



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

**YENİ ZELANDA TAVŞANINDA (*ORYCTOLAGUS CUNICULUS*)
PENETTRAN KERATOPLASTİ SONRASI TROMBOSİTTEN ZENGİN
PLAZMA, OTOLOG SERUM VE GÖBEK KORDONU SERUMUNUN
KORNEA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Araş. Gör. Harun ÇINAR

DOKTORA TEZİ

VETERİNER CERRAHİ ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. M. Doğa TEMİZSOYLU**

BURDUR-2020

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

**YENİ ZELANDA TAVŞANINDA (*ORYCTOLAGUS CUNICULUS*)
PENETRAN KERATOPLASTİ SONRASI TROMBOSİTTEN ZENGİN
PLAZMA, OTOLOG SERUM VE GÖBEK KORDONU SERUMUNUN
KORNEA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Araş. Gör. Harun ÇINAR

DOKTORA TEZİ

VETERİNER CERRAHİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. M. Doğa TEMİZSOYLU

Bu Araştırma TÜBİTAK 1002-Hızlı Destek Programı tarafından 190986 proje numarasıyla ve Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0553-DR-18 proje numarasıyla desteklenmiştir.

BURDUR-2020

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Sinan ŞİRİN ve Dr. Öğr. Üyesi Kürşad YİĞİTARSLAN'a, içimde yaktığı bilim meşalesi ile yolunda ilerlediğim Prof. Dr. Sırrı AVKİ'ye, kardeşim gibi sevdiğim Araş. Gör. Mehmet Nur ÇETİN ve lisansüstü öğrencisi arkadaşlarıma, tez çalışmam esnasında deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e, çalışma verilerinin istatistiksel analizlerini büyük bir özveri ile gerçekleştiren Araş. Gör. Dr. Ufuk KAYA'ya, patoloji çalışmalarında değerli zamanlarını ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Volkan İPEK ve Oğuzhan KAPLAN'a, oftalmoloji alanında etkin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Op. Dr. Memed ACAR'a, tez projemin her aşamasında gece gündüz, hafta içi hafta sonu demeden aylarca desteklerini esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım bana güzel hatıralar bırakan Öğr. Gör. Harun KARACA, M. Yusuf ŞİRİN, Fatma YERİĞ, Y. Kaan YILDIZ, İ. Taha DANIŞMAN, Emine ERKAN, İrem KIRLI ve isimlerini buraya yazamadığım ama bana en ufak da olsa desteği olan tüm öğrenci arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, ne yapsam haklarını ödeyemeyeceğim annem Nuray ÇINAR, babam Ahmet ÇINAR ve değerli aile büyüklerime, tanıştığım ilk günden beri hayatımın her anında tüm gayreti ile yanımda olan sevgili eşim Gizem KAVAK ÇINAR'a ve tez yazma sürecimde gelip bilgisayarın tuşalarına basıp kaçan yaramaz ama canım kızım Öykü Lila ÇINAR'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin oluşumunda ve yönlendirilmesinde katkılarını, yardımlarını esirgemeyen, akademik gelişimimi herşeyin üstünde tutan, birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Doğa TEMİZSOYLU'ya minnet duygularımı sunarım.

ETİK BEYAN

“Yeni Zelanda Tavşanında (*Oryctolagus Cuniculus*) Penetran Keratoplasti Sonrası Trombositten Zengin Plazma, Otolog Serum ve Göbek Kordonu Serumunun Kornea İyileşmesi 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, Prof. Dr. M. Doğa TEMİZSOYLU danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Harun ÇINAR

Tarih: 17.07.2020

İmza: 

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	<i>i</i>
KABUL ve ONAY	<i>ii</i>
TEŞEKKÜR	<i>iii</i>
ETİK BEYAN	<i>iv</i>
İÇİNDEKİLER	<i>v</i>
ŞEKİLLER	<i>viii</i>
TABLolar	<i>xxi</i>
SİMGELER ve KISALTMALAR	<i>xxvi</i>
ÖZET	<i>xxvii</i>
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	<i>xxix</i>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kornea Anatomisi	13
2.2. Kornea Histolojisi	15
2.3. Kornea Embriyolojisi	29
2.4. Kornea Fizyolojisi	32
2.5. Kornea Hastalıkları	36
2.5.1. Doğmasal Kornea Hastalıkları	36
2.5.2. Yangısal Olmayan Kornea Hastalıkları	42
2.5.3. Yangısal Kornea Hastalıkları	54
2.6. Kornea Hastalıklarında Korneada Gelişen Reaksiyonlar	75
2.6.1. Ödem	75
2.6.2. Vaskülarizasyon	76
2.6.3. Nedbe Dokusu Oluşumu	78
2.6.4. Pigmentasyon	79
2.6.5. Hücrel İnfiltrasyon	80
2.6.6. Dejenerasyon	80
2.7. Korneal Yara İyileşmesi	81
2.7.1. Epitelial İyileşme	81
2.7.2. Stromal İyileşme	81
2.7.3. Endotelial İyileşme	82
2.8. Kornea Hastalıklarında Cerrahi Tedavi	84

2.8.1.	<i>Tarsorafı</i>	84
2.8.2.	<i>Yüzeysel Keratektomi</i>	87
2.8.3.	<i>Konjunktival Greft Uygulamaları</i>	89
2.8.4.	<i>Keratoplasti</i>	100
2.9.	Biyolojik Kan Ürünleri	113
2.9.1.	<i>Trombositten Zengin Plazma</i>	113
2.9.2.	<i>Otolog Kan Serumu</i>	115
2.9.3.	<i>Göbek Kordon Serumu</i>	116
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	121
3.1.	Gereç	121
3.1.1.	<i>Hayvan Materyali</i>	121
3.1.2.	<i>Muayenede Kullanılan Gereçler</i>	121
3.1.3.	<i>Anesteziye Kullanılan Gereçler</i>	121
3.1.4.	<i>Penetran Keratoplastide Kullanılan Gereçler</i>	122
3.1.5.	<i>Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Boyamada Kullanılan Gereçler</i>	126
3.2.	Yöntem	128
3.2.1.	<i>Deney Hayvanlarının Gruplaması</i>	128
3.2.2.	<i>Donör Korneanın Elde Edilmesi</i>	130
3.2.3.	<i>Penetran Keratoplasti</i>	132
3.2.4.	<i>Trombositten Zengin Plazmanın Hazırlanışı</i>	141
3.2.5.	<i>Göbek Kordon Serumunun Hazırlanışı</i>	143
3.2.6.	<i>Otolog Kan Serumunun Hazırlanışı</i>	144
3.2.7.	<i>Göz Küresinin Enükleasyonu</i>	145
3.2.8.	<i>Histopatolojik Muayene</i>	146
3.2.9.	<i>İmmunohistokimyasal Muayene</i>	147
3.2.10.	<i>İstatistiksel Analiz</i>	148
4.	BULGULAR	150
4.1.	Postoperatif Klinik Muayene Bulguları	150
4.1.1.	<i>Korneal Opasite</i>	150
4.1.2.	<i>Korneal Vaskülarizasyon</i>	154
4.1.3.	<i>Korneal Boyanma</i>	158
4.2.	Histopatolojik Muayene Bulguları	162
4.2.1.	<i>Korneal Kalınlık</i>	163
4.2.2.	<i>Korneal Damar Sayısı</i>	167
4.2.3.	<i>Yangısal Hücre Sayısı</i>	171
4.2.4.	<i>Paralel Lamella</i>	175

4.2.5.	<i>Epitel Kalınlığı</i>	179
4.2.6.	<i>Stromal Nekroz</i>	183
4.2.7.	<i>Stromal Bütünlük</i>	186
4.2.8.	<i>Stromal Overgrowth</i>	189
4.2.9.	<i>Epitel Restorasyon</i>	192
4.2.10.	<i>Endotel Bütünlüğü</i>	194
4.2.11.	<i>Nedbe Dokusu</i>	197
4.2.12.	<i>Descement Membranı Bütünlüğü</i>	200
4.2.13.	<i>Epitelyal Downgrowth</i>	203
4.3.	İmmunohistokimyasal Muayene Bulguları	206
4.3.1.	<i>CD4+ Hücreler (Yardımcı T Hücreleri)</i>	206
4.3.2.	<i>CD8+ Hücreler (Sitotoksik T Hücreleri)</i>	210
4.3.3.	<i>MHC II Pozitif Hücreler (Majör Histokompatibilite Kompleksi Sınıf II)</i>	214
4.4.	Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Veriler Arasındaki Korelasyon Bulguları	218
5.	TARTIŞMA	226
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	236
7.	KAYNAKLAR	237
8.	ÖZGEÇMİŞ	256

ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 2.1.	Göz küresi ve eklenti organlarına ait anatomik yapılar.	3
Şekil 2.2.	Köpekte bulbus okuliye ait bazı anatomik oluşumların kalınlık ve uzaklıkları (A), kısımları (B) ve odacıkları (C).	4
Şekil 2.3.	Kedi (A) ve ata (B) ait binoküler, unioküler görüş ve kör alanların görünümü.	4
Şekil 2.4.	Göz küresine ait anatomik boşluklar.	5
Şekil 2.5.	Köpekte bulbus okuli ve yardımcı eklenti organlarına ait anatomik yapılar.	6
Şekil 2.6.	Köpekte bulbus okuli ve yardımcı eklenti organlarına ait anatomik yapılar.	8
Şekil 2.7	Konjunktivanın bölümleri; Palpebral (1), forniks (2), üçüncü göz kapağının önü (3), üçüncü göz kapağının arkası (4), bulbar konjunktiva (5).	10
Şekil 2.8.	Gözyaşı bezi ve akıtcı kanalları.	12
Şekil 2.9.	Göz küresinin hareketini sağlayan kaslar ve dolaşımını sağlayan damarlar.	13
Şekil 2.10.	Korneanın histolojik katmanları. Epitelyum (A), stroma (B), Descement membranı (C), endotelyum (D).	16
Şekil 2.11.	Köpekte (A) ve koyunda (B) epitelyumun histolojik görünümü. Bazal hücreler (BC), kanat hücreleri (WC), skuamöz hücreler (SC).	17
Şekil 2.12.	Kornea epitelinin şematik görünümü. Bazal hücreler (A), polihedral 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 epitelyumdan göç eden bir lenfosit (I).	18
Şekil 2.13.	Bazı memeli hayvanlarda bazal membran. Rhesus maymunu (A), şişe burunlu yunus (B), pilot balina (C), zürafa (D).	19

Şekil 2.14.	Korneal stromanın şematize görünümü. Paralel kollajen fibrilleri bir lamel içinde bulunur ve korneanın tam uzunluğu boyunca uzanırlar. Lameller kornea boyunca birbiri üzerinde açı yapar.	20
Şekil 2.15.	Atta posterior kornea.	22
Şekil 2.16.	Korneanın posterior yapıları ve endotelyumun görünümü.	23
Şekil 2.17.	Prekorneal gözyaşı tabakasının katmanlarının şematik görünümü.	24
Şekil 2.18.	Prekorneal gözyaşı tabakasında yer alan bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerinin üretiminin şematize görünümü.	27
Şekil 2.19.	Kedide Schirmer gözyaşı testinin uygulanışı.	29
Şekil 2.20.	Göz küresi ve korneanın embriyonik dönemdeki gelişiminin şematize görünümü.	31
Şekil 2.21.	Göz küresi ve göz kapaklarının embriyonik dönemdeki gelişimi.	32
Şekil 2.22.	Korneanın oksijen kaynakları.	35
Şekil 2.23.	Albino bir Danua ırkı köpek yavrusunda bilateral merle oküler disgenezis olgusu (Göz küreleri aynı boyutta değil).	36
Şekil 2.24.	Boston Terrier melezi bir köpek yavrusunda tek taraflı mikrokornea ve mikroftalmi varken diğer göz küresinde ise konjenital glaukoma bağlı göz küresindeki büyümenin görünümü.	37
Şekil 2.25.	Konjenital glaukom bulunan Jack Russell Terrier ırkı köpek yavrusunda göz küresi genişlemesi ve ödemli korneanın görünümü.	37
Şekil 2.26.	Saint Bernand ırkı köpek yavrusunda dermoid.	38
Şekil 2.27.	Keratektomi ile alınmış dermoidin histopatolojik görünümü.	39
Şekil 2.28.	Korneada skar tipleri. A, nebula; B, maküla; C, lökoma.	40
Şekil 2.29.	Melez ırk bir köpekte kalıcı pupiller membranlar (PPM) ve posterior korneada pigmentli halka oluşumu.	41

Şekil 2.30.	Rottweiler ırkı bir köpek yavrusunda PPM. PPM'lere bağlı korneanın posteriöründe opasite, lens kapsülünün üzerindeki konjenital, pigmente, fokal ve anteriyör katarakt oluşumu.	41
Şekil 2.31.	Bir köpekte korneaya yabancı cismin (odun kıymığı) penetrasyonu.	43
Şekil 2.32.	Beagle ırkı bir köpekte kornea merkezini etkileyen kalıtsal lipit stromal distrofi.	48
Şekil 2.33.	Sheetland Çoban Köpeğinde multifokal korneal distrofi.	50
Şekil 2.34.	Boston Terrier ırkı bir köpekte ileri kornea endotel distrofisi. Ödem tüm korneayı etkilediği için körlükle sonuçlanmış.	51
Şekil 2.35.	Rottweiler ırkı bir köpekte kornea dejenerasyonu.	53
Şekil 2.36.	Golden Retriever korneasında ileri düzeyde lipit dejenerasyonu.	54
Şekil 2.37.	Üç yaşlı Alman Çoban Köpeğinde kronik süperfisial keratitis.	58
Şekil 2.38.	Greyhound ırkı köpekte erken dönemde pannusun görünümü (A), Alman Çoban köpeğinde parke taşı görünümlü pannus. Şiddetli yangının tüm korneayı etkilediğine dikkat edin. Bu tip pannus genellikle hızla ilerler ve kontrolü oldukça zordur.	59
Şekil 2.39.	Bir köpekte kranial trigeminal sinir fonksiyon kaybına bağlı olarak gelişen nörotrofik keratitis.	60
Şekil 2.40.	Bir önceki şekildeki köpeğin uzaktan görünümü. Temporal ve masseter kaslarında belirgin atrofi dikkati çekicidir.	61
Şekil 2.41.	Bir attı stromal apse oluşumunun görünümü.	62
Şekil 2.42.	Minyatür Dachshund ırkı bir köpekte süperfisial punktant keratitisin görünümü.	63
Şekil 2.43.	Bir köpekte ülser ve iridosiklitis meydana getiren mikotik keratitisin görünümü.	64
Şekil 2.44.	Dört yaşındaki bir kedide eozinofilik keratitisin görünümü.	65
Şekil 2.45.	Melez yavru bir kedide feline korneal nekrozun görünümü.	70
Şekil 2.46.	Bir köpekte stromal kornea ülserinin görünümü.	72
Şekil 2.47.	Afgan tazısında canine adenovirüs tip 1 aşısı sonrası diffuz korneal ödemin görünümü.	76

Şekil 2.48.	Korneal vaskülarizasyonun kronolojik aşamalarının şematize görünümü.	77
Şekil 2.49.	Keratokonjunktivitis sikka bulunan bir köpekte süperfisyal korneal vaskülarizasyonun görünümü.	78
Şekil 2.50.	Uveal kistlerden kaynaklanan korneanın endotel yüzeyinde pigmentasyonun görünümü.	79
Şekil 2.51.	Pug ırkı bir köpekte süperfisyal korneal pigmentasyonun görünümü.	80
Şekil 2.52.	Kalıcı kısmi tarsorafinin şematize görünümü. Göz kapağı kenarının eksizyonu (A), Eksize edilen göz kapağı kenarının dikişi (B).	85
Şekil 2.53.	Geçici tam tarsorafı (A), Gri çizgiden geçen dikişler (B).	86
Şekil 2.54.	Süperfisyal keratektominin aşamalarının şematize görünümü. Uzaklaştırılacak kornea kısmının çevresi 0.2-0.3 mm kalınlığına kadar kesilir (A), doku stromadan bistüri yardımıyla diseke edilir (B), mikrocerrahi bıçağı daha derine ilerlememesi için korneaya paralel tutulur (C), bu aşamada Martinez kornea bıçağı kullanılır (D), diseksiyon işlemi sonrası lezyonlu doku uzaklaştırıldığı için korneada defekt oluşturulmuş olur (E).	89
Şekil 2.55.	Köprülü konjunktiva yama uygulamasının şematize görünümü.	91
Şekil 2.56.	Şapka şeklinde konjunktiva yama uygulamasının şematize görünümü.	92
Şekil 2.57.	Tek pediküllü konjunktiva yama uygulamasının şematize görünümü.	94
Şekil 2.58.	Ada şeklinde konjunktiva yama uygulamasının şematize görünümü.	95
Şekil 2.59.	Total konjunktiva yama uygulamasının şematize görünümü. Konjunktivanın ensizyonu (A), konjunktivanın diseksiyonu (B), konjunktivanın büzülerek dikişi (C-D).	96

Şekil 2.60.	Total konjunktiva yama uygulamasının şematize görünümü. Konjunktivanın yatay dikişi.	97
Şekil 2.61.	Korneasklral transpozisyonun aşamalarının görünümü. Mikrocerrahi bıçağı ile tüm nekrotik ve şüpheli kornea dokusu dikkatlice eksize edilir. (A), Korneal yamanın hazırlanması için hasarlı bölgeni kenarından limbusa doğru iki ayrı ensizyon yapılır. (B), Limbusta bulbar konjunktiva ve fasiya sklerayı ortaya çıkarmak için diseke edilir. (C), Kornea ensizyonları skleraya kadar ilerletilir. (D), Korneasklral yama ucundan tutularak stromadan diseke edilir. (E). Yama korneal ve sklral dokuladan ayrıldıktan sonra tabanı makas ile kesilir. (F), 7-0 ila 9-0 emilebilir ip ile basit ayrı dikiş yöntemiyle dikilir. (G), Bulbar konjunktiva 7-0 ila 9-0 emilebilir iple limbusa dikilir. (H), Bir kedide postoperatif 3. hafta görünümü.	99
Şekil 2.62.	McNeil- Goldman sklera ve blefarosta halkası.	107
Şekil 2.63.	Flieringa halkası.	107
Şekil 3.1.	7.25 mm çapında vakumlu punch trepan (A) ve viskoelastik (B).	123
Şekil 3.2.	Penetran keratoplastide kullanılan mikrocerrahi seti.	124
Şekil 3.3.	Operasyon mikroskobu	125
Şekil 3.4.	7 mm çapındaki alıcı kornea vakum trepanı (CORONET® Recipient Corneal Vacuum Trephine)	125
Şekil 3.5.	Trombositten zengin plazma kiti.	126
Şekil 3.6.	Yeni Zelanda tavşanında preoperatif göz muayenesi.	129
Şekil 3.7.	Yeni Zelanda tavşanına Schirmer (A) ve fluorescein (B) testinin uygulanışı.	129
Şekil 3.8.	Yeni Zelanda tavşanında Jones testi (A) ve Schiötz tonometri (B) ile göz içi basıncının ölçülmesi.	130
Şekil 3.9.	Bistüri ile göz küresinin pars plana bölgesine stab ensizyon (A) ve yapılan ensizyon bölgesinden başlayarak eğri kornea makası kullanılarak tüm kornea çevresine dairesel kesi (B) uygulaması.	131

