0)*	<0,001
P‡		-	0,07	0,000006	-	
Konjunktival ödem	RDD	1 (1-1)	1 (0-1)*	0 (0-0)*	0 (0-0)*	<0,001
	RDJ	1 (1-1)	1 (0-1)*	0 (0-0)*	0 (0-0)*	<0,001
	PK	1 (1-1)	1 (0-1)*	0 (0-0)*	0 (0-0)*	<0,001
	NK	1 (1-1)	1 (1-1)	0 (0-0)*	0 (0-0)*	<0,001
P‡		-	0,23	-	-	
Epitel Erozyonu	RDD	3 (3-3)	2 (2-3)*	1 (1-1)* ^a	0 (0-0)*	<0,001
	RDJ	3 (3-3)	2 (2-3)*	1 (1-1)* ^a	0 (0-0)*	<0,001
	PK	3 (3-3)	2 (2-3)*	1 (1-2)* ^a	0 (0-0)*	<0,001
	NK	3 (3-3)	3 (2-3)*	2 (2-2)* ^b	0 (0-0)*	<0,001
P‡		-	0,086	<0,001	-	

RDD; rosa damascena damla grubu, RDJ; rosa damascena jel grubu, PK; pozitif kontrol grubu, NK; negatif kontrol grubu, TÖ; tedavi öncesi, veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. Rakamların üzerindeki “*” işareti aynı satır bulunan değerlerin TÖ ile arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (p<0.05). Rakamların üzerindeki harfler ise aynı sütunda bulunan değerlerin istatistiksel olarak farkını göstermektedir (p<0.05). “†” Grupların zaman içerisindeki değişimini göstermektedir, “‡” işareti aynı zaman dilimindeki değerlerin gruplar arası farkını ifade etmektedir (p<0.05).



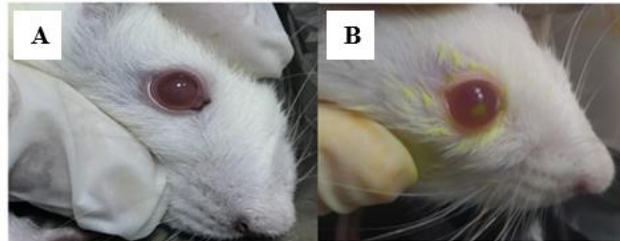
Şekil 4.1. (A) RDD uygulama grubunda yer alan ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki korneal opasitenin görünümü. (B) Ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki fluorescein boyama sonrası görüntüsü.



Şekil 4.2. (A) RDJ uygulama grubunda yer alan ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki korneal opasitenin görünümü. (B) Ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki fluorescein boyama sonrası görüntüsü.



Şekil 4.3. (A) PK uygulama grubunda yer alan ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki korneal opasitenin görünümü. (B) Ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki fluorescein boyama sonrası görüntüsü.



Şekil 4.4. (A) NK uygulama grubunda yer alan ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki korneal opasitenin görünümü. (B) Ratın korneasına SA suşu uygulanmasından 24 saat sonraki fluorescein boyama sonrası görüntüsü.

4.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme Bulguları

Tüm uygulama gruplarında tedavinin 3. gününde standart bakteri sayıları arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,001$). Buna göre; tedavinin 3. gününde RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre standart bakteri sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Tedavinin 3. gününde RDD grubunda bakteri sayısı $2,83 (2,38 - 5,94) \times 10^5$ CFU/mL; RDJ grubunda bakteri sayısı $3,01 (2,29 - 5,98) \times 10^5$ CFU/mL; PK grubunda bakteri sayısı $3,28 (2,94 - 7,15) \times 10^5$ CFU/mL; NK grubunda bakteri sayısı $7,60 (7,04 - 10,48) \times 10^5$ CFU/mL olarak bulundu (Tablo 4.2).

Tüm uygulama gruplarında tedavinin 7. gününde standart bakteri sayıları arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,0005$). Buna göre; tedavinin 7. gününde RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre standart bakteri sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Tedavinin 7. gününde RDD grubunda bakteri sayısı $0 (0 - 1,81) \times 10^5$ CFU/mL; RDJ grubunda bakteri sayısı $0 (0 - 2,04) \times 10^5$ CFU/mL; PK grubunda bakteri sayısı $0,36 (0 - 2,09) \times 10^5$ CFU/mL; NK grubunda bakteri sayısı $5,22 (4,27 - 7,83) \times 10^5$ CFU/mL olarak bulundu (Tablo 4.2).

Zamana göre RDD grubu arasında standart bakteri sayıları bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,016$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğunu belirtildi (Tablo 4.2).

Zamana göre RDJ grubu arasında standart bakteri sayıları bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,022$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğunu belirtildi (Tablo 4.2).

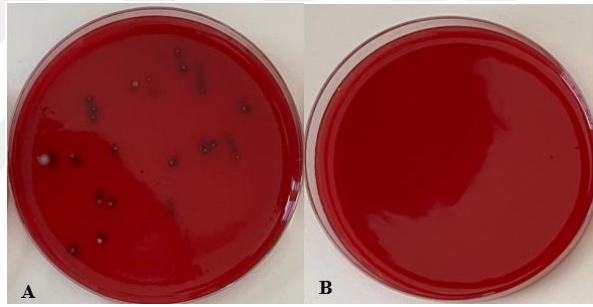
Zamana göre PK grubu arasında standart bakteri sayıları bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,016$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğunu belirtildi (Tablo 4.2).

Zamana göre NK grubu arasında standart bakteri sayıları bakımından istatistiksel olarak fark vardır ($p=0,031$). Bu sonuca göre değerler arasındaki farkların grup çeşidine bağlı olduğunu belirtildi (Tablo 4.2).