Şekil 3.10.	Korneanın punch trepan yatağına yerleştirilerek vakumlanması (A) ve rehberle yerleştirilen trepan yardımıyla 7.25 mm çapında kesilmesi (B).	131
Şekil 3.11.	Verici korneanın kesme işlemi sonrası viskoelastik ile kaplanması (A) ve kapak yardımıyla uygulama anına kadar saklanması (B).	132
Şekil 3.12.	Yeni Zelanda tavşanının lateral kulak venasına angiocut yerleştirilmesi (A) ve sabitlenmesi (B).	133
Şekil 3.13.	Anestezi sürecinde nazal oksijenizasyon, sıcak su torbasıyla ısıtma uygulamaları ve arteriyel kan basıncı, nabız, solunum, elektrokardiyografi, pulse oksimetre ile yaşam fonksiyonlarının takip edilmesi.	134
Şekil 3.14.	Antisepsis uygulanmış göz küresinin serviyet ile sınırlandırılması ve göz kapaklarının spekulum ile açılması.	135
Şekil 3.15.	7 mm çapındaki alıcı kornea vakum trepanın kornea üzerine yerleştirilmesi	135
Şekil 3.16.	7 mm çapındaki alıcı kornea vakum trepanı ile korneanın kesilmesi.	136
Şekil 3.17.	Alıcı korneanın kenarının colibri forseps ile kaldırılarak, iris düzlemine paralel olarak kornea makası (sağ-sol) yardımıyla kesilmesi.	136
Şekil 3.18.	Verici korneanın alıcı kornea yatağına lens loop yardımıyla yerleştirilmesi.	137
Şekil 3.19.	Penetran keratoplasti sırasında saat 12 yönünde ilk dikişin uygulanması.	138
Şekil 3.20.	Penetran keratoplasti sırasında saat 6 yönünde ikinci dikişin uygulanması.	138
Şekil 3.21.	Penetran keratoplasti sırasında ilk dört (kardinal) dikişin uygulanması.	139
Şekil 3.22.	Penetran keratoplasti sonrası korneanın görünümü.	139

Şekil 3.23.	OKS-8 (A) ve PK-8 (B) numaralı Yeni Zelanda tavşanlarının postoperatif klinik muayeneleri sırasındaki şeffaf kornea görünümü.	140
Şekil 3.24.	TZP-10 (A) ve GKS-9 (B) numaralı Yeni Zelanda tavşanlarının postoperatif klinik muayeneleri sırasındaki kornea vaskülarizasyonunun görünümü.	141
Şekil 3.25.	GKS-4 (A) ve TZP-5 (B) numaralı Yeni Zelanda tavşanlarının postoperatif klinik muayenelerindeki sırasıyla korneal opasite ve korneal boyanmanın görünümü.	141
Şekil 3.26.	Trombositten zengin plazma hazırlamak için vena jugularisteki kan alımı.	142
Şekil 3.27.	Uzun iğne kullanılarak buffy coat katmanının hemen üzerindeki 2 ml'lik TZP kısmının aspire edilmesi.	143
Şekil 3.28.	Sezaryen operasyonu sırasında kuzunun vena umbilikalisinde kan alımı.	144
Şekil 3.29.	Otolog kan serumu hazırlamak için vena jugularisten kan alımı.	144
Şekil 3.30.	OKS 22 numaralı Yeni Zelanda tavşanın ötenazi yapılarak enükleasyona hazırlanması.	145
Şekil 3.31.	OKS 22 numaralı Yeni Zelanda tavşanının sağ gözünün enükleasyonu.	145
Şekil 3.32.	PK 9 numaralı Yeni Zelanda tavşanının sağ göz küresine enükleasyon sonrası göz içine % 10'luk tamponlanmış formaldehit enjeksiyonu.	146
Şekil 4.1.	OKS grubunda yer alan 10 numaralı Yeni Zelanda tavşanının korneasında opasitenin 14. gündeki görünümü.	151
Şekil 4.2.	OKS grubundaki 8 numaralı Yeni Zelanda tavşanında korneanın postoperatif dönemdeki şeffaf görünümü.	151
Şekil 4.3.	Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal opasite bulguları grafiği.	152
Şekil 4.4.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal opasite değerleri grafiği.	153

Şekil 4.5.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal opasite bulguları grafiği.	154
Şekil 4.6.	GKS uygulama grubunda yer alan 5 numaralı Yeni Zelanda tavşanında korneal vaskülarizasyonun postoperatif 21. gündeki görünümü.	155
Şekil 4.7	GKS uygulama grubunda yer alan 6 numaralı Yeni Zelanda tavşanında avasküler korneanın postoperatif 84. gündeki görünümü.	155
Şekil 4.8.	Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal vaskülarizasyon değerleri grafiği.	156
Şekil 4.9.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal vaskülarizasyon değerleri grafiği.	157
Şekil 4.10.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal vaskülarizasyon değerleri.	158
Şekil 4.11.	OKS uygulama grubunda yer alan 3 numaralı Yeni Zelanda tavşanında korneanın fluorescein ile boyanması.	159
Şekil 4.12.	Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal boyanma değerleri grafiği.	160
Şekil 4.13.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal boyanma değerleri grafiği.	161
Şekil 4.14.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal boyanma değerleri grafiği.	162
Şekil 4.15.	Kontrol grubunda yer alan 12 numaralı tavşanda kornea kalınlığının ölçüldüğü histopatolojik görünüm (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	163
Şekil 4.16.	Alt uygulama gruplarının ortalama korneal kalınlık değerleri grafiği.	165
Şekil 4.17.	Uygulama gruplarına göre ortalama kornea kalınlığı değerleri grafiği.	166
Şekil 4.18.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama kornea kalınlığı değişim grafiği.	167

Şekil 4.19.	OKS uygulama grubunda yer alan 16 numaralı Yeni Zelanda tavşanında histolojik olarak korneal damarların görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	168
Şekil 4.20.	Alt uygulama gruplarında ortalama korneal damar sayısı grafiği.	169
Şekil 4.21.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal damar sayısı grafiği.	170
Şekil 4.22.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal damar sayısı grafiği.	171
Şekil 4.23.	GKS grubundaki 9 numaralı Yeni Zelanda tavşanın korneasında yangısal hücrelerin görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	172
Şekil 4.24.	Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneadaki yangısal hücre sayıları grafiği.	173
Şekil 4.25.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneadaki yangısal hücre sayısı grafiği.	174
Şekil 4.26.	Haftalara göre uygulama gruplarındaki ortalama korneadaki yangısal hücre sayısı grafiği.	175
Şekil 4.27.	PK uygulama grubunda yer alan 8 numaralı Yeni Zelanda tavşanında korneal lamella dizilimi (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	176
Şekil 4.28.	Alt gruplarda ortalama korneal paralel lamella değerleri grafiği.	177
Şekil 4.29.	Uygulama gruplarında ortalama korneal paralel lamella değerleri grafiği.	178
Şekil 4.30.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal paralel lamella değerleri grafiği.	179
Şekil 4.31.	GKS uygulama grunda yer alan 10 numaralı Yeni Zelanda tavşanında kornea epitel kalınlığının histolojik yöntemle ölçülmesi (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	180
Şekil 4.32.	Alt uygulama gruplarında ortalama korneal epitel kalınlık değerleri grafiği.	181

Şekil 4.33.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal epitel kalınlığı değerleri grafiği.	182
Şekil 4.34.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal epitel kalınlığı grafiği	183
Şekil 4.35.	OKS 17 numaralı Yeni Zelanda tavşanında stromal nekrozun görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	184
Şekil 4.36.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal stromal nekroz değerleri grafiği.	185
Şekil 4.37.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal stromal nekroz değerleri grafiği.	186
Şekil 4.38.	TZP uygulama grubunda yer alan 12 numaralı Yeni Zelanda tavşanında stromal bütünlüğü sağlanmamış korneanın histopatolojik görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	187
Şekil 4.39.	GKS uygulama grubundaki 10 numaralı Yeni Zelanda tavşanında stromal bütünlüğün histopatolojik görünümü(Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	187
Şekil 4.40.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal stromal bütünlük değerleri grafiği (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	188
Şekil 4.41.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal stromal bütünlük değerleri grafiği.	189
Şekil 4.42.	TZP uygulama grubundaki 5 numaralı Yeni Zelanda tavşanında stromal overgrowth görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	190
Şekil 4.43.	Uygulama gruplarına göre ortalama stromal overgrowth değerleri grafiği.	191
Şekil 4.44.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama stromal overgrowth değerleri grafiği.	191
Şekil 4.45.	PK uygulama grubunda yer alan 3 numaralı Yeni Zelanda tavşanında epitel restorasyon (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	192
Şekil 4.46.	Uygulama gruplarına göre korneal epitel restorasyon değerleri grafiği.	193

Şekil 4.47.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal epitel restorasyon değerleri grafiği.	194
Şekil 4.48.	PK 3 numaralı Yeni Zelanda tavşanında endotel bütünlüğün görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	195
Şekil 4.49.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal endotel bütünlük değerleri grafiği.	196
Şekil 4.50.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal endotel bütünlük değerleri grafiği.	197
Şekil 4.51.	PK grubundaki 8 numaralı Yeni Zelanda tavşanında nedbe dokusunun görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	198
Şekil 4.52.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal nedbe dokusu değerleri grafiği.	199
Şekil 4.53.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal nedbe dokusu değerleri grafiği.	200
Şekil 4.54.	OKS grubunda yer alan 22 numaralı Yeni Zelanda tavşanında Descement membranı bütünlüğünün görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	201
Şekil 4.55.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal Descement membranı bütünlüğü değerleri grafiği.	202
Şekil 4.56.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal Descement membranı bütünlüğü değerleri grafiği.	203
Şekil 4.57.	PK uygulama grubunda 5 numaralı Yeni Zelanda tavşanında epiteliyal downgrowth görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).	204
Şekil 4.58.	Uygulama gruplarına göre ortalama epitel downgrowth değerleri grafiği.	205
Şekil 4.59.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama epitel downgrowth değerleri grafiği.	206
Şekil 4.60.	TZP 7 numaralı Yeni Zelanda tavşanın korneasında CD4+ hücrelerin görünümü (Avidin-biotin kompleks metot, AEC, 400x).	207

Şekil 4.61.	Alt uygulama gruplarına göre CD4+ hücre sayılarının ortalama değerler grafiği.	208
Şekil 4.62.	Uygulama gruplarına göre CD4+ hücre sayılarının ortalama değerler grafiği.	209
Şekil 4.63.	Haftalara göre uygulama gruplarında CD4+ hücre sayılarının ortalama değerler grafiği.	210
Şekil 4.64.	TZP uygulama grubunda yer alan 10 numaralı Yeni Zelanda tavşanın korneasında CD8+ hücrelerinin görünümü (Avidin-biotin kompleks metot, AEC, 400x).	211
Şekil 4.65.	Uygulama gruplarının haftalara göre CD8+ hücre sayılarının ortalama değerler grafiği.	212
Şekil 4.66.	Uygulama gruplarına göre CD8+ hücre sayılarının ortalama değerleri grafiği.	213
Şekil 4.67.	Haftalara göre uygulama gruplarında CD8+ hücre sayılarının ortalama değerleri grafiği.	214
Şekil 4.68.	TZP 7 numaralı Yeni Zelanda tavşanın korneasında MHC-II pozitif hücrelerin görünümü (Avidin-biotin kompleks metot, AEC, 400x).	215
Şekil 4.69.	Alt uygulama gruplarına göre MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri grafiği	216
Şekil 4.70.	Uygulama gruplarına göre MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri grafiği	217
Şekil 4.71.	Haftalara göre uygulama gruplarında MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri grafiği.	218

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Trombositten zengin plazma içeriğinde bulunan büyüme faktörleri ve fonksiyonları.	114
Tablo 4.1. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal opasite değerleri.	152
Tablo 4.2. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal opasite değerleri.	153
Tablo 4.3. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal opasite değerleri.	153
Tablo 4.4. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal vaskülarizasyon değerleri.	156
Tablo 4.5. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal vaskülarizasyon değerleri.	157
Tablo 4.6. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal vaskülarizasyon değerleri.	157
Tablo 4.7. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal boyanma değerleri.	159
Tablo 4.8. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal boyanma değerleri.	160
Tablo 4.9. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal boyanma değerleri.	161
Tablo 4.10. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal kalınlık değerleri.	164
Tablo 4.11. Uygulama gruplarında ortalama korneal kalınlık değerleri.	165
Tablo 4.12. Haftalara göre tüm uygulama gruplarının toplam korneal kalınlık ortalama değerleri.	166
Tablo 4.13. Alt uygulama gruplarında ortalama korneal damar sayısı değerleri.	168
Tablo 4.14. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal damar sayısı değerleri.	169

Tablo 4.15.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal damar sayısı değerleri.	170
Tablo 4.16.	Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneadaki yangısal hücre sayısı değerleri.	172
Tablo 4.17.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneadaki yangısal hücre sayısı değerleri.	173
Tablo 4.18.	Haftalara göre uygulama gruplarındaki ortalama korneadaki yangısal hücre sayısı değerleri.	174
Tablo 4.19.	Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal paralel lamella değerleri.	176
Tablo 4.20.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal paralel lamella değerleri.	177
Tablo 4.21.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal paralel lamella bulguları.	178
Tablo 4.22.	Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal epitel kalınlık değerleri.	180
Tablo 4.23.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal epitel kalınlık değerleri.	181
Tablo 4.24.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal epitel kalınlık değerleri.	182
Tablo 4.25.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal stromal nekroz değerleri.	184
Tablo 4.26.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal stromal nekroz değerleri.	185
Tablo 4.27.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal stromal bütünlük değerleri.	188
Tablo 4.28.	Haftalara göre uygulama gruplarındaki stromal bütünlük bulguları.	188
Tablo 4.29.	Uygulama gruplarına göre ortalama stromal overgrowth değerleri.	190
Tablo 4.30.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama stromal overgrowth değerleri.	191

Tablo 4.31.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal epitel restorasyon değerleri.	192
Tablo 4.32.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal epitel restorasyon değerleri.	193
Tablo 4.33.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal endotel bütünlük değerleri.	195
Tablo 4.34.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal endotel bütünlük değerleri.	196
Tablo 4.35.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal nedbe dokusu değerleri.	198
Tablo 4.36.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal nedbe dokusu değerleri.	199
Tablo 4.37.	Uygulama gruplarına göre ortalama korneal Descement membranı bütünlüğü değerleri.	201
Tablo 4.38.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal Descement membranı bütünlüğü değerleri.	202
Tablo 4.39.	Uygulama gruplarına göre ortalama epitel downgrowth değerleri.	204
Tablo 4.40.	Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama epitel downgrowth değerleri.	205
Tablo 4.41.	Alt uygulama gruplarına göre CD4+ hücre sayılarının ortalama değerleri.	207
Tablo 4.42.	Uygulama gruplarına göre CD4+ hücre sayılarının ortalama değerleri.	208
Tablo 4.43.	Haftalara göre uygulama gruplarında CD4+ hücre sayılarının ortalama değerleri.	209
Tablo 4.44.	Alt uygulama gruplarına göre CD8+ hücre sayılarının ortalama değerleri.	211
Tablo 4.45.	Uygulama gruplarına göre CD8+ hücre sayılarının ortalama değerleri.	212
Tablo 4.46.	Haftalara göre uygulama gruplarındaki CD8+ hücre sayılarının ortalama değerleri.	213

Tablo 4.47.	Alt uygulama gruplarına göre MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri.	215
Tablo 4.48.	Uygulama gruplarına göre MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri.	216
Tablo 4.49.	Haftalara göre uygulama gruplarında MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri.	217
Tablo 4.50.	Keratoplasti uygulanan tüm gruplarda; yangısal hücre sayısı, CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.	219
Tablo 4.51.	PK grubunda; yangısal hücre sayısı, CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.	220
Tablo 4.52.	OKS grubunda; yangısal hücre sayısı, CD4+, CD8+ ve MHC II pozitif hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.	220
Tablo 4.53.	TZP grubunda yangısal hücre sayısı, CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.	221
Tablo 4.54.	GKS grubunda; yangısal hücre sayısı, CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.	221
Tablo 4.55.	Keratoplasti uygulanan tüm gruplarda; damar sayısı ve yangısal hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.	222
Tablo 4.56.	PK uygulama grubunda damar sayısı ve yangısal hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.	222
Tablo 4.57.	OKS uygulama grubunda damar sayısı ve yangısal hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.	223
Tablo 4.58.	TZP uygulama grubunda damar sayısı ve yangısal hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.	223
Tablo 4.59.	GKS uygulama grubunda damar sayısı ve yangısal hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.	223

Tablo 4.60.	Tüm keratoplasti uygulan tavşanların kornea kalınlığı ve epitel kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizi.	224
Tablo 4.61.	PK uygulama grubunda kornea kalınlığı ve epitel kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizi.	224
Tablo 4.62.	OKS uygulama grubunda kornea kalınlığı ve epitel kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizi.	225
Tablo 4.63.	TZP uygulama grubunda kornea kalınlığı ve epitel kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizi.	225
Tablo 4.64.	GKS uygulama grubunda kornea kalınlığı ve epitel kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizi.	225



SİMGELER ve KISALTMALAR

µm	Mikrometre
ABS	Autologous Blood Serum
ALKP	Anteriyör Lamellar Keratoplasti
APC	Antijen Sunucu Hücre
bFGF	Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
BOLD	Beagle Oval Lipit Distrofisi
CTGF	Konnektif Doku Büyüme Faktörü
dk	Dakika
EDTA	Etilen diamin Tetraasetik Asit
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FHV-1	Feline Herpes Virus-1
FKN	Feline Kornea Nekrozu
GKS	Göbek Kordon Serum
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
HGFR	Hepatosit Büyüme Faktörü Reseptörü
IgA	İmmunglobulin A
IgG	İmmunglobulin G
IL-1α	İnterlökin-1α
IL-1β	İnterlökin-1β
IL-8	İnterlökin-8
ILGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
KGf	Keratonisit Büyüme Faktörü
KKS	Keratokonjunktivitis Sikka
KSD	Korneanın Stromal Distrofileri
MAKÜ	Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
mm	Milimetre
Na	Sodyum
NGF	Sinir Büyüme Faktörü
OKS	Otolog Kan Serum
PBS	Fosfat Tampon Çözeltili
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDEGF	Trombosit kaynaklı epidermal büyüme faktörü
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PK	Penetran Keratoplasti
PLKP	Posteriör Lamellar Keratoplasti
PM	P maddesi
PPM	Kalıcı Pupillar Membran
PRP	Platelet Rich Plasma

SHKKD	Sibirya Husky Kristalize Kornea Distrofileri
SPK	Süperfisial Punktant Keratitis
TF 4	Trombosit faktör 4
TGF α1	Transforming Büyüme Faktörü α 1
TGF α2	Transforming Büyüme Faktörü α 2
TGF-β	Transforme edici büyüme faktörü β
TKAF	Trombosit kaynaklı anjiyojenezis faktörü
TNF α	Tümör nekroz faktörü α
TZP	Trombositten Zengin Plazma
UCS	Umbilical Cord Serum
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü



ÖZET

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

Bu çalışmada, penetran keratoplasti sonrasında otolog kan serumu (OKS), trombositten zengin plazma (TZP) veya göbek kordon serumu (GKS) uygulamalarının kornea iyileşmesi, greft re-epitelizasyonu ve sağlam epitelyum koruması üzerine olası etkilerini ortaya koymak amaçlandı. Çalışmanın hayvan materyalini 120 Yeni Zelanda tavşanı oluşturdu. Penetran keratoplasti sonrası tavşanlar; TZP, OKS, GKS, Penetran Keratoplasti (PK), kontrol ve donör kornea olmak üzere uygulama gruplarına ve bunlar da kendi içerisinde postoperatif 7, 14, 21 ve 84 gün süreyle takip edilen beşerli alt gruplara ayrıldı. Penetran keratoplasti sonrası korneal iyileşme sürecinin klinik değerlendirmesinde; korneal vaskülarizasyon bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmazken ($p>0,05$), haftalara göre 3 ve 12 haftalık grupların ortalamaları 1 haftalık gruba göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Histopatolojik değerlendirmede; stromanın paralel lamella diziliminin PK grubunda 12 haftada ulaştığı değere OKS ve TZP gruplarında 3 haftada ulaşmasının yanında 1, 2 ve 3 haftalık gruplardan elde edilen bulguların ortalamaları, 12 haftalık gruba göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Penetran keratoplasti sonrası tavşanların % 30'unda stromal overgrowth gelişiminin uygulama gruplarına göre dağılımı PK grubunda % 50, TZP'de % 35, GKS'de % 20 ve OKS'de % 15 oranlarında tespit edildi. Korneada yara bölgesi damar sayısının haftalara göre sürekli arttığı ve hem uygulama gruplarında hem de 12 haftalık alt uygulama gruplarında OKS, TZP ve GKS'nin PK grubuna göre istatistiksel olmayan ancak gözleme dayalı düşük olduğu dikkat çekti. Korneadaki yangısal hücre sayısının da haftalara paralel olarak zaman içerisinde arttığı gözlemlendi ancak 12 haftalık grupta önceki haftalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ve yangısal hücre sayısı ile damar sayısı arasında pozitif bir korelasyon belirlendi. İmmunohistokimyasal değerlendirmede; CD4+, CD8+ ve MHC-II bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken, 12 haftalık grupta diğer haftalara göre yüksek ve anlamlı bulundu ($p<0,05$). PK sonrası ilk üç haftalık süreçte

OKS, TZP ve GKS'nin, PK grubuna göre MHC-II ve CD4+ hücre aktivasyonu arttırmadığı fakat uygulanan kan ürünlerinin 12. haftada MHC-II ve CD4+ sayısını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı tespit edildi ($p<0,05$). OKS, TZP'nin, PK grubuna göre postoperatif ilk üç haftada CD8+ T hücre aktivasyonunda artışa neden olmadığı fakat 12 haftada istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artışın şekillendiği görüldü. Bu reaksiyonların OKS ve TZP aracılı olarak hem CD4+ hem de CD8+ T lenfosit yanıtını içerdiği görüldü. GKS aracılı olarak ise daha çok CD4+ T hücre aracılı yanıtın şekillendiği dikkati çekti. Sonuç olarak penetran keratoplasti sonrası OKS, TZP ve GKS'nin korneal iyileşmede, greft re-epitelizasyonu, paralel lamella dizilimi ve vaskülarizasyon üzerine olumlu etkileri varken 12. haftada yara bölgesinde CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücre sayısını arttırdığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kornea, Trombositten zengin plazma, Otolog serum, Göbek kordonu serumu, Keratoplasti, Yeni Zelanda tavşanı.

ABSTRACT

Effects of thrombocyte rich plasma, autologous serum and umbilical cord serum on corneal healing after penetrating keratoplasty in New Zealand rabbit (*Oryctolagus cuniculus*)

In this study, it was aimed to investigate of the possible effect of autologous blood serum (ABS), platelet rich plasma (PRP) and umbilical cord serum (UCS) on cornea healing, graft re-epithelization and intact epithelium protection. The animal material of the study consisted of 120 New Zealand Rabbits (*Oryctolagus Cuniculus*). Rabbits were divided into groups as PRP, ABS, UCS, Penetrating Keratoplasty (PK), control and donor cornea group after penetrating keratoplasty and these groups were also divided into five subgroups which are followed for 7, 14, 21 and 84 days postoperatively. In the clinical evaluation of the corneal healing process after penetrating keratoplasty; while there was no statistically significant difference between the groups in terms of corneal vascularization ($p > 0.05$), the averages of the groups of 3 and 12 weeks were higher and statistically significant compared to the 1-week group ($p < 0.05$). In the histopathological examination, the OBS and PRP groups reached a value in 3 weeks while the parallel lamella formation reached in the same value in 12 weeks in PK group, and the mean of the findings obtained from the 1, 2 and 3 week groups was higher and statistically significant compared to the 12 weeks' group ($p < 0.05$). The stromal overgrowth development in 30% of rabbits after PK according to the application groups was seen in 50% of PK, 35% in PRP, 20% in UCS and 15% in ABS. It was noted that the mean number of wound area vessels increased continuously compared to weeks, and that both ABS, PRP and UCS were not statistically significant but observationally low compared to PK both in application groups and 12-week sub-application groups. The number of corneal inflammatory cells increased over time in parallel with the weeks, but it was found statistically significantly higher in the 12-week group compared to previous weeks and a positive correlation was found between the number of inflammatory cells and the number of vessels. In the immunohistochemical evaluation; in terms of CD4, CD8 and MHC-II, no statistically significant relationship was found between the application groups, while the 12-week group was found to be higher and significant compared to the other

weeks in the evaluation made by weeks ($p<0.05$). In the first three weeks post-PK, it was found that ABS, PRP and UCS did not increase MHC-II and CD4+ cell activation compared to PK, but these blood substances increased the number of MHC-II and CD4+ cells statistically at 12 weeks ($p<0.05$). It was observed that ABS, PRP did not cause an increase in CD8+ T cell activation in the first three weeks postoperatively compared to PK, but a statistically significant increase occurred in 12 weeks. These reactions were found to include both CD4+ and CD8+ T lymphocyte response mediated by ABS and PRP. It was noted that mostly CD4+ T cell mediated response was occurred by UCS. As a result, we suggest that ABS, PRP and UCS have positive effects on corneal healing, graft re-epithelization, parallel lamella formation and vascularization, but they increased CD4+, CD8+ and MHC-II positive cells at the 12th week.

Key Words: Autologous serum, Cornea, Keratoplasty, New Zealand rabbit, Platelet rich plasma, Umbilical cord serum.

1. GİRİŞ

Kornea, göz küresinin en dış katmanı olan *tunica fibrosa bulbi*'nin bir parçası olup gözün ön kısmında bulunan saydam tabakasıdır. Optik ortamlar arasında kırıcılığı en fazla olan dokudur. Saydamlığın bozulması ile görme fonksiyonu önemli derecede etkilenir. Korneanın ışığı kırmak ve retinada bir görüntü oluşturmak için yeterli miktarda ışığın girmesini sağlamak gibi iki önemli fonksiyonu vardır. Kornea sürekli çevresel tehlikelere maruz kalmasına rağmen, retinada görüntü oluşturabilmek için gerekli olan şeffaf ve pürüzsüz dış yüzeyinin sürekli korunması gereklidir (Ledbetter ve Gilger, 2013).

Korneanın çeşitli hastalıklar sebebiyle saydamlığını kaybetmesi sonucunda sağlıklı bir görüşün sağlanamadığı ve medikal tedaviler ile olumlu bir sonuç elde edilmediği durumlarda keratoplastiye (korneal transplantasyon) başvurulur (Yanoff ve Duker, 2007; Hersh ve ark., 2012). Bu işlem günümüzde lameller ve penetran olmak üzere iki yöntemle yapılmaktadır. Lameller keratoplasti korneanın yüzlek katlarını tutan opasitelerde kullanılırken, derin korneal katmanların etkilendiği olgularda hasara uğramış kornea dokusunun sağlıklı bir donör korneasının tüm katmanları ile değiştirildiği penetran keratoplasti uygulanır. Penetran keratoplastinin endikasyonları; keratokonus, psödotakik veya afakik büllöz keratopati, greft yetmezliği, endotelyal distrofi, greft reddi, kornea skarı, kimyasal yanıklar, kornea ülserleri (bakteriyel, fungal, parazitik veya viral), korneal distrofi ve dejenerasyonlar, herpetik keratitis, travma ve diğer sebeplere bağlı kornea yetmezlikleridir (Yanoff ve Duker, 2007; Hersh ve ark., 2012; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Başarılı bir keratoplasti ameliyatında en temel amaç saydam greft elde etmek ve greftin saydamlığını koruyabilmektir. Penetran keratoplasti operasyonlarını takiben görme kalitesi, greft saydamlığı, greft sağ kalımı ve enfeksiyonlara bağlı stroma erimesinin önlenmesi için postoperatif süreçte greftin hızlı re-epitelizasyonu ve sağlam bir epitel kat koruması kritik öneme sahiptir (Chen ve ark., 2010; Kamble ve ark., 2017).

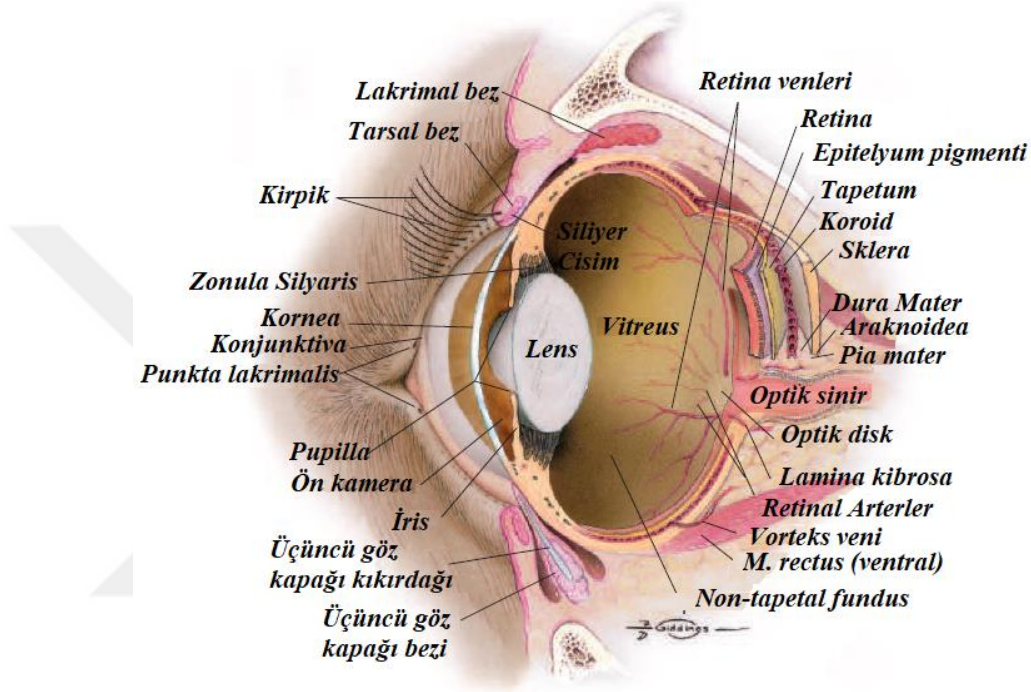
Kornea her ne kadar avasküler bir doku olup immun dokunulmazlığı olsa da, PK sonrası sıklıkla görülen epitelyal defektler (ED) düzelmez ise geri dönüşümü olmayan skarlanma ve ülserasyona yol açarak greft reddine sebep olur (Weisenthal ve ark., 2011). Epitelyal defektler postoperatif birinci günde % 14-100 oranında iken ilerleyen dönemde bunların % 3-7'si iyileşmeyen ED olarak kalır (Kamble ve ark., 2017).

Son yıllarda büyüme faktörü ve sitokinleri açısından oldukça zengin olan biyolojik ajanlar (trombositten zengin plazma [TZP], otolog kan serumu [OKS] ve göbek kordonu serumu [GKS]), akut oküler yüzey tedavisinde topikal olarak kullanılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Liang ve ark., 2009; Panda ve ark., 2012; Semeraro ve ark., 2014; Sharma ve ark., 2011; Sharma ve ark., 2015; Sharma ve ark., 2016).

Bu tavşan modellenli deneysel çalışma ile TZP, OKS ve GKS'nin, PK sonrası önemli bir sorun olan ED, greft re-epitelizasyonu ve kornea iyileşmesi üzerine etkilerini; klinik, histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerle ortaya koymak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Omurgalı hayvanlarda görme duyusu organları; göz küresi (*bulbus oculi*) ve gözün eklenti organları (*organa oculi accessoria*) olarak iki ana gruba ayrılır (Şekil 2.1) (Allegaert ve ark., 2017; Dursun, 2008; Taşbaş, 1996).

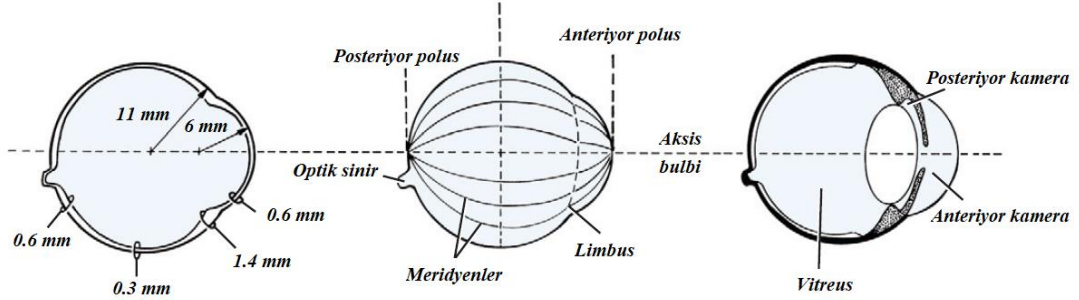


Şekil 2.1. Göz küresi ve eklenti organlarına ait anatomik yapılar (Miller, 2008).

Göz Küresi

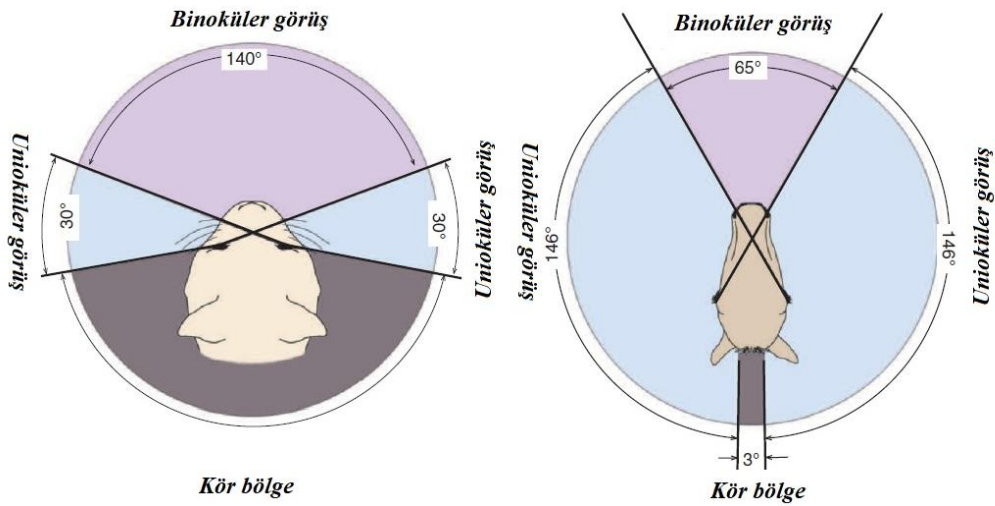
Göz küresi, eklenti organları ile birlikte göz çukurluğu (orbita) içine oturmuştur. Orbita içten korpus adipozum, dıştan da alt ve üst göz kapakları (palpebra inferiyör ve palpebra süperiör) tarafından oldukça iyi bir şekilde korunur (Akın ve Samsar, 2005). Göz küresi yuvarlağa yakın bir şekle sahip olup, sadece ön yüzü dış ortam ile temas halindedir. Göz küresinin öndeki en çıkıntılı noktasına polus anteriör, arka kısımda bulunan en çıkıntılı kısmına da polus posteriör adı verilir. Bu iki polus arasındaki orta uzaklıktan geçirilen çizgi ekvator, ona dik olarak geçen çizgi ise meridyen olarak isimlendirilir (Şekil 2.2). Bulbus okuliyi oluşturan anatomik yapıların lokalizasyonunda korneal (ön), serebral (geri), temporal (lateral), nazal (median),

frontal (dorsal) ve maksillar (ventral) bölge terimleri kullanılır (Akın ve ark., 1998; Dursun, 2008; Dyce ve ark., 2010; Malkoç, 2006; Taşbaş, 1996).



Şekil 2.2. Köpekte bulbus okuliye ait bazı anatomik oluşumların kalınlık ve uzaklıkları (A), kısımları (B) ve odacıkları (C) (Miller, 2008).

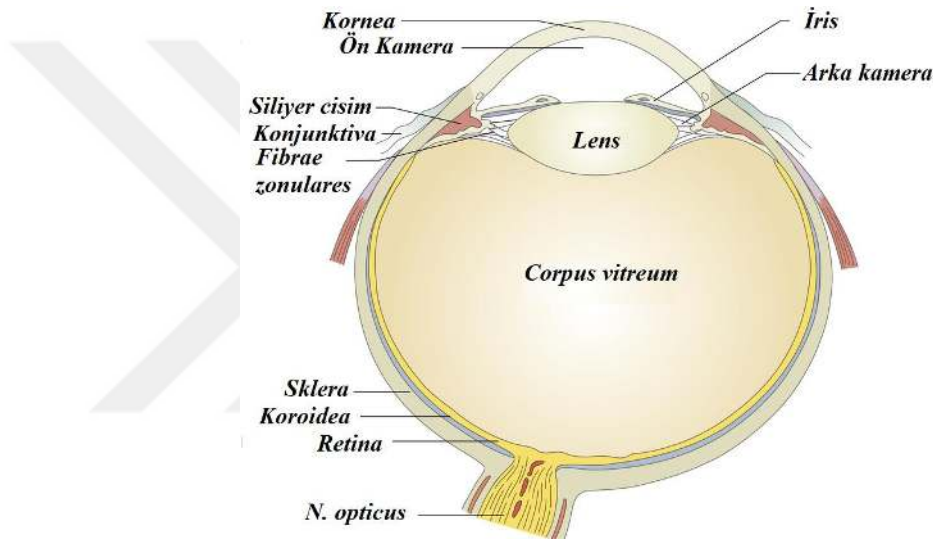
Göz küresinin kraniyumdaki yerleşimi; canlının türü ve yaşam tarzına göre farklılık gösterir. Yırtıcı olmayan (nonpredatorik) hayvanlarda göz küresi görme eksenini birbirinden farklı bölgeleri görecektir. Örneğin atlarda göz küresi lateralde yer aldığı için görme alanı neredeyse 360 derece olup, binoküler görüş alanı ise yaklaşık 65 derecedir. Yırtıcı (predatorik) kedilerde göz küresi, kraniyumun medialinde yerleşim gösterdiği için görme alanı yaklaşık 200 derece, binoküler görüş alanı ise 140 derecedir (Şekil 2.3) (Adams, 1988; Dyce ve ark., 2010; Miller, 2008).