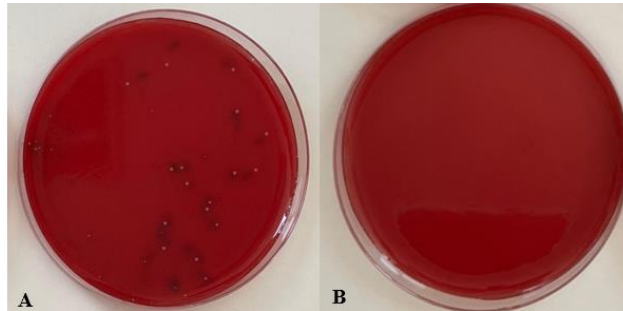
Tablo 4.2. Standart bakteri sayılarının zaman içerisindeki değişiminin istatistiksel olarak gösterimi ($\times 10^5$ CFU/mL).

Parametreler	Grup	3.Gün (CFU/mL)	7.Gün (CFU/mL)	P [†]
Standart	RDD	2,83 (2,38 - 5,94) ^a	0 (0 - 1,81) ^a	0,016
Bakteri	RDJ	3,01 (2,29 - 5,98) ^a	0 (0 - 2,04) ^a	0,022
Sayıları	PK	3,28 (2,94 - 7,15) ^a	0,36 (0 - 2,09) ^a	0,016
	NK	7,60 (7,04 - 10,48) ^b	5,22 (4,27 - 7,83) ^b	0,031
P [‡]		0,001	0,0005	

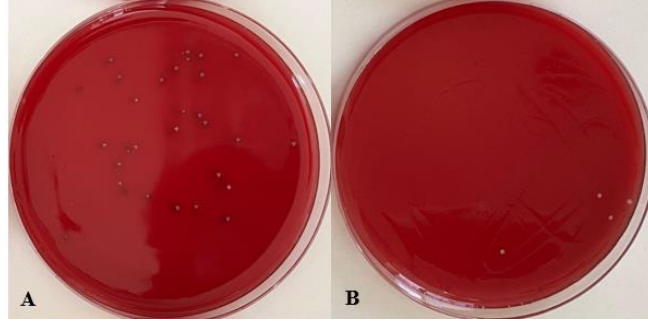
RDD; rosa damascena damla grubu, RDJ; rosa damascena jel grubu, PK; pozitif kontrol grubu, NK; negatif kontrol grubu, veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. Rakamların üzerindeki harfler aynı sütunda bulunan değerlerin istatistiksel olarak farkını göstermektedir ($p<0.05$). “†” Grupların zaman içerisindeki değişimini göstermektedir, “‡” işareti aynı zaman dilimindeki değerlerin gruplar arası farkını ifade etmektedir ($p<0.05$).



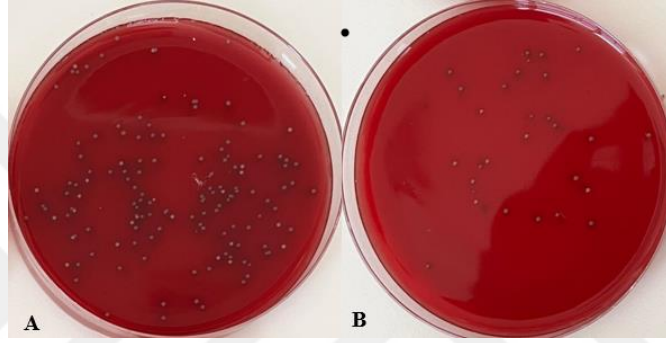
Şekil 4.5. RDD-1’in 3. (A) ve 7. günlerde (B) alınan svap örneklerinin agar üzerindeki bakteri koloni oluşumu.



Şekil 4.6. RDJ-2’nin 3. (A) ve 7. günlerde (B) alınan svap örneklerinin agar üzerindeki bakteri koloni oluşumu.



Şekil 4.7. PK-7'nin 3. (A) ve 7. günlerde (B) alınan svap örneklerinin agar üzerindeki bakteri koloni oluşumu.



Şekil 4.8. NK-1'in 3. (A) ve 7. günlerde (B) alınan svap örneklerinin agar üzerindeki bakteri koloni oluşumu.

5. TARTIŞMA

Bakteriyel keratitis, dünya genelinde görme kaybının en önemli nedenlerinden birisi olup, çeşitli patojenik bakterilerin kornea üzerinde enfeksiyon oluşturmaları sonucu ortaya çıkar (Al-Maskari ve Larkin, 2018; Ledbetter ve Gilger, 2013; Mujaini ve ark., 2009). Stafilocoklar; memelilerin ve kuşların deri ve mukoza membranlarında doğal olarak bulunan, gram pozitif, fakültatif olarak anaerobik, hareketsiz kok görünümlü etkenlerdir. Sitolojik açıdan görünümü tek veya üzüm benzeri kümeler şeklindedir. Normal hayvanlardan izole edilen tüm stafilocok türleri patojenik olma potansiyeline sahiptir. (Gould ve Papasouliotis, 2013). Stafilocok türleri; göz kapağı ve oküler yüzey hastalığına neden olabilese de sağlıklı hayvanların gözünde sıklıkla bulunur (Gould ve Papasouliotis, 2013; Maggs, 2018). *Staphylococcus aureus* genellikle sağlıklı hayvanların zarar görmemiş kornea epitelinde kolonize olurlar. Ancak fiziksel bariyerin travmaya bağlı zarar görmesi, inflamasyonun artması, gözyaşı filminin azalması gibi nedenlere bağlı olarak bakteriler gözün iç yapılarına kolonize olabilir (Gould ve Papasouliotis, 2013).

RD'nin geniş spektrumlu antimikrobiyal etkilerinin olduğu birçok çalışma bulunmaktadır (Boskabady ve ark, 2011). RD'de yer alan feniletıl alkol, flavonoidler ve terpenoidler gibi önemli fenolik bileşiklerin antimikrobiyal etkisi vardır (Akram ve ark., 2020). Antimikrobiyal etki gösteren önemli RD ürünleri ise; saf, uçucu (esansiyel) yağ ve hidrosol formülasyonlarıdır (Boskabady ve ark, 2011). RD'nin saf ve uçucu yağ ürünleri; *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Erwinia carotovora* ve *Chromobacterium violaceum* suşlarına karşı güçlü ve geniş antibakteriyel etkisi gösterdiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, saf RD'nin hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkisi vardır. Ancak RD'nin saf ve uçucu yağ ürünlerine karşı en hassas olan bakteriler; *Escherichia coli* ve *Chromobacterium violaceum*'dur. RD'nin çok sayıda farmakolojik etkilerinin arasında oftalmolojik etkileri de mevcuttur (Akram ve ark., 2020).