Şekil 2.3. Kedi (A) ve ata (B) ait binoküler, unioküler görüş ve kör alanların görünümü (Miller, 2008).

Göz küresi ağırlığının vücut ağırlığına oranı, en fazla kedide olup sonra sırası ile azalarak köpek, koyun, dana, at, insan, domuz ve büyük ruminantlardadır (Taşbaş, 1996). Hayvan türüne göre çeşitli büyüklüklerde olan göz küresinin, köpeklerde genişliği 28 mm, yüksekliği 28 mm, derinliği 36 mm'dir (Samuelson, 1991).

Bulbus okuli önde kornea ile lens arasında yer alan ve *humor aquosus* (humor aköz) sıvısı ile dolu *camera anterior bulbi* ve *camera posterior bulbi*, arkada ise lens ile retina arasında bulunan *corpus vitreum* adı verilen jölemsi bir sıvı ile dolu *camera vitrea bulbi* adı verilen odacıkları içerir (Şekil 2.4) (Taşbaş, 1996).



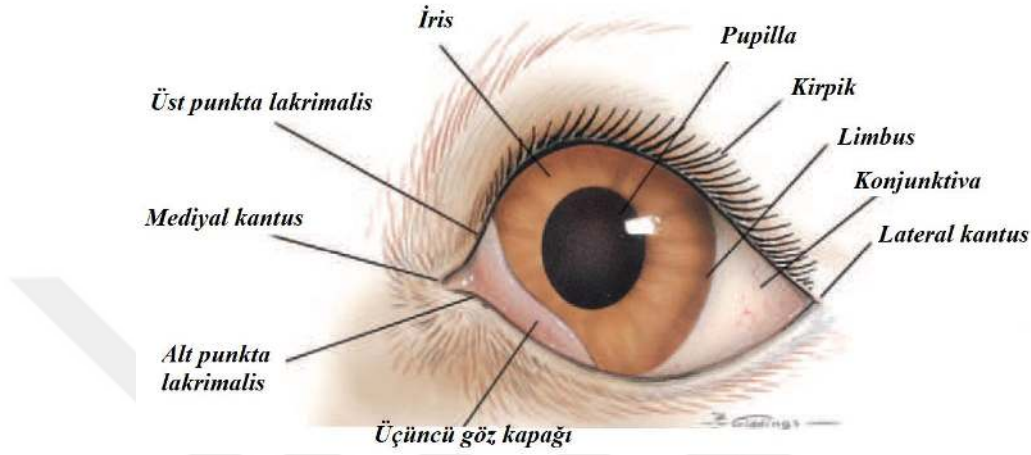
Şekil 2.4. Göz küresine ait anatomik boşluklar (Anonim-1)

Göz küresi dıştan içe doğru *tunica fibrosa (externa) bulbi*, *tunica vasculosa (media) bulbi* ve *tunica nervea (interna) bulbi* adı verilen üç kattan meydana gelir (Dursun, 2008; Murphy ve ark., 2013; Tanyolaç, 1999; Taşbaş, 1996).

Tunica Fibrosa (Externa) Bulbi

Tunica fibrosa bulbi, bulbus okulinin en dışında yer alan fibröz bir zar olup sert, dayanıklı ve gergin bir yapıya sahiptir. Genişleme yeteneği çok az olduğu için bulbus okulinin şeklinin korunmasını sağlar. Tunica fibrosa bulbi, önde saydam korneadan arkada ise saydam olmayan skleradan meydana gelir. Kornea ve sklera aynı

dokudan yapılmış ve birbirinin devamı durumunda olmalarına rağmen görünüş ve görevleri bakımından bir birinden oldukça farklıdır. Kornea ile skleranın birleşim yerine limbus kornea adı verilir (Şekil 2.5) (Dyce ve ark., 2010; Slatter,1990b; Taşbaş, 1996).



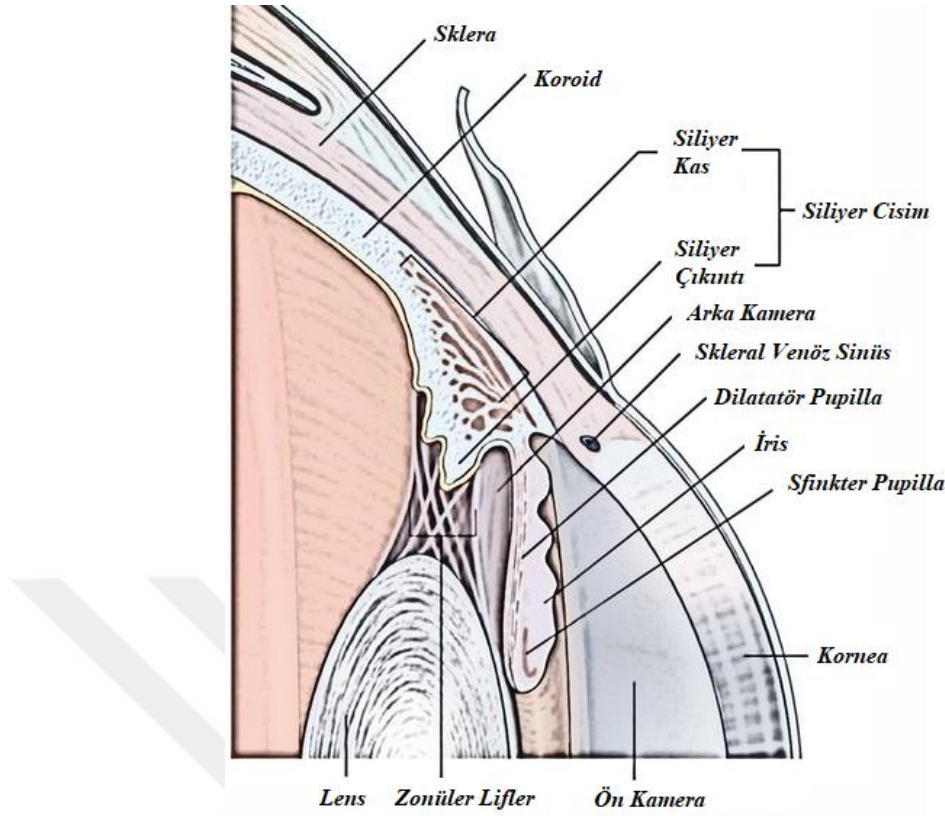
Şekil 2.5. Köpekte bulbus okuli ve yardımcı eklenti organlarına ait anatomik yapılar (Miller, 2008).

Sklera göz küresinin arka 5/6'lık kısmını oluşturan en dıştaki güçlü ve koruyucu bir tabakası olup kollajen lifler ve fibroblastlardan meydana gelir (April, 1997; Burkitt ve ark., 1987; Ganong, 1995). Kollajen lifler, çeşitli büyüklük ve şekillerde göz küresinin değişik bölümlerinde farklı doğrultularda seyrederek. Sklera kollajen liflerinin sabit aralıkta dizilim göstermeyerek düzensiz sıralanması, çaplarının farklı olması, içeriğinde su ve mukopolisakkarit miktarının fazla olması nedeni ile kornea dokusunun tersine opak bir yapıdadır. Sklera; dışta tenon kapsülü ile sarılmış olup bu doku aracılığıyla ön bölümde konjunktiva, arka bölümde orbital dokularla içte ise arka tarafta *choroidea*, önde *corpus ciliare* ile komşuluk yapar (April, 1997; Barnett ve ark.,1998; Gelatt ve ark., 1991; Murphy ve ark., 2013; Slatter,1990b; Slatter ve Dietrich., 2002).

Sklera; *lamina episcleralis* (episklera), *substantia propria sclerae* (sklera proper) ve *lamina fusca sclerae* (lamina fuska) olmak üzere üç kattan meydana gelir. Episklera, skleranın tenon kapsülüne yapışmasını sağlayan vaskülarizasyondan yoğun

bir kattır. Episklara içerisinde bulunan kollajen lifler, süperfisiyel skleral stroma içine ilerler ve ön tarafta kalınlaşarak limbus yakınında subkonjunktival konnektif doku ve tenon kapsülü ile bir bütün halini alır (Barnett ve ark., 1998; Gelatt ve ark., 1991; Slatter, 1990b; Slatter ve ark., 2002). Göz küresinin her yöne hareket edebilmesi, tenon kapsülü ile sklera arasında *spatium episclerale* adı verilen bir aralık sayesinde (Cumhur ve Sancak, 1999; Krstic, 1991; Parker, 1993). Sklera proper, yoğun kollajen liflerden oluşan bir tabakadır. Lamina fusca, uveanın dış katı ile sklera arasındaki geçiş katı olup kollajen ve elastik liflerden oluşur. Lifler arasında melanin içeren kromatofer hücreler bulunması nedeniyle skleranın iç tarafı kahverengi renktedir (Gökmen 2003; Krstic, 1991; Slatter, 1990b).

Tunica fibrosa bulbi'nin önde bulunan büyük açıklığına kornea yerleşim gösterir. Kornea ile skleranın birleşme noktası olan korneoskleral bölgeye *sulcus sclerae* adı verilir. Bu oluk, korneanın ince kenarı olan 1 mm genişliğindeki limbus kornea adı verilen geçiş bölgesini içine alır (Akın ve ark., 1998; Bloom ve ark., 1994; Parker, 1993). Sklera limbusta ortalama 0,5 mm'den posteriyör kutupta ise 0,2 mm'den daha az kalınlıkta olup, bu bölgelerde sirküler kas lifleri içermez (Adams, 1988). *Sulcus sclerae*'nin iç tarafında *musculus ciliaris*'lerin tutunduğu bağ dokusu yapısındaki *tendo centralis*'in ön dış tarafında *ligamentum pectinatum* denen trabeküler yapı bulunur. Bu yapı *camera anterior bulbi* ile Schlemm kanalını (sinus venosus sclerae) birbirinden ayırır. *Ligamentum pectinatum*'un arasında bulunan ve *camera anterior bulbi* ile Schlemm kanalını birleştiren aralıklara Fontana aralıkları adı verilir. Fontana aralıkları, humor aközünü *camera anterior bulbi*'den Schlemm kanalına drene eder (Bloom ve ark., 1994). Schlemm kanalına gelen humor aközünü ,venöz dolaşım sistemine geçerek gözü terk eder (Akar ve ark., 2007). Schlemm kanalının tıkanması, intraoküler basıncın anormal artmasını içeren yaygın bir durum olan glaukoma yol açabilir (Bloom ve ark., 1994). Sklera, *nervus opticus*'a ait liflerin göz küresini terk ettiği yerde, *lamina cribrosa sclerae* adı verilen elek benzeri delikli bir yapıya sahiptir. Sklera aynı zamanda ekstraoküler kasların ve *fibrae zonulares*'in yapışma yerlerini oluşturur (Şekil 2.6) (Krstic, 1991).



Şekil 2.6. Kornea ve sklera bölgesindeki anatomik oluşumlar (Anonim-2).

Tunica Vasculosa (Media) Bulbi

Tunica vasculosa bulbi, bulbus okuli'nin orta tabakası olup tunica fibrosa bulbi'nin altında ve retinanın üstünde yer almaktadır. En önemli özelliği pigment, damar ve iris dışında sinirden zengin oluşudur. Üzerini örten sklera kaldırıldığında *n.opticus*'a bağlı siyah bir üzüm tanesine benzemesinden dolayı bu tabakaya *uvea* adı verilir. Tunica vasculosa bulbi, iç göz kasları olarak isimlendirilen ince kas tellerini de kapsar. Bu tabaka, *sulcus sclerae*'den itibaren kornea'nın gerisinde göz eksenine dik bir perde olarak *lens*'in ön korneal yüzünü örter. Bu perdeye iris adı verilir. Kornea ile iris arasında oluşan sıvı dolu boşluğa *camera anterior bulbi*, *iris ile lens ve corpus ciliare* arasında bulunan daha küçük boşluğa da *camera posterior bulbi* denir. İrisin ortasında yer alan daralıp genişleyebilen deliğe ise *pupilla* adı verilir ve burası aynı zamanda bulbus okulinin iki kamerasının birbiri ile bağlantısını sağlar. Tunica vasculosa bulbi, *a. ophtalmica*'dan gelen kanla beslenir ve arkadan öne doğru *choroidea*, *corpus ciliare* ve *iris* bölümlerinden oluşur (Taşbaş, 1996).

Tunica Nervea (İnterna) Bulbi- Retina

Retina bulbus okuli'nin en iç kısmını örten ince bir zar olup, *prosencephalon*'un iki yanındaki ilk görme kabarcığının tersine çevrilmesinden meydana gelir. Bu görme kabartısı, sonradan *n.opticus*'u oluşturacak olan bir kordon vasıtasıyla serebrumla bağlantılıdır. *Retina*, *n. opticus*'un bulbus okuli'ye girdiği yerden başlayarak *iris*'in *margo papillaris*'ine kadar devam eder ve üç kısımda incelenir. Bunlardan *optica retinae*, görüntünün algılanmasını sağlayan bölümü iken diğer ikisi yani *pars ciliaris retinae* ve *pars iridica retinae* görme duyusu bulunmayan *pars ceca retinae*'yi meydana getirir (Taşbaş, 1996).

Bulbus Okulinin Eklenti Organları

Bulbus okulinin eklenti organları; *orbita*, *periorbita* ve *tunica conjunctiva*, *palpebrae*, *apparatus lacrimalis*, *bulbus oculi*'nin *fascia*'ları ve *Mm. bulbi*'dir (Taşbaş, 1996).

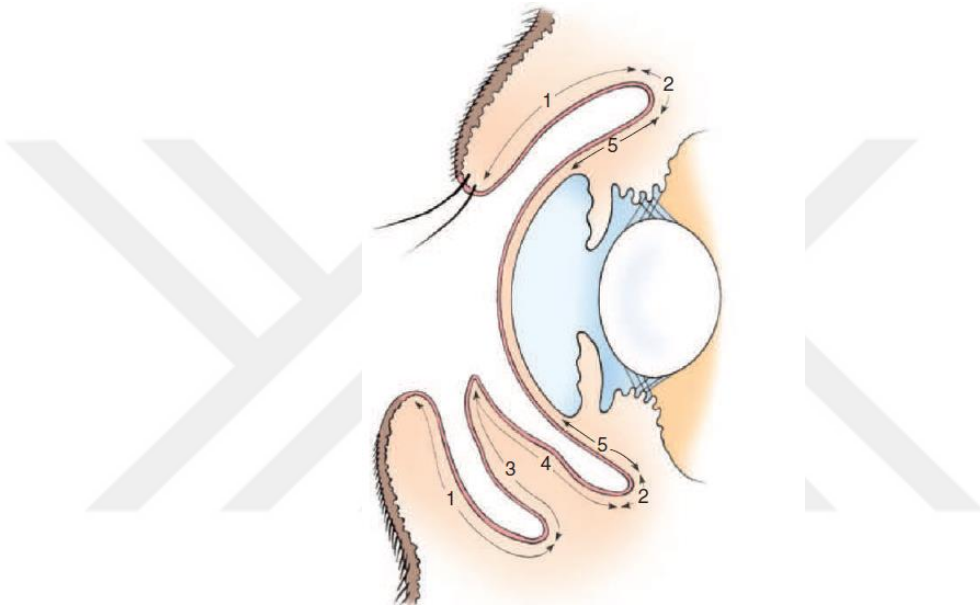
Orbita

Orbita, bulbus okuli'yi kas, damar ve sinirleriyle birlikte içine alarak koruyan, çeşitli kemikler tarafından oluşturulan huni benzeri bir çukurdur. Bu kemikler üzerinde göze ait damar ve sinirlerin geçebilmesi için foramen veya fissura adı verilen geçitler bulunmaktadır (Taşbaş, 1996).

Periorbita ve Konjunktiva

Orbitanın iç yüzü çok dayanıklı ve fibröz karakterde bir zar olan *periorbita* ile kaplanmıştır. Bulbus okuli'yi kas, damar ve sinirleri ile birlikte örten bu zarın; orbitanın giridinde periost ile kaynaşan taban kısmı yuvarlak ve geniş, uca doğru giden kısmı ise huni biçiminde sivridir. Periorbitanın dış kısmında *corpus adiposum* adı verilen geniş bir yağ kitlesi yer alır ve bu kitle bir yastık gibi görev yaparak bulbus okuliyi travmalara karşı korur (Taşbaş, 1996).

Konjunktiva, alt ve üst göz kapaklarının iç yüzünü ile palpebra tersiyanın iç ve dış yüzünü kaplayan ve bulbus okuliyi korneal limbusa kadar örten hareketli müköz bir membrandır. Konjunktiva, bulbar ve palpebral olarak iki bölüme ayrılırken bu iki bölüm arasındaki bölge forniks olarak adlandırılır (Şekil 2.7) (Akın ve ark., 1998; Maggs, 2002; Slatter, 1990b; Samuelson, 1991). Bulbar konjunktiva, göz küresi üzerinde bulunan episklara kısmına gevşek limbussa yaklaştıkça sıkı bir bağlantı halini alır (Slatter, 1990; Samuelson, 1991).



Şekil 2.7. Konjunktivanın bölümleri; Palpebral (1), forniks (2), üçüncü göz kapağının önü (3), üçüncü göz kapağının arkası (4), bulbar konjunktiva (5) (Miller, 2008).

Konjunktivanın arteriyel dolaşımı, eksternal oftalmik arterden köken alan anteryör siliar arter (*a. siliaris anterior*) tarafından sağlanır (Akın ve ark., 1998; Maggs, 2002; Slatter, 1990b; Samuelson, 1991). Konjunktivanın venöz dolaşımında ise oftalmik venler aracılığı ile kan oftalmik venöz pleksusa ilerleyerek gözden uzaklaşır. Lenfatik drenaj, yüzlek ve derin olarak iki pleksustan meydana gelir. Yüzlek kısım, süperfisial konjunktival damarlara bitişik olarak yer alırken derin olanı ise fibröz katta yer almaktadır (Akın ve ark., 1998; Samuelson, 1991; Slatter, 1990b). Bu yapılar çeşitli büyüklüklerde olup alt ve üst göz kapağı arasında yer alan lenf düğümlerine dağılırlar. Lenfatik drenaj göz kapaklarının kommissuralarından parotid ve mandibular lenf yumrularına doğru gerçekleşir (Maggs, 2002; Samuelson, 1991).

Konjunktivanın nörolojik innervasyonu zigomatikofasiyal, zigomatikotemporal, infrotrohlear ve frontal sinirler tarafından sağlanır (Hendrix, 1991).

Konjunktivaların en önemli yapısal fonksiyonları; kornea yüzeyini kurumaya karşı korumak, yabancı cisim ve mikroorganizmalara karşı bariyer oluşturmak, göz kapaklarının hareketini kolaylaştırmak ve çoğu patojen etkenlerden oluşan bakteriyel florayı barındırmaktır (Samuelson, 1991).

Konjunktivanın olası basit yaralarında, konjunktivanın episklara ile yapısal olarak yakın ilişkide bulunması sonucu olarak epiteliyal kayma, mitozis ve yangı sayesinde konjunktiva hızlı bir şekilde (24-48 saat) iyileşir. Konjunktivanın derin yaraları ise fibrositlerin aktivasyonu ve vaskularizasyonla iyileşir (Maggs, 2002; Slatter, 1990b).

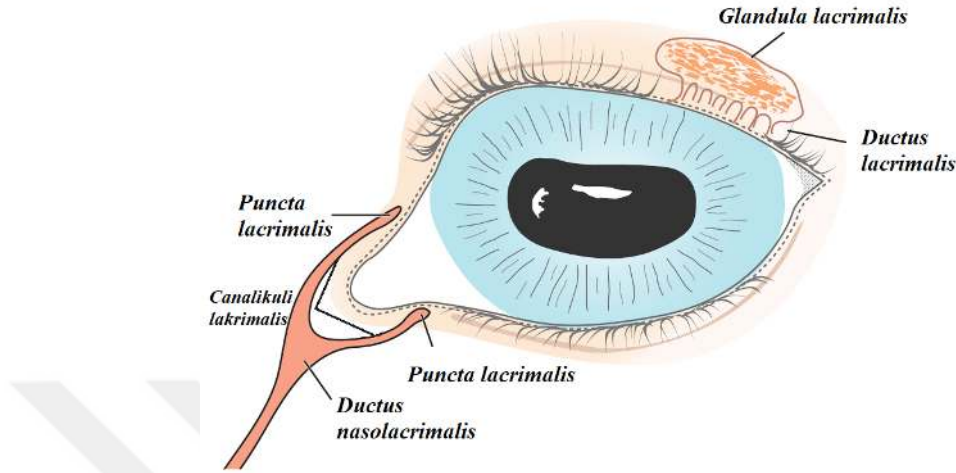
Göz Kapakları

Bulbus okuli'yi her türlü zararlı dış etkenlerden ve fazla ışıktan koruyan göz kapakları, dıştan deri içten ise konjunktiva ile örtülmüş olup bu iki tabaka arasında kas ve bağ doku mevcuttur. Her bir bulbus okuli için alt ve üst olmak üzere iki göz kapağı bulunur. Median göz açısında yer alan palpebra tersiya, yarım ay şeklinde bir konjunktiva dürümü olup yapısında çapa benzeri hyalin bir kıkırdak bulunur. Bu kıkırdağa *glandula lacrimalis* dokusuna benzeyen bezsel bir oluşum *glandula palpebrae tertia* yapışmıştır. Bu bezin derin olan dokusuna harderian bezi, yüzlek olanına ise *glandula nictitans* denir. Göz kapakları; yapısında *m. orbiculus oculi*, *m. corrugator supercili*, *m. malaris* ve *m. levator palpebrae superioris* kaslarını barındırır (Taşbaş, 1996).

Apparatus Lacrimalis (Gözyaşı Aygıtı):

Apparatus lacrimalis, gözyaşı bezileri ile onun salgısı olan gözyaşını *cavum nasi*'ye ileten kanallardan meydana gelir. Prekorneal gözyaşı tabakası, göz kapakları kenarında birikir ve göz kırpma hareketiyle medialindeki punkta lakrimalis içine girer. Punkta lakrimalisden sonra kanalikuli lakrimalis, kanalis nazolakrimalis ve ostium

nazolakrimalis yolu ile dışarı atılır (Şekil 2.8) (Akın ve ark, 1998; Gelatt ve ark., 1991; Maggs, 2002; Slatter, 1990c; Samuelson, 1991; Taşbaş, 1996).



Şekil 2.8. Gözyaşı bezi ve akıtıcı kanalları (Maggs, 2008).

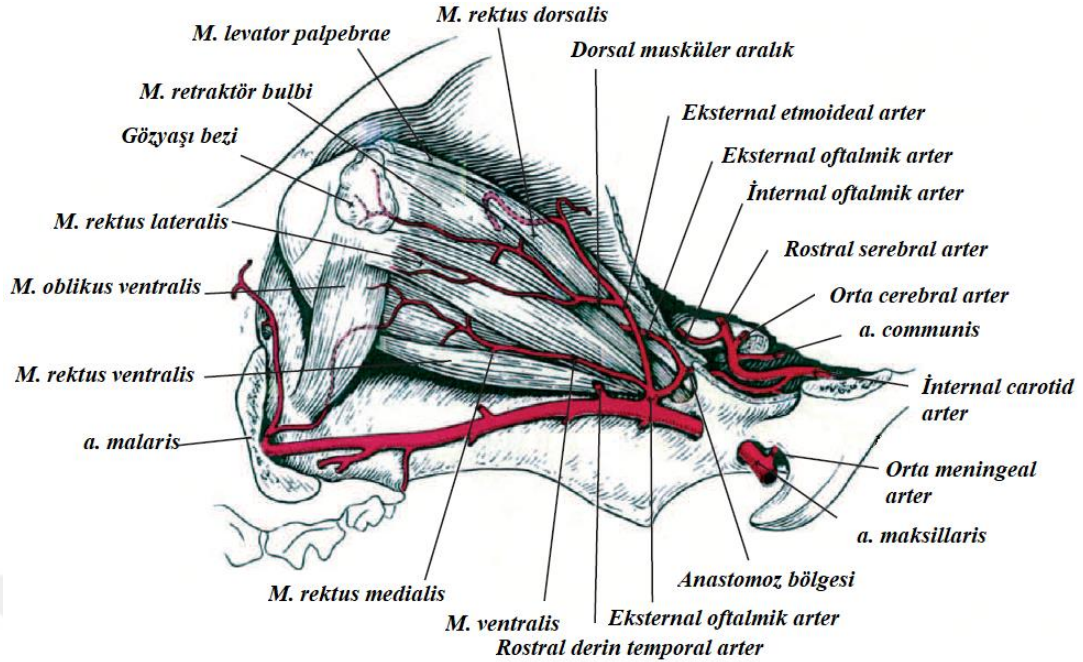
Bulbus okuli'nin fascia'ları ve Mm. bulbi

Gözün fasya ve kasları; bulbus okulinin düz ve oblik kaslarını örten birinci fascia, fibröz zar olan *fasciae musculares*'dir. Bu fasia yüzlek ve derin olmak üzere iki yaprakтан oluşur.

Bulbis okulinin ekstraorbital kasları üç grupta incelenmektedir. Bunlar:

1. *Mm recti bulbi* (bulbus okulinin düz giden kasları)
2. *Musculus retractor bulbi* (bulbus okuliyi geri çeken kas)
3. *Mm. obliqui bulbi* (bulbus okulinin oblik giden kasları)

Musculus recti bulbi'yi oluşturan kaslar; *musculus rectus dorsalis*, *ventralis*, *lateralis* ve *medialis* olarak isimlendirilirler. *Musculus retractor bulbi*, tek bir kastır ancak karnivorlarda dört aralık gösterdiği için dört ayrı kas olarak kabul edilir. *Mm. obliqui bulbi*, musculus oblikus dorsalis ve ventralis olmak üzere iki adet kastan oluşmaktadır (Şekil 2.9) (Taşbaş, 1996).



Şekil 2.9. Göz küresinin hareketini sağlayan kaslar ve dolaşımını sağlayan damarlar (Miller, 2008).

Tavşanlarda diğer evcil memelilerden farklı olarak göz küresinin hareketini sağlayan dokuz adet ekstraoküler kas bulunmaktadır. Bunlar; lateral, median, süperiör, inferiyör rektus kasları, süperiör ve inferiyör oblik kaslar, otçul hayvanlarda iyi gelişmiş olan retractor bulbi kası, levator palpebra süperiör kası ile alt göz kapağını açan depressor palpebra inferiyör kasıdır. Bu kaslar, göz küresinin hem hareketini hemde yerinde durmasını sağlar. Bu kasların çoğu ince ve uzun lifli çizgili kaslardan oluşmuştur ve iyi innerve edilmişlerdir (Adams, 1988).

2.1. Kornea Anatomisi

Kornea, göz küresinin en dışında yer alan *tunica fibrosa bulbi*'nin önde bulunan büyük açıklığında yerleşim gösterir. Tunika fibroza bulbinin önemli bir yapısı olan kornea, şeffaf ve refraksiyon (40-42 diyoptri) özelliği olan optik bir dokudur. Korneanın şeffaflığı bu dokuya iki önemli fonksiyon kazandırmaktadır. Bunlardan ilki göze gelen ışığı kırmak diğeri ise retina üzerinde görüntü oluşması için yeterli miktar ve kalitedeki ışığın göz içerisine girmesine izin vermektir. Kornea aynı zamanda sağlam bir bariyer olarak da hizmet verdiği için, olumsuz dış ortam koşullarının göz

küresini etkilemesine izin vermez. Ancak bu durum çevresel tehditlerden öncelikli olarak etkilenme olasılığını doğurmaktadır. Korneanın optik yüzey özelliğini sürdürebilmesinin ilk şartı, çok düzgün bir dış yüzeye sahip olmasıdır. Bu dış yüzey düzgünlüğünün devamlılığı, iki mekanizma tarafından sağlanır. Bunlar; yüzeyinde bulunan epitel katın sürekli yenilenmesi ve yüzeyin daima prekorneal gözyaşı tabakası ile kaplanmış durumda olmasıdır (ikinci mekanizmanın çalışması, lakrimal sistem ve göz kapaklarının desteği ile mümkündür). Çok basit bir yapıya sahip olan kornea dokusunun patolojik dış uyarılara verdiği yanıtlar oldukça sınırlıdır. Birçok uyarı kornea saydamlığının ortadan kalkmasına (opasite) ve dolayısıyla görüş kayıplarına yol açabilmektedir. Kornea bulbus okulini en önde ve açıkta kalan dokusu olduğu için, kornea hastalıklarının önemli bir bölümünü direkt inspeksiyonla tespit etmek mümkündür. Diğer yandan; bu hastalıklardan birçoğunun, medikal veya operatif tedaviye kolay yanıt verir nitelikte olması da sevindirici bir durumdur (Gilger, 2008).

Korneanın göz küresine oranı gece beslenen hayvanlarda retinaya daha fazla ışığı geçirebilmek için gündüz beslenen hayvanlarınkinden daha fazladır. Kedi ve tavşan gibi hem gece hemde gündüz beslenen hayvanlarda kornea, toplam göz küresinin yaklaşık olarak % 30'unu meydana getirirken, gündüz aktif (diüurnal) köpeklerde bu oran % 17 sini oluşturmaktadır. Kornea genel olarak eliptik bir yapıya sahip olup horizontal çapı vertikal çapından daha büyüktür (Adams, 1988; Şaroğlu, 1999; Slatter, 1990c).

Korneanın kalınlığı hayvan türlerine göre değişim göstermekle birlikte genel olarak 1 mm'den daha azdır. İnsan korneası dışında genellikle perifer kornea kalınlığı merkezi kornea kalınlığından daha fazladır. Yaşlı hayvanlarda kornea; endotel hücrelerindeki fonksiyonlarının yetmezliğinden dolayı, 0,9 mm'ye kadar kalınlaşabilmektedir (Şaroğlu, 1999; Adams, 1988; Gilger, 2008; Samuelson, 1991; Slatter, 1990a; Wilkie ve ark., 1997). Tavşanlarda kornea kalınlığı uniform olup ortalama 0.37 mm, kornea merkezinde ise kalınlık ortalama 407µm'dir (Adams, 1988).

Köpeklerde ultrasonik pakimetre ile ölçülen kornea kalınlığı 562 ± 6.2 µm'dir (periferik kornea, merkezdeki korneaya göre daha kalındır). Yeni doğan yavrularda, 6 haftalık oluncaya kadar kornea kalınlığında azalma izlenir, ancak kornea sonradan

yavaş yavaş kalınlaşmaya başlar (köpeklerde otuz haftalık oluncaya kadar kalınlaşma devam eder). Yetişkin köpeklerde, yaş ilerledikçe (endotel hücre fonksiyonunun yetersizliği sebebiyle) kornea kalınlığı da tedricen artar (Gilger BC, 2008).

2.2. Kornea Histolojisi

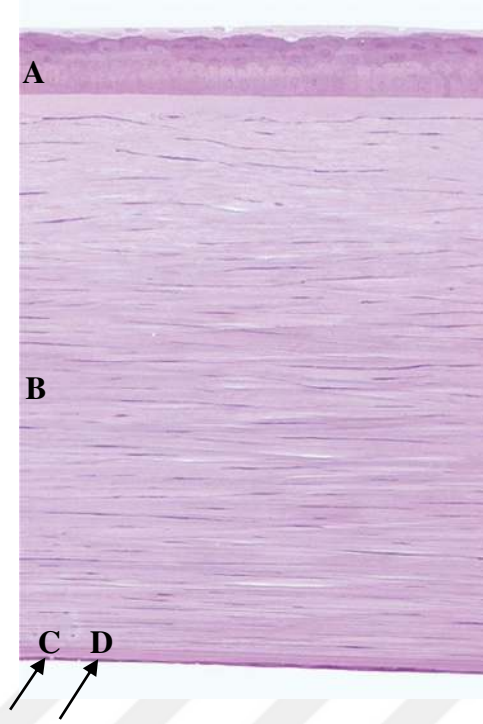
Farklı araştırmacılara göre kornea, histolojik olarak farklı sayılarda katmanlardan oluşmaktadır. Histolojik bakıda korneanın 4 katlı yapılanma gösterdiğini savunan yazarlara göre korneanın katmanları dıştan içe doğru şu şekildedir (Şekil 2.10) (Şaroğlu, 2013; Gilger, 2008; Maggs, 2008)

1. Epitelyum
2. Stroma
3. Descement membranı
4. Endotelyum

Bazı araştırmacılar epitelyumun bazal laminasını da ayrı bir kat olarak almışlar ve korneanın 5 katlı bir yapılanma gösterdiği savunmuşlardır. Bu yapılanmaya göre korneanın katmanları histolojik olarak dıştan içe doğru şu şekildedir: (William, 2012; Akın ve ark., 1998).

1. Epitelyum (Epitelyum anterioris kornea)
2. Epitelyumun bazal laminası (Lamina limitans anterior)
3. Stroma (Substansiya propria kornea)
4. Descement membranı (Lamina limitans posterior)
5. Endotelyum (Endotelyum kamera anterioris)

2013 yılında elektron mikroskobu kullanılarak yapılan bir çalışmada (Dua ve ark., 2013), stroma ve Descement membranı arasında pre-descement membranı olarak adlandırılan, bazı yazarlar tarafından bulan araştırmacının ismiyle Dua katmanı olarak da bilinen 15 µm kalınlığında bir katman daha bulunmaktadır.

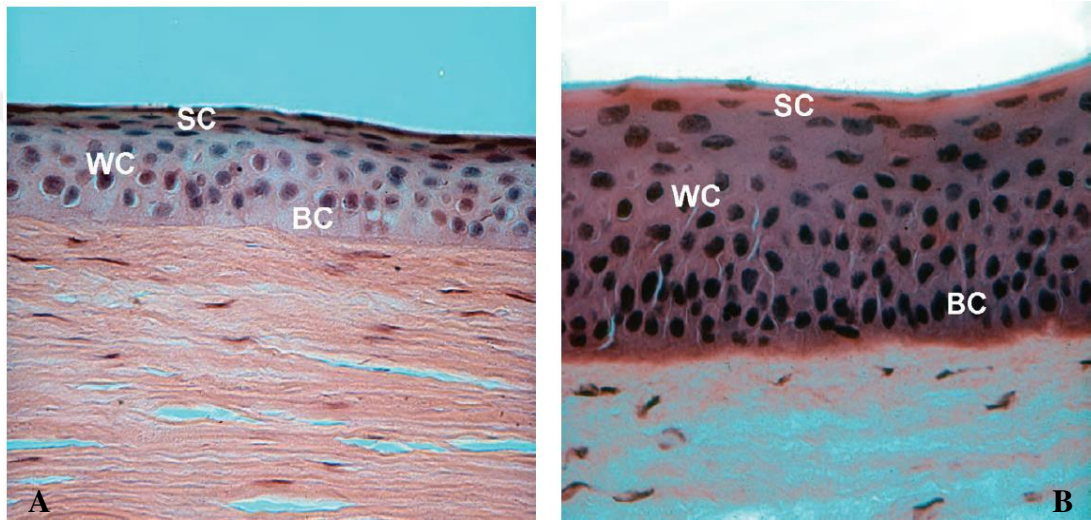


Şekil 2.10. Korneanın histolojik katmanları. Epitelyum (A), stroma (B), Descement membranı (C), endotelyum (D) (Samuelson, 2013).