Mitra ve ark. (2000), yaptıkları çalışmada içinde *Rosa damascena* hidrosolü bulunan Ophthacare marka göz damlasının oküler inflamasyon antibakteriyel, anti-inflamatuvar ve antioksidan etkileri üzerine araştırma yapmışlardır. 24 tavşanın sol

gözüne terebentin merhemi uygulanarak konjunktivada inflamasyon oluşturmuşlardır. Oküler inflamasyonu sonrası konjunktival hiperemi, konjunktival akıntı, konjunktival ödem bakımından klinik muayene ve mikrobiyolojik değerlendirme yapmışlardır. Çalışma sonucunda, Ophthacare marka göz damlasının anti-inflamatuvar etkisi açısından betametazon ile etkisi ile benzer etkide ve her iki grubun kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Ophthacare göz damlasının antibakteriyel etkisi açısından, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aureginosa* bakterilerine karşı aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Mitra ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda; enfeksiyon sonrası tüm klinik muayene parametreleri ve bakteri sayısı bakımından RDD, RDJ ve PK gruplarının kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır.

Latif ve ark. (2009), yaptıkları çalışmada içinde Rosa damascena ekstraktı bulunan Unani marka göz damlasının konjunktivitis üzerine etkisini araştırmışlardır. Tavşanlarda terebentin merhemi uygulaması ile oluşturulan konjunktivitis modelinin anti-inflamatuvar ve antibakteriyel aktivitesini değerlendirmişlerdir. Oküler inflamasyon bulgularının azalması açısından Unani göz damlasının kontrol grubuna göre kısa sürede gerçekleştiği; antibakteriyel etkisi açısından ise *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mutans* ve *Klebsiella*'ya karşı aktivite gösterdiği saptanmıştır. Çalışma sonucuna göre; Unani göz damlasının, anti-inflamatuvar, antibakteriyel ve anti-alerjik etkilere sahip olduğunu, konjunktivitisin tedavisinde güvenli ve etkili bir seçenek olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (Latif ve ark., 2009). Bizim çalışmamızda ise Latif ve arkadaşlarının çalışmasına benzer etki göstermektedir. Yaptığımız çalışmada enfeksiyon sonrası tüm klinik muayene parametreleri ve bakteri sayısı bakımından RDD, RDJ ve PK gruplarının kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır.

Biswas ve ark. (2001), yaptıkları çalışmada Rosa damascena içeren Ophthacare marka göz damlasının 100 adet, çeşitli göz hastalıklarında oftalmolojik etkisi üzerine araştırma yapmışlardır. Post-operatif katarakt, akut dakriyosistitis, akut konjunktivitis, konjunktival kserozis (kuru göz) ve pterjium/pinguekula gibi hastalıklarda 15 gün boyunca Ophthacare marka göz damlası kullanmışlardır. Çalışma sonunda çoğu hastada Ophthacare göz damlasının kullanılmasıyla olumlu yönde iyileşme görülmüş ve göz

damlası göz hastaları iyi tolere edildiği belirtmişlerdir. Çalışmanın sonucuna göre; fitoterapik göz damlası Ophthacare'nin, anti-enfektif ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle birçok gözde iyileşme görüldüğü bildirmişlerdir (Biswas ve ark., 2001). Bizim çalışmamızda ise; enfeksiyon sonrası tüm klinik muayene parametreleri bakımından RDD, RDJ ve PK gruplarının kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır. Sonuç olarak; bizim çalışmamızda kullanılan gül hidrosollerinin, enfeksiyon sonrası klinik muayene parametre skorları bakımından azalma tespit edilmesiyle anti-inflamatuvar tedavi etkinliği üzerine olumlu yönde katkı sağladığı tespit edildi.

Latif ve ark. (2010), yaptıkları çalışmada içinde Rosa damascena bulunan Unani marka göz damlasının anti-inflamatuvar etkisi üzerine araştırma yapmışlardır. 18 adet tavşanda oküler inflamasyon, terebentin merhemi uygulaması ile oluşturmuşlar. 5 günlük tedavi boyunca konjunktival akıntı, konjunktival ödem, konjunktival hiperemi ve konjunktival nekroz açısından değerlendirme yapmışlardır. Unani göz damlası; flurbiprofen uygulanan grup ile benzer etki göstermekte, kontrol grubuna göre ise anlamlı bir fark saptanmıştır. Çalışma sonucuna göre, göz damlasının güçlü bir anti-inflamatuvar etkisi olduğu tespit edilmiştir (Latif ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda ise; enfeksiyon sonrası tüm klinik muayene parametreleri RDD, RDJ ve PK gruplarının kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır. Sonuç olarak; bizim çalışmamızda kullanılan gül hidrosollerinin, enfeksiyon sonrası klinik muayene parametre skorları bakımından azalma tespit edilmesiyle anti-inflamatuvar etkinliği üzerine olumlu yönde katkı sağladığı tespit edildi.