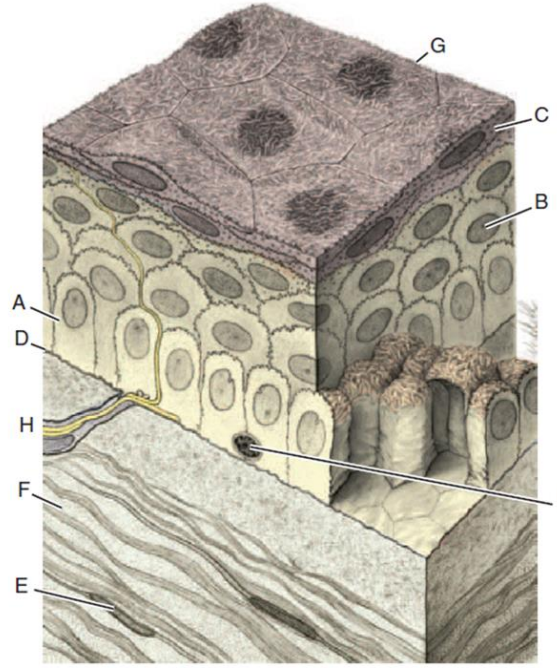
Kornea Epiteli ve Bazal Lamina

Kornea epiteliyumundaki hücreler keratinize olmamalarına karşın, keratositler olarak adlandırılır ve bulbar konjunktivanın devamı biçiminde değerlendirilir (Şaroğlu, 2013). Epitelyal katman; 8-10 tabakalı olan periferik kenarı hariç, 3-6 hücre tabakalı çok katlı yassı keratinsiz epitel yapıdadır (Bloom ve ark., 1994; Ross ve ark., 2006, Gelatt ve ark., 2013). Epitel doku kalınlığı yaklaşık 0,08 mm kadardır. Bu dokunun en alt tabakasında bazal hücreler, hemidesmozomları aracılığı ile altındaki bazal laminaya (modifiye stroma) bağlanan uzun sütun benzeri hücrelerdir. Bu hücreler, yüzeye doğru yaklaştıkça giderek organellerini kaybeder ve çok köşeli yapıdaki kısmen yassılaştırmış olan kanat hücreleri adını alır. Kornea epiteli limbusta (korneoskleral bileşkede) goblet hücreleri sayesinde mukus salgılayan, poligonalden silindiriğe doğru değişen çok katlı epitel türündeki konjunktiva epiteli ile devam eder (Şekil 2.11) (Kierszenbaum, 2006). Kanat hücreleri en yüzeyde, skuamöz (pul benzeri) yapıdaki yassı epitel hücrelere dönüşür. Işık mikroskobu ile bakıldığında, yüzeyde mikrovilli olarak adlandırılan yapılar dikkati çeker. Bu yapılar ve bunları saran

glukoprotein katı, prekorneal gözyaşı tabakasının korneaya yapışmasını sağlar (Şekil 2.12) (Şaroğlu, 2013). Kornea epitel hücreleri, apoptozise (programlı hücre ölümü) ile soyulup dökülerek düzenli olarak değişirler. Kornea epitel hücrelerinin tümünün değişimi yaklaşık 7-10 gün içerisinde gerçekleşir. Daha derinde yerleşen hücreler düzenli bir şekilde üst tarafa doğru ilerleyerek dökülen hücrelerin yerini alırlar (Yanoff ve Duker, 2007).

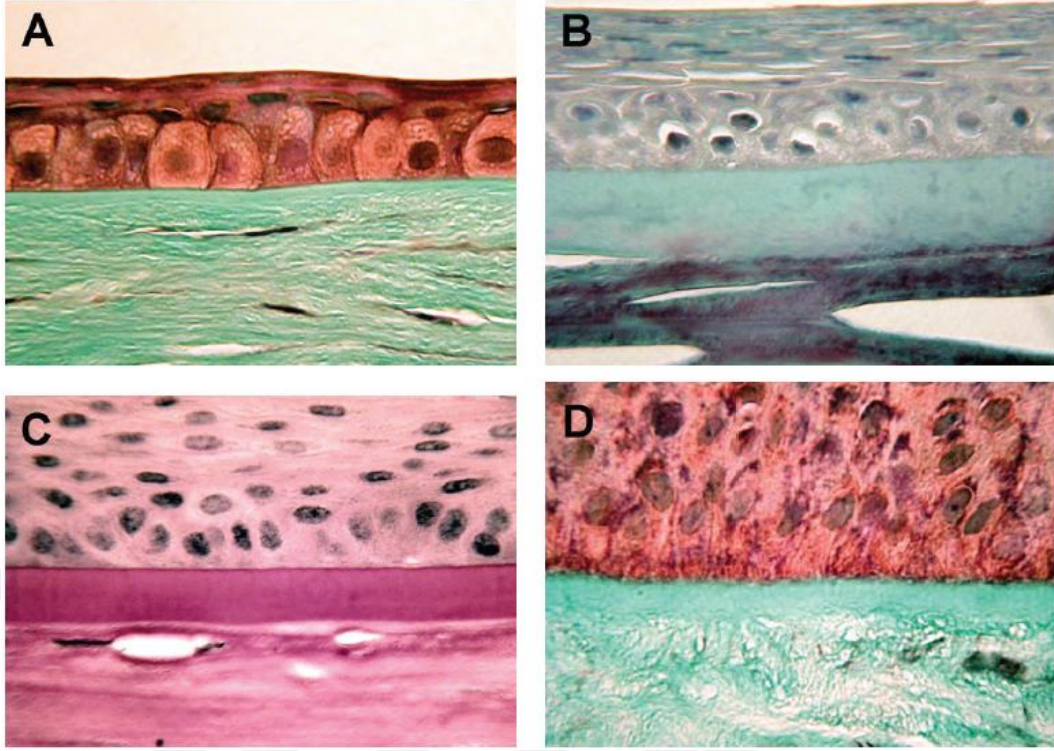


Şekil 2.11. Köpekte (A) ve koyunda (B) epitelyumun histolojik görünümü. Bazal hücreler (BC), kanat hücreleri (WC), skuamöz hücreler (SC). (Samuelson, 2013)



Şekil 2.12. Kornea epitelinin şematik görünümü. Bazal hücreler (A), polihedral kanat hücreleri (B), ve keratinize olmayan skuamöz epitel hücreleri (C), bazal membran (D), stromal keratositler (E), kollajenöz stroma (F), mikroplica ve mikrovillus (G), duyuşal (trigeminal) sinir lifi (H) ve bazal epitelyumdan göç eden bir lenfosit (I) (Maggs, 2008).

Epitelyumun bazal laminası yaklaşık 8-15 μm kalınlığındadır ve gerçek bir membran olmayıp alttaki bağ dokunun dış tabakasıdır. Bazal lamina epitel tabakayı alttaki bağ dokusuna bağlar (Bannister ve ark., 1989; Bloom ve ark., 1994). Bazal lamina, epitelyumun, bazal hücreleri tarafından üretilir, ince ve üniform yapıdadır. Hemidesmozomları ile stromaya bağlanan bazal hücrelerin bu bağlanma alanındaki bozuklukları, kronik kornea erozyonu ile sonuçlanabilir ve bu olgu nüks edici ülser olarak adlandırılır. Laminin, heparin sülfat proteoglikanları da içeren bazal membranın çoğunluğu, tip 4 kollajenden oluşmuş kompleks bir yapıdır. Bu yapı ultrastrüktürel olarak, lamina densa ve lamina rara'daki laminin, heparin sülfat proteoglikan ve tip 4 kollajen oranları birbirinden farklıdır (Şaroğlu, 2013). Bazal lamina şeffaf olup rejenerasyon yeteneği yoktur. Bu tabaka travma ve bakteriyel invazyona karşı koruyucu bir tabakadır (Şekil 2.13) (Kierszenbaum, 2006).



Şekil 2.13. Bazı memeli hayvanlarda bazal membran. Rhesus maymunu (A), şişe burunlu yunus (B), pilot balina (C), zürafa (D) (Samuelson, 2013).

Stroma

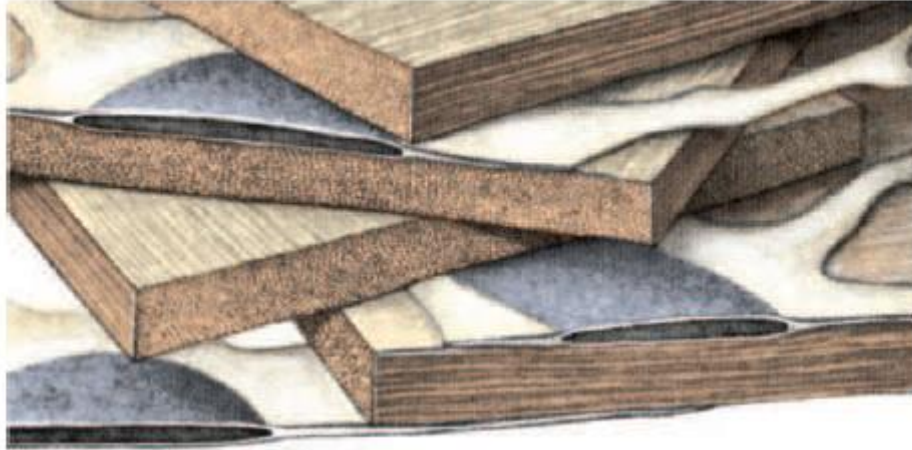
Stroma kornea kalınlığının yaklaşık % 90'ını oluşturur. Stromanın temelini, organize olmuş kollejen fibrillerinin şekillendirdiği demetler oluşturur. Bu demetler biraraya gelerek lamellaları biçimlendirir (Şekil 2.14). Stromada ayrıca fibroblast, keratosit ve temel madde vardır. Her bir lamella, kornea yüzeyine paralel seyrederek ve tüm kornea boyunca uzanır. Bu lamellaların düzenli ve yüzeye paralel konumu, kornea saydamlığının devamı için oldukça önemlidir. Stromanın bu düzenindeki herhangi bir bozukluk saydamlık kaybı ile sonuçlanır. Stromal fibroblast ya da keratositler, lamellalar arasında yassılaşmıştır ve optik saydamlık için kornea yüzeyine paralel şekilde uzanır. Stromal lamellaların arasında genellikle lenfosit, makrofaj ve nötrofiller serpilmiştir (Gilger, 2008; Şaroğlu 2013; Bengisu, 1985).

Korneanın çoğunluğunu ve merkezini oluşturan stroma tip I ve tip V kollajen lifler içerir (Bloom ve ark., 1994; Kierszenbaum, 2006; Gilger, 2008). Paralel ve

düzenli yerleşmiş olan bu kollajen lifleri, travma ve deformasyona karşı çok dirençlidir (Kierszenbaum, 2006; Samuelson, 2013).

Stroma içerisinde seyrek olarak dağılmış keratosit adı verilen fibroblast kökenli hücreler bulunur. Bu hücrelerin sayısı 200 milyon ile 1,5 milyar arasında değişmektedir. Keratositler; kollajen, glikozaminoglikan ve temel maddenin mukoproteinlerini sentezleme yeteneğine sahiptir. Stromada 3 tip glikozaminoglikan bulunur: Keratan sülfat (% 50), kondroitin sülfat (% 25) ve kondroitin sülfat A (% 25)'dir (Hart ve ark., 1987; Cavanagh ve ark., 1990; Nischal, 2003; Şaroğlu, 2013). Bu maddelerin; korneal sıvı dengesi, lamellar düzenin korunması ve dolayısıyla kornea saydamlığının devamlılığında önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Lamellaların bir birine bağlanımı oldukça gevşektir. Bu özellik süperfisial keratektomi gibi bazı operatif girişimleri mümkün kılar (Şaroğlu 2013, Gilger, 2008).

Kornea fibrillerinin ağ şeklindeki düzenliliği, fibrillerin ortak interfrekans yoluyla ışığın dağılımını elimine eder. Fibriller, ağ şeklinde düzenli olduğu ve ışık dalga boyu dağılmadan geldiği sürece, ışık interfrekans oluşur, dağılma elimine edilerek kornea saydam kalır (Malkoç, 2006).

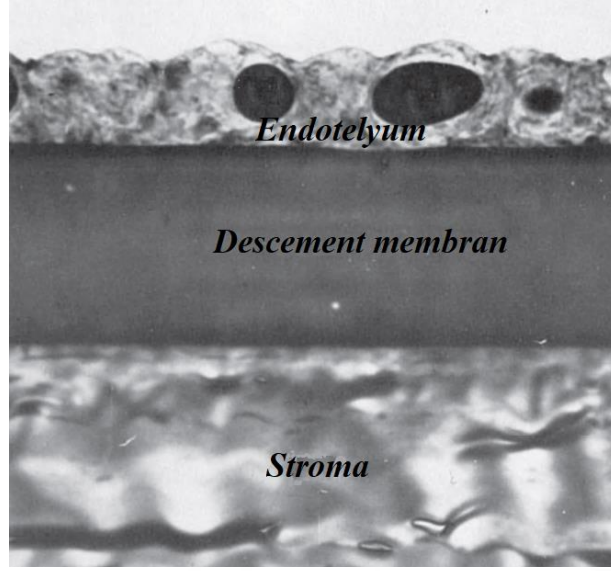


Şekil 2.14. Korneal stromanın şematize görünümü. Paralel kollajen fibrilleri bir lamel içinde bulunur ve korneanın tam uzunluğu boyunca uzanırlar. Lameller kornea boyunca birbiri üzerinde açığı yapar (Maggs, 2008).

Descement membranı

Descement membranı, stromanın gerisinde (posteriör) ve endotelyumun önünde (anteriyor) bulunan, endotelyumun temel membranı olup endotelyum tarafından oluşturulmaktadır (Şekil 2.15). Descement membran yaklaşık 10 mikron kalınlığında olup yaşla birlikte kalınlığı giderek artar (Gilger, 2008; Şaroğlu, 2013) ve altında bulunan endotelyumdan daha kalın bir yapıdadır ve bu katmanın bazal membranı olarak kabul edilir (Bannister, 1989; Paker, 1993; Tekelioğlu, 2002;). Descement membranı yapısında Tip VIII kollajenleri içerir (Bloom ve ark., 1994; Gilger, 2008).

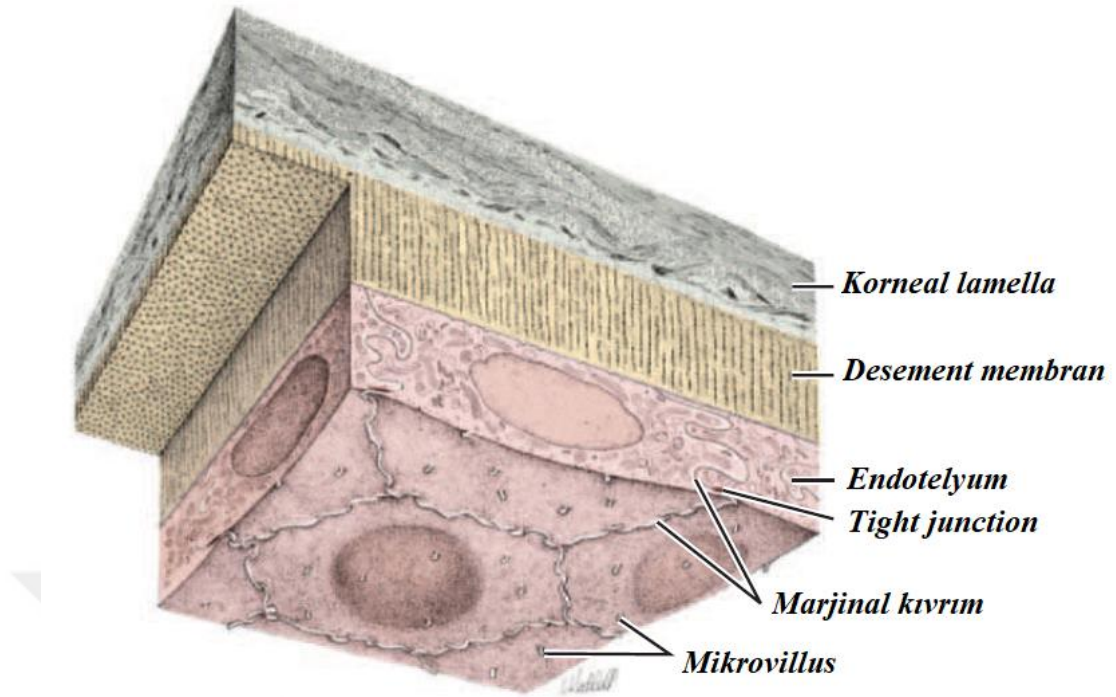
Descement membranı; limbusta üçe ayrılarak bir bölümü skleraya, bir bölümü siliyer kaslara, bir bölümü de irisin pektinat ligamentlerine dağılır. Descement membranı iyi organize olmuş kollejen, fibrillerden oluşur ve endotelyum tarafından yaşam boyunca üretilir. Bununla birlikte elastik fibrillere sahip olduğu için esneme özelliği gösterir. Descement membranı, ilerleyici kornea ülseri sonucu şekillenebilen perforasyonda, son bariyer olarak görev alır. İçerdiği kollejen yapı, enzimatik yıkımlanmaya karşı stroma kollejeninden daha dayanıklıdır. Descement membranı, derin yara ya da derin ülser olgularında elastik yapısı ve göz içi basıncının etkisi ile öne doğru çıkıntı yapar ki bu durum klinik olarak descement fıtığı olarak adlandırılır. Descement membranı, fluorescein boyası ile boyanmaz. Bu sebeple korneaya fluorescein boyası uygulandığında, şayet descement fıtığı tablosu varsa, ülser ya da yaranın merkezinde, saydam, koyu renkli ve dışa bükülmüş bir görüntü verir. Perforasyon durumunda ise, elastik fibriller içermesi nedeni ile yırtılan uçları kamera okuli anteriyöre doğru kıvrılarak, bir bukle oluşturur (Şaroğlu, 2013).



Şekil 2.15. Atta posteriör kornea (Samuelson, 2013).

Kornea Endoteli

Endotelyum, korneanın en gerisinde yer alarak Descement membranını örter ve ayrıca irisin önünde iridokorneal açıdaki boşlukları (spatia iridocornealis, Fontana aralıkları) döşer (Bannister ve ark., 1989; Parker, 1993). Endotelyum, hücresel olarak hekzagonal hücrelerin oluşturduğu tek katlı bir yapı olup tüm kornea boyunca Descement membranı ile birlikte seyrederek (Şekil 2.16). Yaklaşık kalınlığı 4 μm 'dir. Yüksek metabolik aktivitesinden dolayı fazla miktarda mitokondri içerir. Normal endoteliyal hücre yoğunluğu, milimetre karede 1200-2800 adet arasında değişir. Endoteliyum, son derece zayıf rejeneratif kapasiteye sahiptir ve endoteliyal hücre sayısı yaş ile birlikte azalır (Şaroğlu, 2013, Gilger, 2008). Endotelin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü korneanın şeffaflığının korunmasında oldukça önemlidir (Kierszenbaum, 2006; Gilger, 2008).



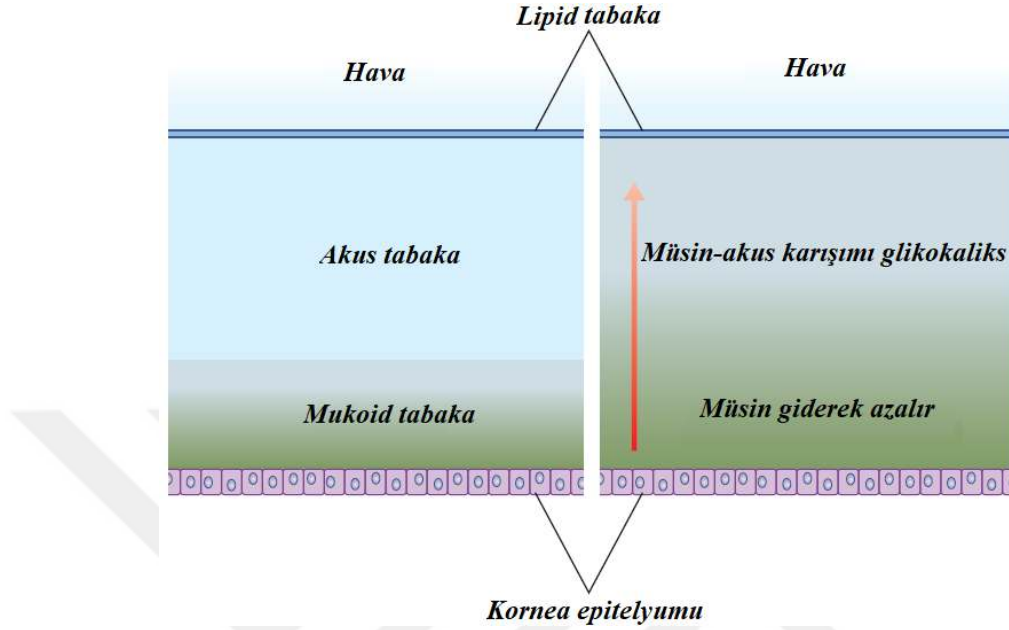
Şekil 2.16. Korneanın posteriyör yapıları ve endotelyumun görünümü (Maggs, 2008).

Prekorneal gözyaşı tabakası

Bazı araştırmacılar prekorneal gözyaşı tabakasını, kornea ile yakın teması ve ışığın ilk kırıcı ortamı olması nedeniyle, gözün fonksiyonel birinci katmanı olarak kabul etmişlerdir (Şaroğlu, 2013; Bojrap, 1998; Collins, 1993; Slatter, 1990b). Prekorneal gözyaşı tabakasının fonksiyonları;

- Kornea ve konjunktivanın yüzeyini nemlendirirerek hava ile göz arasında düzgün optik bir yüzey oluşturması,
- Kornea epiteline oksijen ve büyüme faktörlerinin iletilmesinde görev alması,
- İçeriğinde bulunan lizozim, immunglobulin ve laktoferrin gibi antimikrobiyal ajanlar sayesinde korneayı enfeksiyonlara karşı koruması ve
- Gözyaşı bileşenleri ile artıklarının punkta lakrimalislere taşınması şeklinde sıralanabilir. (Arturo ve ark., 2007; Bilgin, 2001; McGill, 1985).
- Oküler yüzeyi kaplayan prekorneal gözyaşı tabakasının kalınlığı, köpeklerde yaklaşık 7 mikrondur. Prekorneal gözyaşı tabakası kornea yüzeydeki düzensizliklerin giderilmesinde rolü vardır ki bu, optik açıdan oldukça

önemlidir. Altında bulunan kornea ile birlikte gözün toplam kırıcılığının üçte ikisini sağlayan prekorneal gözyaşı tabakası, bileşen açısından üçe ayrılır (Şekil 2.17) (Yanoff ve Duker, 2007).



Şekil 2.17. Prekorneal gözyaşı tabakasının katmanlarının şematik görünümü (McCulley ve ark., 1997).

1. Yüzlek veya lipitli tabaka;

Lipit tabaka, gözyaşının en dış kısmında yer alır ve yaklaşık kalınlığı 1 μm 'dir. Bu tabaka Meibomian, Zeiss ve Moll bezlerinden salgılanan lipitlerden oluşur (Bilgin, 2001).

Lipit tabakanın çoğunluğu meibomian bezleri tarafından üretilir. Meibomian bezler, farklılaşmış holokrin sebace bezler olup üst ve alt göz kapağının tarsal kısmı boyunca dik ve birbirine paralel yerleşim gösterir. Yaklaşık olarak üst göz kapağında 30-40 adet, alt kapakta ise 20-30 adet meibomian bezi bulunur. Her bezin salgısını boşalttığı ağız kısmı, tarsal gri çizgi ve mukokütanöz bileşke arasında kirpiklerin arkasındadır. Zeiss bezleri, göz kapağı kenarında yerleşmiştir ve kirpik kökleri ile yakın ilişkilidir. Moll bezleri ise, modifiye ter bezleridir ve göz kapaklarının kenarında yer alır (Arturo ve ark., 2007; Bilgin, 2001; McGill, 1985).

Lipit tabaka, temel olarak polar ve nonpolar iki farklı fazdan meydana gelir. Bunlardan ilki olan polar faz fosfolipitlerden oluşurken, nonpolar faz ise kolesterol esterleri, hidrokarbonlar, trigliseritler ve yağ esterlerinden oluşur. Nonpolar lipitlerin fonksiyonu alttaki aköz tabakanın buharlaşmasının engellemektir. Polar fazdan üretilen lipitler ise aköz arayüzüne yerleşmiştir. Polar lipitlerin fonksiyonu ise aköz tabaka ile lipit tabaka arasındaki etkileşimi ve gözyaşı stabilitesini sağlar (Arturo ve ark., 2007; McGill, 1985; Rolando ve ark., 2001; McCulley ve ark., 2003).

Bazı bakteriyel enfeksiyonlar sırasında bu lipit formu bozularak, serbest yağ asidi oluşumu meydana gelir. Bu irritan olan serbest yağ asitleri gözyaşı filmi stabilitesini bozarak aşırı buharlaşmaya sebep olur (McCulley ve ark., 2001). Lipitli tabakanın fonksiyonunu yerine getirebilmesi için, yeterli miktarda ve içeriğindeki lipit türlerinin oranlarının uygun olması gerekir (Nagyova ve ark., 1999).

Lipitli tabakanın fonksiyonları

- Aköz tabakanın buharlaşmasını engelleyerek gözyaşı film tabakası kalınlığını korumak
- Sürfaktan gibi yüksek yüzey gerilimi oluşturarak preorneal gözyaşı tabakasının düzgün bir optik yüzey oluşturmasını sağlamak
- Altındaki aköz tabakanın buharlaşmasını engellemek
- Gözyaşı filminin düzgün dağılımını sağlamak.
- Düzgün oküler yüzey oluşturarak, net görmeye katkıda bulunmak.
- Hidrofobik bir engel oluşturarak gözyaşının taşmasını engellemek
- Yabancı maddelere karşı bir bariyer vazifesi yapmak ve antimikrobiyal özellik göstermek (Bilgin, 2001; Şaroğlu, 2013; Alkan, 2014).

2- Orta veya aköz tabaka:

Aköz tabaka, gözün lakrimal ve niktits bezlerinden salgılanır. Yaklaşık 7µm kalınlığında olan aköz tabaka, gözyaşı filminin en kalın hacimli tabakası olup yaklaşık % 98.2 oranında su, bunun yanında çeşitli sitokinleri, proteinleri, antimikrobiyal

maddeleri, elektrolitleri, hormonları, vitaminleri ve büyüme faktörlerini içerir (Doughty, 2002; Rolando ve ark., 2001; Iwata 1973).

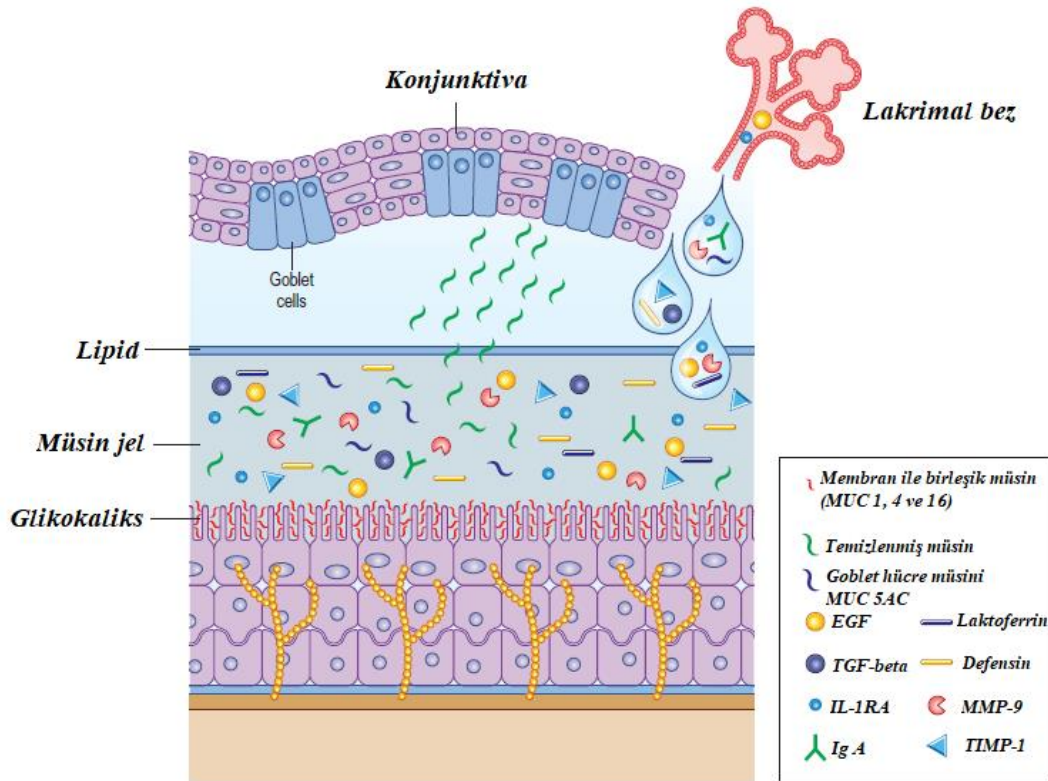
Gözyaşında bulunan büyüme faktörleri ve sitokinler, kornea ve konjunktiva epitellerinin çoğalma, göç ve farklılaşmasını düzenler. Gözyaşı içeriğinde transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), epidermal büyüme faktörü (EGF), interlekin-1 α ve 1 β (IL-1 α ve 1 β), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi büyüme faktörleri de bulunur. Herhangi bir nedenle gözyaşının aköz tabakasında meydana gelen azalma, gözyaşındaki büyüme faktörlerinin miktarında da azalmaya sebep olur ki bu, oküler yüzey sağlığının bozulmasına yol açar (Doughty, 2002; Iwata 1973; Rolando ve ark., 2001;).

Gözyaşının içeriğinde bulunan başlıca proteinler; albumin, lizozim, laktoferrin, lipokalın ve immunglobulinlerdir. Gözyaşında en yüksek konsantrasyonda bulunan antikor ise Ig A olup gözyaşı bezleri ve konjunktivanın lamina propriası tarafından üretilir. Lakrimal bezin asiner hücreleri tarafından üretilen Ig A, salgısal komponent ile sabitlenerek oküler yüzeye salınır. Yapısında bulunan salgısal komponent, IgA'nın proteolitik enzimler tarafından parçalanmasına engel olur. IgA, bakteri ve virüslerin mukozal yüzeye tutunmalarını engelleyerek bakteri enzim ve toksinlerini inaktive eder. Gözyaşındaki laktoferrin, bakterilerin çoğalması için gerekli olan serbest demiri bağlayarak bakteristatik etki gösterir. Lizozim, gram (+) bakterilerin hücre duvarındaki muramik asit ve glikozaminler arasındaki bağı parçalayarak hücre duvarında oluşturduğu tahribatla bakterileri yok eder (Şekil 2.18) (Doughty, 2002; Iwata 1973; Rolando ve ark., 2001; Meek ve ark. 2003).

Gözyaşında bulunan elektrolitler, korneanın epitel hücreleri ile gözyaşı tabakası arasındaki ozmotik akımı düzenler, gözyaşı pH'sını tamponlar ve membran geçirgenliğini kontrol eden enzimlerin kofaktörü olarak görev alırlar (Doughty, 2002; Iwata 1973; Rolando ve ark., 2001).

Aköz tabakanın fonksiyonları

- Oküler yüzey epitelinde bulunan sabit elektrolit bileşimini sürdürmek,
- İçeriğindeki antimikrobiyal maddeler sayesinde oküler yüzeyi enfeksiyonlarına karşı korumak,
- Oküler yüzeydeki epitel hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlemek,
- Konjunktiva keselerinden atılan hücresel partikülleri yıkamak,
- Gözkapaklarının epitel tabakasına geçerek bu dokuları kayganlaştırmak,
- Oksijen, yangı hücreleri, immunoglobülin A (IgA), immunoglobülin G'lerin (IgG) korneaya geçmesine yardımcı olmak,
- Önemli optik kırılma olayları için, korneanın düzgün bir yüzey oluşturmalarını sağlamaktır (Gilger, 2008; Alkan, 2014).



Şekil 2.18. Prekorneal gözyaşı tabakasında yer alan bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin üretiminin şematize görünümü (Foster ve ark., 2013).

3- İç veya mukoid tabaka:

Mukoid tabaka, gözyaşı filminin en ince tabakasıdır ve kalınlığı yaklaşık olarak 0.02-0.04 μm olup limbal konjunktivanın manz bezleri ve fornikslerdeki henle kriptlerindeki goblet hücreleri tarafından üretilir (Bilgin, 2001; McGill, 1985; Rolando ve ark., 2001). Mukoid tabaka, hidrofilik ve lipofilik karakterdeki orta katmanın hidrofobik ve lipofilik özellikteki kornea epiteliyumuna bipolar mukoprotein molekülleri sayesinde bağlanmasını sağlar (Gilger, 2008; Bojrap, 1998; Collins, 1993; Crispin, 1993; Gionfriddo, 1995). Mukoid tabaka, bakterilerin oküler yüzeye bağlanmasını engeller ve mukozal yüzeyde IgA toplanmasını sağlar (Sharma, 1993).

Mukoid tabakanın fonksiyonları:

- Oküler yüzeyin kayganlaştırılmasını sağlamak
- Hidrofobik olan kornea epitelini hidrofilik hale dönüştürerek gözyaşının oküler yüzeye düzgün dağılmasını sağlamak
- Yüzey gerilimini azaltarak gözyaşı filminin stabilitesini sağlamak
- Dökülen epitel hücrelerin, yabancı cisimlerin ve bakterilerin yakalanmasını sağlamaktır (Alkan, 2014).

İnsanlarda olduğu gibi evcil hayvanlarda da gözyaşı miktarı, Schirmer gözyaşı testi ile değerlendirilmektedir. Schirmer gözyaşı testi uygulanırken ölçüm yapılacak test kâğıdı, alt göz kapağının ortasına uygulanarak 1 dakika süreyle beklenir. Bu süre sonunda Schirmer kâğıdının kaç milimetre gözyaşı ile ıslanmış olduğuna işaret eder. Değerlendirmede köpeklerde 5 mm'nin altındaki değerler gözyaşı miktarının yetersiz olduğunu, 5-10 mm arasında sonucun şüpheli olduğunu, 10 mm üzerindeki değerler ise gözyaşı miktarının normal olduğunu göstermektedir. Yetersiz gözyaşı miktarı (5 mm'den az), keratokonjunktivitis sikka (KKS) hastalığını akla getirirken, gözyaşı miktarının fazla olması gözü irrite eden bir durum ya da lakrimal sistemde meydana gelen yetersiz drenaj hakkında bize bilgi verir (Akın ve ark., 1998; Crispin, 1993; Peruccio ve ark., 1997).

Yeni Zelanda tavşanlarında yapılan bir çalışmada Schirmer testi uygulanmış ve normal gözyaşı miktarının 7.58 ± 2.3 mm/dk olduğu bildirilmiştir (Whittaker ve ark., 2015).



Şekil 2.19. Kedide Schirmer gözyaşı testinin uygulanışı (Maggs, 2008).

2.3. Kornea Embriyolojisi

Omurgalı canlılarda oküler gelişim, gastrulasyon aşamasında tekil bir göz alanının oluşumu ile başlar. Göze ait dokular zamanla iki yana ayrılarak iki farklı gözün oluşumunu başlatır. Daha sonra her iki gözde, hem lens hem de optik veziküllerin üretildiği karmaşık bir dizi morfogenetik hareket başlar ve bu hareketler doku etkileşimi sayesinde eş zamanlı olarak ilerler (Miesfeld ve Brown, 2019).

Göz küresi; yüzey ektodermi, nöroektoderm ve mezenşim olmak üzere üç dokudan meydana gelir. Yüzey ektodermi lens ve kornea epitel katını, mezenşim de kornea stromasını meydana getirir. Kornea endoteli ise nöroektoderm kökenli optik çanağın kristasından gelen fibroblastlardan oluşur. Retina ve iris, nöroektoderm tabakasından gelişirler. Retinanın gelişimi ve onun merkezi sinir sistemi ile bağlantısı sadece sinir dokunun farklılaşması ile ilgili olmayıp embriyonun diğer bölümleri arasındaki etkileşimle de ilgilidir (Miesfeld ve Brown, 2019).

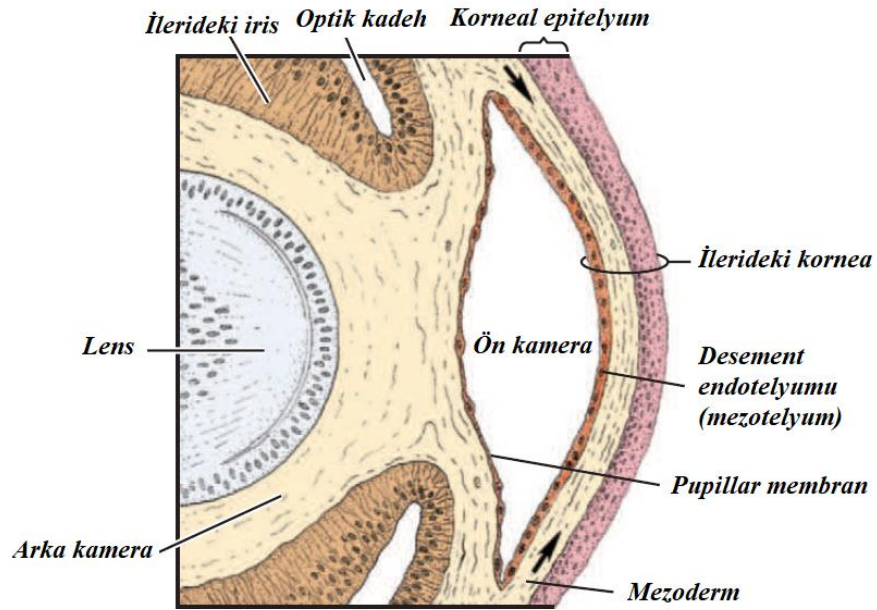
Kornea embriyolojik olarak iki kökenlidir. Önce lens vezikülü ektodermden ayrılır sonrasında ektoderm ile lens vezikülü arasına giren mezenşimal hücreler, ince tek katlı kornea endotelini oluşturur. Böylece kornea epiteli ektodermden, endoteli de mezenşimden oluşur. Daha sonra gelecek mezenşim hücreleri, bu iki membran arasına girerek stromayı oluşturur. Stromanın epitel altındaki kısmı yoğunlaşarak Bowman membranını, endotel hücreleri de Descement membranını oluşturur. Kornea katlarından epitel kat, ektodermal kökenli iken diğer katlar (Bowman membranı, stroma, Descement membranı, endotel) mezenşimal kökenlidir (Şekil 2.20) (Lemp ve ark., 1998; Sutphin ve ark., 2004).