Latif ve ark. (2013), yaptıkları çalışmada tavşanlarda korneal ülser modeli oluşturmuşlardır. Korneal ülser oluşturulduktan sonra SA bakteri süspansiyonu inoküle etmişler ve tedavinin 5 günü boyunca kapsamlı göz klinik muayene parametreleri açısından değerlendirmişlerdir. Bununla beraber, Unani göz damlasının antibakteriyel aktivitesini değerlendirmek için bakteriyolojik test yapmışlardır. Tedavi sonrasında Unani göz damlasının, klinik muayene parametreleri ve antibakteriyel bakteriyel etkisi bakımından moksifiloksasin uygulama grubuna kıyasla benzer etkili olduğu; kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre; Unani göz damlasının antibakteriyel ve anti-inflamatuvar etkisinin

bakteriyel korneal ülserin iyileşmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedirler (Latif ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda; enfeksiyon sonrası tüm klinik muayene parametreleri ve bakteri sayısı bakımından RDD, RDJ ve PK gruplarının kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır. Çalışmamızda kullanılan gül hidrosollerinin, enfeksiyon sonrası korneal opasite ve bakteri sayısını azaltarak antibakteriyel ve anti-inflamatuvar etkisi üzerine olumlu yönde katkı sağlamış olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. İki çalışma arasında hem antibakteriyel hem de anti-inflamatuvar etkileri açısından birbirleri ile benzer sonuçlar ortaya çıkardığı belirtilmiştir. Bu sonuçlara bakılırsa, RD'nin hem antibakteriyel hem de anti-inflamatuvar etkisi olduğu söylenebilir.

Yu ve ark. (2021), yaptığı çalışmada 4 haftalık, 12 adet ratların sağ gözüne, 31 gauge enjektör ucu ile 5 mm derinliğinde üç adet çizik atılarak korneada kazıma yapmışlardır. Kazıma sonrasında 2×10^6 CFU/mL yoğunluğunda *Pseudomonas aeruginosa* etkenli suş damlatılarak deneysel bakteriyel keratitis modeli oluşturmuşlardır. Kornea opasite skorları ve bakteri CFU yoğunluğu bakımından, materyal ile tedavi edilen grubun PBS grubuna göre önemli oranda daha düşük olduğu belirtilmiştir. Materyal grubunun tedavi etkinliği, 1., 3., 5. ve 7. günlerde kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksekti ($p < 0,05$) (Yu ve ark., 2021). Çalışmamız ise bu çalışmayı destekler nitelikte olup; yaptığımız çalışmada enfeksiyon sonrası korneal opasite ve bakteri sayısı bakımından RDD, RDJ ve PK gruplarının kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığı ($p < 0,05$) ve bakteri CFU yoğunluğu değerlendirildiğinde, tedavinin son gününde Yu ve arkadaşlarına benzer şekilde olduğu tespit edilmiştir. Her iki çalışmada bakteriyolojik değerlendirmelerin farklı yöntemler olmasına rağmen aynı sonuca ulaşılmıştır.

Zhang ve ark. (2021), bu çalışmada her grupta 6 tane olacak şekilde, toplamda 18 adet rat üzerinde çalışma yapmıştır. Ratların sağ veya sol gözüne, alan ölçümü yaparak 2 mm çapında oluşturulan keratitis modelinde kornea opaklığını ve bakteri sayısını değerlendirmişlerdir. Kornea opasiteleri ve bakteri sayısı bakımından, NP3-CIP ile tedavi edilen grubun PBS ve CIP gruplarına göre önemli düzeyde daha düşük olduğu belirtmişlerdir. NP3-CIP nanoformülasyonunun bakteriyel açıdan enfekte olan kornealarda topikal olarak uygulanması ile bakteri sayısında önemli ölçüde azaldığı ve

CIP'e kıyasla dikkate değer bir antibakteriyel etkinlik sergilendiği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2021). Çalışmamızda ise, 7. günde RDD, RDJ ve PK gruplarının kontrol grubuna göre korneal opasitelerinin önemli düzeyde azaldığı saptandı. Ayrıca 3. ve 7. günlerde RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre standart bakteri sayılarında bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Bakteri CFU yoğunluğu değerlendirildiğinde, tedavinin son gününde Zhang ve arkadaşlarına benzer şekilde CFU yoğunluğu olduğu tespit edildi. Bu sonuçla mikrobiyolojik analizde elde edilen sonuçların, sürüntü (svap) örnekleri ile korneanın homojenize edilmiş sıvı hali arasında benzer olduğu söylenebilir.

Kılıç (2014), yaptığı çalışmada tümü dişi, ağırlıkları ortalama 230-250 gr olan, erişkin yaşta, toplamda 40 adet rat üzerinde çalışma yapmıştır. Ratların her iki gözüne punch biopsy ile alan belirledikten sonra biyomikroskop yardımıyla ratların her iki gözüne kazıma yaparak bakteriyel keratitis modeli oluşturmuştur. Çalışmada iki farklı bakteriyel suş kullanılacağı için 20 rata *Staphylococcus aureus* suşu, diğer 20 rata ise *Pseudomonas aureginosa* suştan hazırlanan bakteri süspansiyonundan 0.05 ml uygulamıştır. Enfeksiyon sonrası klinik muayene açısından korneal opasite ve korneal ödem değerlendirilmiş ve korneal opasite ve korneal ödem skorları açısından, tedavinin 7. gününde tüm uygulama gruplarında tedavi öncesi tüm uygulama gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Bu sonuca göre, tedavi uygulanmasıyla beraber korneal opasite ve korneal ödemin azaldığı belirtilmiştir (Kılıç, 2014). Yaptığımız çalışmada ise, 7. günde RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre korneal opasite ve korneal ödem açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. 7. günde RDD, RDJ ve PK gruplarının kontrol grubuna göre korneal opasite ve korneal ödem önemli düzeyde azaldığı saptandı. Çalışmamız, Kılıç'ın çalışmasını destekler nitelikte olup, korneal opasitenin ve korneal ödemin tedavi süresince zamanla azaldığı tespit edildi.

Alkan (2021), 24 adet beyaz Yeni Zelanda tavşanında yaptığı çalışmada sağ kornealarının merkezine MRSA süspansiyonundan intrastromal olarak enjekte edilmiş ve tedavi amacıyla topikal vankomisin uygulamıştır. Klinik muayenesinde; epitel erozyonu, korneal infiltrasyon, konjunktival ödem, korneal ödem, fibrin, iritis, hipopiyon, konjunktivitis açısından değerlendirme yapmıştır. Tedavi sonrası

gruplarına bakıldığında; kontrol grubunda klinik skorların belirgin bir şekilde yüksek görüldüğü tespit edilmiştir. Topikal vankomisin ile tedavi edilen grupta genel olarak tüm parametrelerde skorların düşük çıktığı belirtilmiştir (Alkan, 2021). Yaptığımız çalışmada ise, enfeksiyon sonrası korneal iyileşme sürecinin klinik muayene açısından değerlendirilmesinde; 7. günde RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre korneal opasite ve korneal ödem açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. 7. günde RDD, RDJ ve PK gruplarının kontrol grubuna göre korneal opasite ve korneal ödemde önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır. Konjunktival akıntı bakımından gruplar arasında 5. günde RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. 5. günde RDD, RDJ ve PK gruplarının kontrol grubuna göre konjunktival akıntının önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır. Konjunktival ödem açısından gruplar arasında tedavi öncesi, 3., 5. ve 7. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bu sonuca göre; korneal opasite, korneal ödem ve konjunktival akıntı bakımından bizim çalışmamız Alkan'ın çalışmasını destekler nitelikte olup belirtilen parametrelerin tedavi süresince azaldığı, ancak konjunktival ödem bakımından Alkan'ın çalışmasıyla farklılık göstermektedir.

Bayrak (2021), Yeni Zelanda tavşanlarında yaptığı çalışmada tavşanların sağ kornealarının merkezine intrastromal olarak MRSA süspansiyonu enjekte ederek bakteriyel keratitis modeli oluşturmuştur. Klinik muayenesinde; epitel erozyonu, korneal infiltrasyon, konjunktival ödem, korneal ödem, fibrin, iritis, hipopiyon, konjunktivitis açısından değerlendirme yapmıştır. Tedavi sonrası toplam skorlarının tedavi öncesi toplam skorları ile karşılaştırıldığında; 0,5 mg/0,1 mL intrastromal vankomisin tedavi grubu ile 1 mg/0,1 mL intrastromal vankomisin grubunda anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, 2 mg/0,1 mL intrastromal vankomisin ve kontrol tedavi gruplarında ise 2. gün toplam klinik skoru, 1. gün toplam klinik skora göre iyileşme bakımından anlamlı olarak artış göstermiştir. Bu sonuçlarla beraber; 0,5 mg/0,1 mL ve 1 mg/0,1 mL intrastromal vankomisin dozları; korneal ödeme neden olmazken, 2 mg/0,1 mL intrastromal vankomisin grubun, diğer gruplara göre korneal ödemin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Vankomisin dozunun artmasına bağlı olarak kornea epiteli ve endotel hücrelerine yan etkisi olması sebebiyle tek doz 0,5 mg/0,1 mL intrastromal vankomisinin daha güvenli olduğu tespit edilmiştir (Bayrak, 2021). Bizim

çalışmamızda enfeksiyon sonrası korneal iyileşme sürecinin klinik muayene açısından değerlendirilmesinde; korneal opasite ve korneal ödem bakımından gruplar arasında tedavi öncesi, 3. ve 5. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamışken, 7. günde RDD, RDJ ve PK gruplarının kontrol grubuna göre korneal opasite ve korneal ödemde önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır. Epitel erozyonu bakımından gruplar arasında tedavi öncesi, tedavinin 3., 5. ve 7. günlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bu sonuçlara göre; Bayrak'ın çalışmasına tersi nitelikte olup, gül hidrosollerinin tedavi süresince uygulanması sırasında korneal ödem ve epitel erozyonu açısından bir artış tespit edilmemiştir. Bunun sebebi ise, bakteriyel keratitis modeli farklı olabilir.

Nasr ve ark. (2022), yaptıkları çalışmada her grupta 6 adet olacak şekilde, toplamda 24 rat kullanmışlardır. Genel anestezi sonrası ratların sağ gözünün korneası 27 gauge enjektör ucu ile kazımışlardır. Kazıma sonrasında hazırlanan MRSA bakteri süspansiyonundan 10 µl inoküle etmişlerdir. Ratların sol gözleri de aynı şekilde kazınmış, fakat kontrol grubu olarak değerlendirmek için herhangi tedavi uygulamamışlardır. Bakteri inokülasyonundan 3 gün sonra tedavi başlanmış. Çalışma sonunda, gatifiloksasin yüklü kübozomal nanopartikül formülasyonu, normal gatifiloksasin çözeltisine göre kornea opasitesi açısından önemli düzeyde azaldığını göstermişlerdir (Nasr ve ark., 2022). Yaptığımız çalışmada enfeksiyon sonrası korneal iyileşme sürecinin klinik muayene açısından değerlendirilmesinde; korneal opasite bakımından gruplar arasında tedavi öncesi, 3. ve 5. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamışken, 7. günde RDD, RDJ ve PK gruplarının kontrol grubuna göre korneal opasite önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır. Nasr ve arkadaşlarının çalışmasında yer alan iki farklı ilaç formülasyonun korneal opasite bakımından farklılık göstermesi nedeniyle, çalışmamız ile farklılık göstermiştir.

Li ve ark. (2022), yaptıkları çalışmada ratların sol korneasında kazıma yaptıktan sonra *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* içeren bakteri süspansiyonlarından inoküle etmişlerdir. Çalışmanın sonucuna bakılırsa, URP20'nin *S. aureus* ve *E. coli* kaynaklı enfeksiyonlara karşı etkili olduğunu ve bakteri invazyonunu önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir (Li ve ark., 2022). Yaptığımız çalışmada 3. ve 7. günlerde alınan svap örneklerin mikrobiyolojik sonuçlarına göre,

RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre standart bakteri sayılarında önemli derecede azalma vardır. Her iki çalışmada bakteriyolojik değerlendirmelerin farklı yöntemler olmasına rağmen aynı sonuca ulaşılmıştır. Ayrıca, 3. gün ratlardan alınan PBS-gözyaşı karışımı örneklerin genel anestezi verilmesi sonrası alınmasına rağmen, bizim çalışmamız ile benzer şekilde bakteri sayısında azalma göstermiştir. Bu sonuca göre, genel anestezi maddelerinin bakteri sayısını azaltmadığı söylenebilir.

Cai ve ark. (2022), yılında yaptıkları çalışmada ratların gözlerine genel anestezi sonrası topikal anestezi için %0,5 proparakain hidroklorür uygulamışlardır. Topikal anestezi sonrası mikrocerrahi bıçak ile korneası kazınmış ve SA bakteri süspansiyonundan inoküle edilerek bakteriyel keratitis modeli oluşturmuşlardır. Çalışma sonunda, klinik muayene ve kültür testi sonuçlarına göre materyal grubun diğer gruplara karşı daha iyi terapötik etkileri olduğu belirtmişlerdir (Cai ve ark., 2022). Yaptığımız çalışmada klinik muayene ve mikrobiyolojik sonuçlara göre, RDD, RDJ ve PK gruplarının NK grubuna göre hem korneal opasite hem de bakteri sayısında önemli derecede azalma vardır. Çalışmamız, Cai ve arkadaşlarının çalışması ile benzer nitelikte olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, kazıma öncesi uygulanan topikal anestezinin bakteriyel enfeksiyon oluşturma sırasında bakteri sayısını azaltmadığı düşünülebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada, ratın gözlerinde SA suşu ile oluşturulan bakteriyel keratitis modelinde RDD ve RDJ'nin korneal iyileşme üzerine olan etkileri klinik ve bakteriyolojik verilere göre değerlendirildiğinde:

Korneal opasite bakımından RDD ve RDJ hidrosollerinin moksifiloksasin ile benzer etkili olması ve kontrol grubuna göre korneal opasitenin önemli derecede azaldığı;

Korneal ödem açısından 5. günde RDD hidrosolünün diğer gruplara kıyasla korneal ödemi daha çok azalttığı, genel açıdan RDD ve RDJ hidrosollerinin moksifiloksasin ile benzer etkili olması ve kontrol grubuna göre korneal ödemin önemli derecede azaldığı;

Konjunktival hiperemi bakımından RDD ve RDJ hidrosollerinin moksifiloksasin ile benzer etkili olması ve tedavinin 7. gününde konjunktival hiperemi bulgusuna rastlanılmadığı, bu sonuca göre bakteriyel enfeksiyona karşı etkili olabileceği;

Konjunktival akıntı açısından RDD ve RDJ hidrosollerinin moksifiloksasin ile benzer etkili olması, tedavinin 3. ve 5. günlerinde RD hidrosollerinin negatif kontrol grubuna kıyasla akıntının azalttığı;

Epitel erozyonu bakımından RDD ve RDJ hidrosollerinin moksifiloksasin ile benzer etkili olması ve tedavinin özellikle 5. günü olmak üzere RD hidrosollerinin negatif kontrol grubuna kıyasla epitel hasarının daha az olduğu, bu sonuca göre epitel iyileşmenin daha hızlı olabileceği;

Standart bakteri sayıları açısından RDD ve RDJ hidrosollerinin moksifiloksasin ile benzer etkili olması ve RD hidrosollerinin negatif kontrol grubuna kıyasla önemli derecede bakteri sayısını azalttığı sonucuna varıldı.

Çalışmamız bakteriyel keratitis tedavisinde topikal rosa damascena hidrosollerinin, antibiyotik ve kontrol grubu ile korneal iyileşme üzerine karşılaştırıldığı ilk deneysel çalışmadır. Yapılan çalışma sonucunda rosa damascena'dan elde edilen ilaç formülasyonları antibakteriyel ve oftalmolojik etkileri bakımından çok etkili olduğu saptandı. Rosa damascena'nın yeni bir fitoterapi ilacı olarak oftalmolojik hastalıklarda kullanılması önerilebilir. Bununla beraber RD'den elde edilen ilaç formülasyonlarının daha çok hayvan türünde antibakteriyel ve oftalmolojik etkinliği üzerinde çalışma yapılması ve değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

Abdul Latif AL, Abdul Razique AR, Sukul RR (2009). The scientific validation of Unani Eye drop on conjunctivitis. *Eur J Integr Med*, **1**, 241. 10.1016/j.eujim.2009.08.036.

Abdul Latif AL, Abdul Razique AR, Sukul RR (2013). Antimicrobial activity of a Unani eye drop formulation in experimentally induced corneal ulcer in rabbit's eye. *Int. J. Of Naturopat. Med.*, **6**.

Abdul Latif AL, Abdul Razique AR, Sukul RR, Nazish S (2010). Anti-inflammatory and Antihistaminic Study of a Unani Eye Drop Formulation. *Ophthalmol. eye dis.*, **2**. doi:10.4137/OED.S3612

Akram M, Riaz M, Munir N, Akhter N, Zafar S, Jabeen F, Ali Shariati M, Akhtar N, Riaz Z, Altaf SH, Daniyal M, Zahid R, Said Khan F (2020). Chemical constituents, experimental and clinical pharmacology of Rosa damascena: a literature review. *J. Pharm. Pharmacol.*, **72(2)**, 161-174.

Alexandrakis G, Haimovici R, Miller D, Alfonso EC (2000). Corneal biopsy in the management of progressive microbial keratitis. *Am. J. Ophthalmol*, **129(5)**, 571–576. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(99\)00449-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(99)00449-3)

Alkan Y (2021). *Tavşanlarda Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus Keratit Modelinde Topikal Vankomisin ve Povidon İyot Tedavilerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması*. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu/Türkiye.

Al-Maskari A, Larkin DFP (2018). *Cornea*. In: Riordan-Eva P, Augsburger JJ. (Eds), Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. 19th Edition, New York, United States: McGraw-Hill Education, p: 127-146.

Al-Mujaini A, Al-Kharusi N, Thakral A, Wali UK (2009). Bacterial keratitis: perspective on epidemiology, clinico-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*, 2009 Aug, **9(2)**, 184-195.

Almulhim A, Alkhalifah MI, Kalantan H, Alsarhani WK (2023). Bacterial Keratitis: Clinical Features, Causative Organisms, and Outcome During a 13-year Study Period. *Cornea*, **42(6)**, 702–707. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003179>

Arda M (2015). Temel Mikrobiyoloji. 5. Baskı, Ankara: Medisan Yayınevi, s: 213-218.

Barron BA (1998). *Penetrating Keratoplasty*. In: Kauffman HE, Barron BA, McDonald MB. (Eds), The cornea. 2nd Edition, USA: Butterworth-Heinemann, 805-847.

Bayrak A (2021). *Tavşan Gözlerinde Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus Keratit Modelinde İntrastromal Vankomisin'in Farklı Tedavi Dozlarının Etkinliğinin Karşılaştırılması*. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu/Türkiye.

Bilir S (2010). *Isparta İlinde Gülcülük ve Ekonomik Önemi*. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul/Türkiye (Yüksek Lisans Tezi).

Biswas NR, Gupta SK, Das GK, Kumar N, Mongre, PK, Haldar D, Beri S (2001). Evaluation of Ophthacare eye drops--a herbal formulation in the management of various ophthalmic disorders. *Phytother Res*, **15(7)**, 618–620. <https://doi.org/10.1002/ptr.896>

Boskabady MH, Shafei MN, Saberi Z, Amini S (2011). Pharmacological effects of Rosa damascena. *Iran. J. Basic Med. Sci*, **14(4)**, 295–307.

Brown SI, Dohlman CH, Boruchoff SA (1965). Dislocation of Descemet's membrane during keratoplasty. *Am. J. Ophthalmol.*, **60**, 43.

Cai W, Shen T, Wang D, Li T, Yu J, Peng C, Tang BZ (2023). Efficient antibacterial AIEgens induced ROS for selective photodynamic treatment of bacterial keratitis. *Front. Chem.*, **10**, 1088935. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1088935>

Cook CS, Peiffer RL, Landis ML (2009). *Clinical Basic Science*. In: Peiffer RL, Peterson-Jones SM. (Eds), *Small Animal Ophthalmology, a problem oriented approach*. 4th Edition, London: Saunders-Elsevier, p:1-13.

Crispin SM (2005). *Notes on Veterinary Ophthalmology*. 1st Edition, Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, p: 109-202.

Dziezyc J, Millichamp NJ (2004). *Color Atlas of Canine and Feline Ophthalmology*. 1st Edition, St. Louis, Missouri, USA: Elsevier, p: 46.

English R, Gilger BC (2013). *Ocular Immunology*. In: Gilger BC (Eds), *Veterinary Ophthalmology*. 5th Edition, Gainesville, FL, USA: John Wiley & Sons, Inc, p: 273-299.

English, R, Gilger, BC (2021). *Ocular Immunology*. In: Gelatt KN (Eds), *Veterinary Ophthalmology*. 6th Edition. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc, p: 263-292.

Esson D, Calvarese S (2022). *Clinical Atlas of Canine and Feline Ophthalmic Disease*. 2nd Edition, Hoboken, USA: Wiley Blackwell, p: 10-213.

Evans HE, Lahunta A (2013). *Miller's Anatomy of the Dog*. 4th Edition, St. Louis, Missouri: Elsevier, p: 748-752.

Gelatt KN, Brooks DE (2011). *Surgery of the cornea and sclera*. In: Gelatt KN, Gelatt JP. (Eds), *Veterinary Ophthalmic Surgery*. 1st Edition, London, UK: Saunders Elsevier, p: 191-236.

Gelatt KN, Plummer CE (2017). *Color Atlas of Veterinary Ophthalmology*. 2nd Edition, Gainesville, FL, USA: John Wiley & Sons, Inc., p: 111-254.

Gelatt KN, Plummer CE (2022). *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. 4th Edition, Gainesville, FL, USA: John Wiley & Sons Inc., p: 267-575.

Gelender H, Rettich C (1984). Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* corneal ulcers. *Cornea*, **3(1)**, 21-26.

Giuliano C, Patel CR, & Kale-Pradhan PB (2019). A Guide to Bacterial Culture Identification And Results Interpretation. *Pharmacol. Ther.*, **44(4)**, 192-200.

Gokhale NS (2008). Medical management approach to infectious keratitis. *Indian J. Ophthalmol*, **56(3)**, 215-220. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.40360>

Gurnani B, Kaur K (2023). *Bacterial Keratitis*. In StatPearls (Internet). Treasure Islands: StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574509/> (Erişim Tarihi: 18.06.2024)

Gwin RM, Lerner I, Warren JK, Gum G (1982). Decrease in canine endothelial cell density and increase in corneal thickness with age, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **22**, 267-271.

Haeussler DJ, Rodríguez LM, Wilkie DA, Premanandan C (2011). Primary central corneal hemangiosarcoma in a dog. *Vet. Ophthalmol.*, **14(2)**, 133-136.

Hudson LC (2010). *Chapter 11 Special Sensory Organs*. In: Hudson LC, Hamilton WP. (Eds), *Atlas of Feline Anatomy for Veterinarians*. 2nd Edition, Jackson, USA: Teton NewMedia, p: 231-254.

Jones DB (1979). Initial therapy of suspected microbial corneal ulcers II. Specific antibiotic therapy based on corneal smears. *Surv Ophthalmol*, **24**, 97.

Jones DB, Liesegang TJ, Robinson NM, Washington JA (1981). Laboratory diagnosis of ocular infections. *American Society for Microbiology*, 27.

Ketring KL, Glaze MB (2012). *Atlas of Feline Ophthalmology*. 2nd Edition, Iowa, USA: John Wiley Sons, p: 48-66.

Labban L, Thallaj N (2020). The medicinal and pharmacological properties of Damascene Rose (*Rosa damascena*): A review. *Int. J. Herb. Med.*, **8(2)**, 33-37.

Leck A (2009). Taking a corneal scrape and making a diagnosis. *Community Eye Health*, **22(71)**, 42-43.

Ledbetter EC, Gilger BC (2013). *Diseases and Surgery of the canine cornea and sclera*. In: Gelatt KN. (Eds), *Veterinary Ophthalmology*. 5th Edition, Gainesville, FL, USA: John Wiley & Sons, Inc., 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 Edition, Oxford: Blackwell Scientific Publications, p: 13-14.

Lesar TS, Fiscella RG (1985). Antimicrobial drug delivery to the eye. *Drug Intell. Clin. Pharm*, **19(9)**, 642-654.

Li M, Xin D, Gao J, Yi Q, Yuan J, Bao Y, Gong Y (2022). The protective effect of URP20 on ocular *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* infection in rats. *BMC Ophthalmol.*, **22(1)**, 517. <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02752-w>

Maggs DJ (2018). *Diseases of the Cornea and Sclera*. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. (Eds), *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 6th Edition, St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, p: 213-250.

Marangon FB, Miller D, Muallem MS, Romano AC, Alfonso EC (2004). Ciprofloxacin and levofloxacin resistance among methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* isolates from keratitis and conjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol*, **137(3)**, 453-458.

McLeod SD, Keenan JD (2022). *Bacterial keratitis*. In: Yanoff M, Duker JS. (Eds) *Ophthalmology*. 6th Edition, St. Louis: Elsevier Inc., p: 197-203.

McNeill JI, Kaufman HE (1977). A double running suture technique for keratoplasty: earlier visual rehabilitation. *Ophthalmic Surg*, **8**, 58.

Miller PE (2018). *The eye and vision*. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. (Eds), *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 6th Edition, St. Louis, Missouri: WB Saunders, p: 2-4.

Mitchell N, Oliver J (2015). *Feline Ophthalmology – The Manual*. 1st Edition, Zaragoza, Spain: Servet, p: 103-128.

Mitra SK, Sundaram R, Venkataranganna MV, Gopumadhavan S, Prakash NS, Jayaram HD, Sarma DN (2000). Anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial activity of Ophthacare brand, an herbal eye drops. *Phytomedicine*, **7(2)**, 123–127. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80084-7](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80084-7)

Nasr M, Saber S, Bazeed AY, Ramadan HA, Ebada A, Ciorba AL, Cavalu S, Elagamy HI (2022). Advantages of Cubosomal Formulation for Gatifloxacin Delivery in the Treatment of Bacterial Keratitis: In Vitro and In Vivo Approach Using Clinical Isolate of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Materials*, **15(9)**, 3374. <https://doi.org/10.3390/ma15093374>

Olson RJ (1981). The effect of scleral fixation ring placement and trephine tilting on keratoplasty wound size and donor shape. *Ophthalmic Surg.*, **12**, 23.

Özcan K, Dönmez İE (2018). Isparta Güneykent bölgesinde yetişen gül odununun (*Rosa damascena* Mill.) kimyasal bileşimi ve lif özellikleri, *TJFS*, **19 (4)**, 442-446.

Preston MJ, Fleiszig SM, Zaidi TS, Goldberg JB, Shortridge VD, Vasil ML, Pier GB (1995). Rapid and sensitive method for evaluating *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors during corneal infections in mice. *Infect. Immun.*, **63(9)**, 3497–3501. <https://doi.org/10.1128/iai.63.9.3497-3501.1995>

Salmon JF (2020). *Kanski's Clinical Ophthalmology A Systematic Approach*. 9th Edition, China: Elsevier, p: 209-215.

Samuelson DA (2013). *Ophthalmic anatomy*. In: Gelatt KN. (Eds), *Veterinary Ophthalmology*. 5th Edition, Gainesville, FL, USA: John Wiley & Sons, Inc., p: 62-76.

Sanchez RF (2014). *The cornea*. In: Gould D, McLellan G. (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology*. 3rd Edition, Woodrow House, England: BSAVA, p: 200-231.

Sherwin T, Brookes NH (2004). Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, **32**, 211–217.

Solanki S, Rath M, Khanduja S, Dhull CS, Sachdeva S, Phogat J (2015). Recent trends: Medical management of infectious keratitis. *Oman J. Ophthalmol*, **8(2)**, 83–85. <https://doi.org/10.4103/0974-620X.159104>

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

Şaroğlu M (2013). *Veteriner Oftalmoloji Kedi ve Köpeklerde Göz Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., s: 139-190.

Townsend WM, Bedford PGC, Jones RG (2009). *Abnormal Appearance*. In: Peiffer RL, Peterson-Jones SM. (Eds), *Small Animal Ophthalmology, a problem oriented approach*. 4th Edition, London: Saunders-Elsevier, p: 67-115.

Turner SM (2008). *Small Animal Ophthalmology (Saunders Solutions in Veterinary Practice)*. 1st Edition, London: Saunders Elsevier, p: 128-154.

Yıldırım B (2016). *Rosa Damascena Mill.'nın Türkiye'deki Yayılışı, Karakterizasyonu ve Isparta Koşullarında Verim Analizi*. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta/Türkiye.

Yoeruek E, Ziemssen F, Henke-Fahle S, Tatar O, Tura A, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, Szurman P, Tübingen Bevacizumab Study Group (2008). Safety, penetration and efficacy of topically applied bevacizumab: evaluation of eyedrops in corneal neovascularization after chemical burn. *Acta Ophthalmol.*, **86(3)**, 322–328. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.01049.x>

Yu C, Gao Y, Zhang Y, Wang J, Zhang Y, Li J, Zhang X, Wu Z, Zhang X (2021). A Targeted Photosensitizer Mediated by Visible Light for Efficient Therapy of Bacterial Keratitis. *Biomacromolecules*, **22(9)**, 3704–3717. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00461>

Zhang Y, Yu Y, Li G, Zhang X, Wu Z, Lin L (2021). Epithelium-Penetrable Nanoplatfrom with Enhanced Antibiotic Internalization for Management of Bacterial Keratitis. *Biomacromolecules*, **22(5)**, 2020–2032.
<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00139>