Yüzey ektodermin kornea epiteline dönüşmesini sağlayan etki, optik kadeh ve lens veziküllerinden gelirken bu, gözün oluşumundaki indükleyici olaylardan bir tanesidir. İlk indüktif olaydan kısa süre sonra oluşacak kornea, kalın iki hücrelidir ve ektodermden çok az farklıdır. Kısa zamanda bazal tabakadaki epitelial hücrelerin içinde salgı organelleri geliştiği için hücrelerin boyu uzar. Bu hücrelerden golgi aygıtı, primer stroma olarak bilinen ekstrasellüler matriksin sekresyonunu yapmak için bazal yüze doğru yer değiştirir (Erdost, 2007).

Korneanın gelişiminde bundan sonraki en önemli aşama, korneal endotel hücrelerin hücresel olmayan primer stromanın içine doğru göçüdür. Bu korneal endotel hücreleri, optik kadehin göz kapağı çevresindeki kan damarları ile birleşen mezodermal mezenşimden köken alır (Şekil 2.20). Endotel hücreler, göç ettiği zaman şekilleri kübik iken yassı hale gelir ve korneanın iç yüzünü tamamen sararlar. Bu süreçte en dıştaki epitel oluşur (Erdost, 2007).

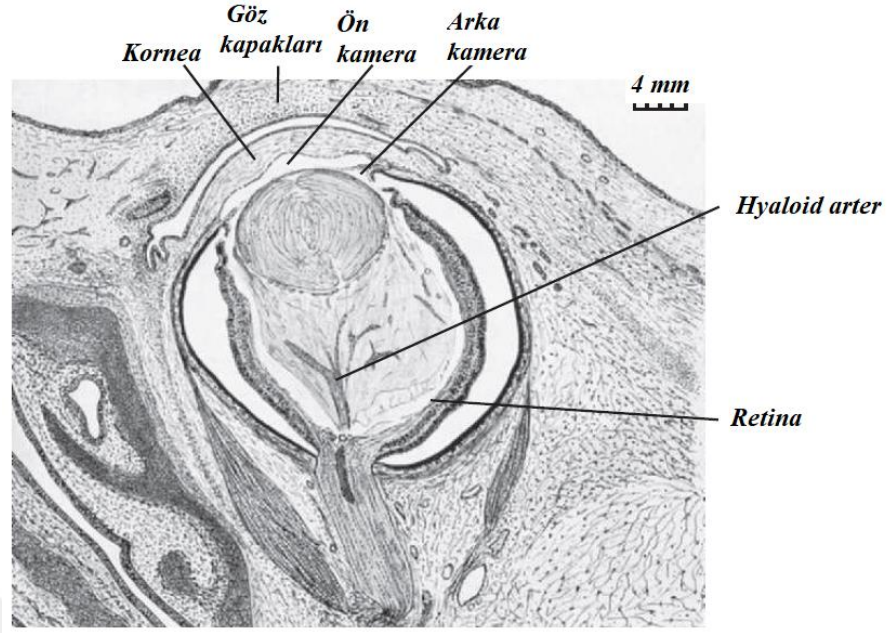
Katmanlar tamamlandıktan sonra kornea endotel hücreleri, büyük miktarda hyaluronik asit sentezleyerek primer stroma içine salgırlar. Hyaluronik asitin su tutma özelliği stromanın şişkin olmasına neden olur. Şişmiş matriks, hücre göçüne ve krista nöyralis kökenli fibroblastların primer stromaya gelmesine ve onun içinde proliferasyonun başlamasına sebep olur. Hyaluronik asitin miktarı fazla olduğunda, primer stromanın içine fibroblast göçü durur. Yeni faz ise fibroblastların kollagen fibrillerini sentezlemesidir (Erdost, 2007). Fibroblastların çoğalmasından sonra primer ve sekonder stroma olarak adlandırılır. Yalnız hücresel olmayan primer stromanın ince

bir tabakası kornea epitelinin altında kalır. Korneanın hem dış hemde iç epiteli, bazal yüzlerinden ekstrasellüler maddeyi sentezlemeye devam ederler. Bu epitelin altında Bowman membranının, kornea endotelinin altında ise Descement membranının oluşumunu sağlar. Başlangıçta opak olan kornea, göz içerisine ışığın geçmesi için zamanla şeffaflaşır. Ondört günlük tavuk embriyosunda korneanın ışık geçirgenliği % 60 iken, 19 günlük tavuk embriyosunda % 100'dür. Bu durum tiroid bezi tarafından salınarak kana karışan tiroksin hormonunun kornea stromasında dehidrasyona neden olmasıyla gerçekleşir. Korneanın temizlenmesi gözün ön kamarasına kornea stromasından sodyumu (Na) dışarıya pompalayan kornea endoteli üzerindeki tiroksinle olur. Su moleküllerini Na iyonları takip eder, böylece stromada dehidrasyon şekillenir (Erdost, 2007).



Şekil 2.20. Göz küresi ve korneanın embriyonik dönemdeki gelişiminin şematize görünümü (Maggs, 2008).

Korneanın oluşmasından sonra ön yüzdeki ektodermal epitel, göz küresinin üst ve alt yarımalarında geriye doğru kıvrımlar yaparak üst ve alt göz kapaklarını meydana getirir (Şekil 2.21) (Erdost, 2007).



Şekil 2.21. Göz küresi ve göz kapaklarının embriyonik dönemdeki gelişimi (Samuelson, 2013).

2.4. Kornea Fizyolojisi

Kornea saydamdır ve göz küresinin, ışığı en çok kıran bölümüdür. Korneanın saydamlığı ve dış bükümlü yüzey oluşturmaları, anatomik ve hücresel özellikleri sayesinde (Snell, 1986; April, 1997).

Korneanın Saydamlığı

Korneanın saydam kalabilmesinin ilk şartı, yapısındaki kollajen demetlerinin birbirlerine paralel ve düzgün olarak dizilmesidir. Kollajen liflerinin birbirleri ile olan uzaklıkları hep eşittir. Korneanın saydamlığı sadece kollajen liflerin düzgün ve simetrik dizilimine bağlı olmayıp kollajen demetlerin uzaklığı, ışık dalga boyundan kısa olduğu sürece devam eder. Aniden şekillenen göz içi basınç artışı durumlarında korneanın saydamlığı azalır. Bunun olası sebebi, ani basınç artışının glikozaminoglikan yapı içinde düzgün olarak dizilmiş kollajen demetlerinin dağılımını değiştirmesidir. Bunun dışında korneanın saydam kalabilmesi için, onu çevreleyen

sıvıların osmotik basınçlarının en az intersitisel sıvı basıncı kadar olması gereklidir (Bengisu, 1985; Hart ve ark., 1987; William, 2012).

Kornea saydamlığının sağlanmasında kollajen demetlerinin işlevinin yanında korneada kan damarı, lenfatik damarlar ve bu sistemlere ait hücrelerin bulunmaması, pigmentsiz olması, mineral ya da lipid birikiminin olmaması, su girişinin kontrolü ile relatif dehidrasyonun devam ettirilmesi ve prekorneal gözyaşı tabakası tarafından sağlanan düzgün bir optik yüzey bulunması gibi faktörlerin de etkisi vardır. (Şaroğlu, 2013; Samuelson 1991; Maggs 2002, Williams, 2012).

Korneada saydamlığı bozan durumlar; ödem, skar, pigmentasyon, stroma içinde bulunan infiltrat ve hücreler ile vaskülarizasyondur (Gilger, 2008; Maggs 2002).

Korneanın Dehidrasyonu

Kornea kütlelerinin yaklaşık % 75-80'i sudan oluşmaktadır. Korneanın yapısında bulunan su içeriğinin miktarı, çeşitli faktörlerce belirlenir. Bunlar:

- Endotel ve epitel tabakalardaki anatomik bütünlüğün çeşitli yollarla (mekanik, kimyasal) bozulduğu durumlarda, korneada su tutulumu kaçınılmazdır. Epitel hücreler gözyaşına karşı, endotel hücreler ise aköz sıvıya karşı bir bariyer oluştururken endotel hücreler de bir yandan aktif bir pompa gibi görev yaparak dehidrasyonun sağlanmasına katkı sağlarlar. Kornea epitelinde oluşan bir kayıp durumunda korneal hidrasyon bozularak kornea kalınlığında % 200 oranında artış meydana gelirken endotel kaybında ise bu durum korneada % 500 oranında kalınlık artışına neden olur (Wilkie ve Whittaker, 1997; Gum ve ark 1999, Samuelson 1999; Hart ve ark., 1987).
- Kornea stroması, yapısında glikozaminoglikanları bulundurduğu için hidrofilik özellik göstermesi sebebiyle stromaya doğru bir sıvı akımı söz konusudur.
- Korneanın metabolik bozuklukları, aktif pompa fonksiyonunu bozar ve korneada su tutulumuna sebep olur.
- Göz küresinin yüzeyinde oluşan buharlaşma ile gözyaşının osmolaritesi artar ve bu durum korneanın dehidrasyonuna yardımcı olur.

- Göz içi basıncının yüksek olması, kornea endoteli fonksiyonlarının bozularak stromaya karşı aköz hidrostatik basıncının artmasına ve sonuç olarak kornea ödeme yol açar (Hart ve ark., 1987).

Kornea Geçirgenliği

Korneanın oksijen, glikoz ve ilaçlara olan geçirgenliği, kornea katlarının yapı özellikleri ile ilişkilidir. Lipit yapıda olan epitel kat, özellikle ilaçlar için önemli bir bariyer oluşturur. Epitel katın kaldırıldığı durumlarda suda eriyen maddelerin kornea içine girmesi logaritmik olarak artacaktır. Stroma hidrofilik yapıda olduğu için suda eriyen maddelerin penetrasyonu daha kolay olurken lipofilik maddeler için zordur.

Kornea geçirgenliğinde etkili diğer mekanizmalar;

- Maddenin kimyasal yapısı (hidrofilik-lipofilik)
- Maddenin molekül ağırlığı ve konsantrasyonu
- pH düzeyi ve osmolaritesi
- Yüzey gerilimi ve ıslanma açısıdır (Hart ve ark., 1987).

Korneanın İnervasyonu

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

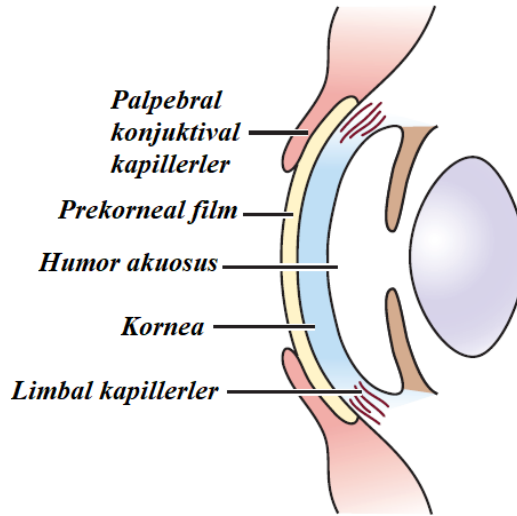
Bu sinirlerin yüzey kısmında yoğun olarak bulunması sebebiyle derin olmayan ülserlerde ağrı reaksiyonu, derin ülserlerden daha fazladır. Aksonal bir refleks söz konusu olduğu anteriyör üveitis gibi durumlarda bu sinirlerin sitümlasyonu, miyozis refleksi, oküler hiperemi ve aköz flare görülür (Wilkie ve ark., 1997). Korneada fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen sempatik sinir liflerinin bulunduğu da bildirilmiştir (Abdulla, 2008).

Korneanın Vaskülarizasyonu

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

Endotel tabakası ve stromanın posteriörü, daha çok humor aközden anteryör kornea ise daha çok prekorneal gözyaşı tabakasından alınan atmosferik oksijenle beslenir. Kornea epiteline oksijen girişinin aksadığı durumlarda, anaerobik glikoliz sonucu kornea dokusunda laktik asit ve su birikimi dolayısıyla da kornea ödemi oluşur (Gum ve ark., 1999, Maggs, 2008a, William, 2012).

Uyku gibi göz kapaklarının kapalı olduğu ve atmosferik oksijen temasının engellendiği durumlarda ise korneanın oksijen kaynağının büyük kısmı zengin damar yapısı olan üst palpebral konjunktivadan karşılanır (Şekil 2.22) (Hart ve ark., 1987).



Şekil 2.22. Korneanın oksijen kaynakları (Maggs, 2008).

2.5. Kornea Hastalıkları

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

2.5.1. Doğmasal Kornea Hastalıkları

2.5.1.1. Mikrokornea

Korneanın normal bir gözde olması gerekenden daha küçük olmasına mikrokornea adı verilir. Oldukça seyrek karşılaşılan bu anomaliye; Collie; Poodle (Minyatür ve Toy), Minyatür Schnauzer, Klasik İngiliz Çoban köpeği ve Saint Bernard gibi ırklar predispozedir. Bunun yanında Avustralya Çoban köpeği ve Dachshunds gibi oküler merle disgenezis bulunan çeşitli ırklarda da bildirilmektedir. Anomaliden etkilenen korneada yatay çap uzunluğu 12 mm'den daha küçüktür Mikrokornea, daha çok mikroftalmi, goniodisgenezisi ve kalıcı pupiller membran gibi diğer göz anomalileri ile birlikte görülür (Şekil 2.23-24). Mikrokorneası olan hayvanlarda genellikle palpebral aralık kısalmış ve üçüncü göz kapağı, göz küresini gizleyecek şekilde belirginleşmiş, görme azalmış veya tamamen kaybolmuştur. Bu anomalinin herhangi bir tedavisi bulunmamaktadır (Gilger, 2008).



Şekil 2.23. Albino bir Danua ırkı köpek yavrusunda bilateral merle oküler disgenezis olgusu (Göz küreleri aynı boyutta değil) (Gelatt ve Plummer, 2017).



Şekil 2.24. Boston Terrier melezi bir köpek yavrusunda tek taraflı mikrokornea ve mikroftalmi varken diğer göz küresinde ise konjenital glaukoma bağlı göz küresindeki büyümenin görünümü (Gelatt ve Plummer, 2017).

2.5.1.2. Megalokornea

Korneanın normal bir gözde olması gereken 16-18 mm'lik yatay çap uzunluğundan daha büyük olmasına, megalokornea denir ve seyrek görülen bir anomalidir. Çoğunlukla doğmasal glaukom ve buftalmi (megaloftalmi) gibi anomaliler ile birlikte ortaya çıkar (Şekil 2.25) (Gilger, 2008).

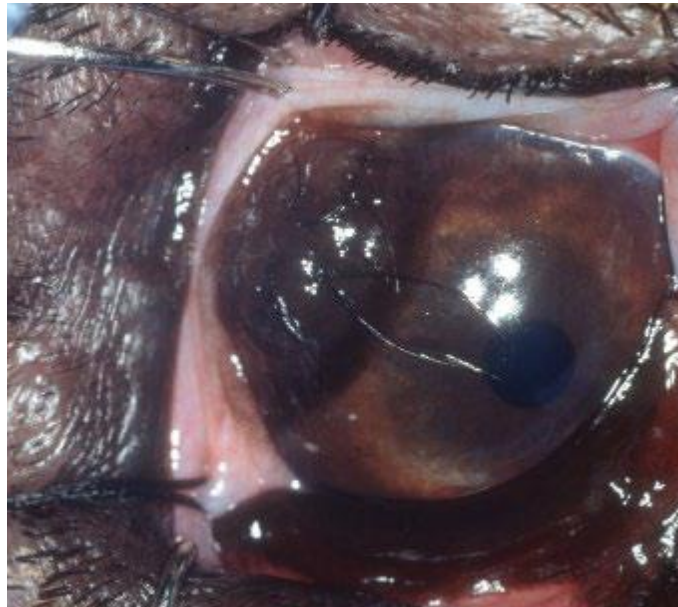


Şekil 2.25. Konjenital glaukom bulunan Jack Russell Terrier ırkı köpek yavrusunda göz küresi genişlemesi ve ödemli korneanın görünümü (Gelatt ve Plummer, 2017).

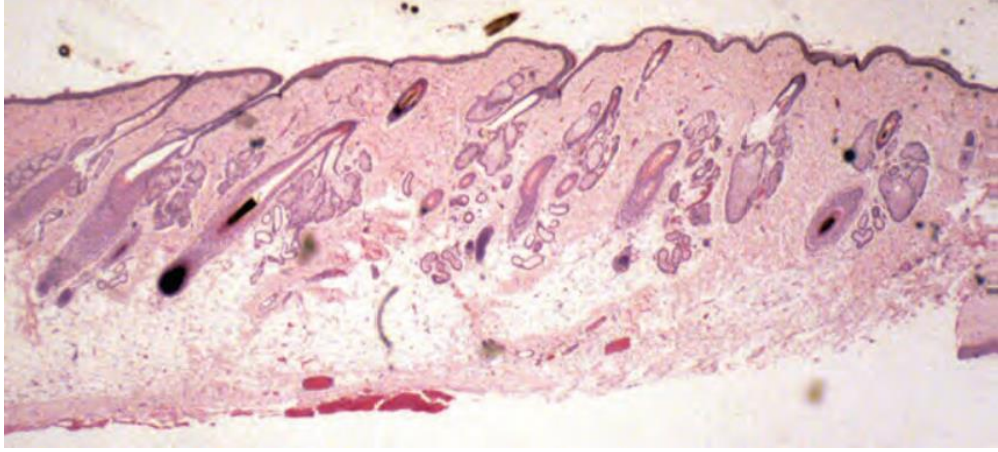
2.5.1.3. Kornea dermoitleri (koristom)

Deri hücreleri veya dokusunun normalde bulunması gereken yerin dışında bir yerde bulunmasına koristom veya dermoit denir. Dermoitlere daha çok temporal limbusta rastlanır. Ancak göz kapakları, konjunktiva ve/veya korneada da oluşması mümkündür. Çoğu zaman köpek yavruları 1-2 haftalık olunca fark edilirler (Şekil 2.26) (Gilger, 2008). Dachshund, Dalmaçyalı, Doberman Pinscher, Alman Çoban köpeği ve St. Bernard gibi bazı ırklarda kornea dermoitleri kalıtsal olarak görülebilen tek taraflı veya çift taraflı şekillenebilmektedir (Gelatt ve Plummer, 2017).

Histopatolojik olarak incelendiğinde dermoitlerin keratinize epitel, kıl, kan damarları, fibröz doku, yağ, sinir, salgı bezleri ve düz kas liflerini içerdiği gözlenir (bazen kıkırdak dokusu bile tespit edilebilir) (Şekil 2.27). Eğer dermoit kornea üzerine yerleşmişse ve görmeyi engeliyorsa, önerilebilecek en ideal tedavi yüzeysel keratektomidir. Birkaç kıl folikülü bulunan küçük dermoidler klinik olarak sorun teşkil etmeyebilir ve uygulama yapılmaksızın bırakılabilir (Gilger, 2008). Büyük kornea dermoidlerine uygulanan yüzeysel keratektomi işlemi sonrasında kornea yüzeyine cerrahi olarak yerleştirilen köpek amniyotik membranın iyileşmeyi arttırdığı ve kornea skarını azalttığı bildirilmiştir (Kalpravidh, 2009).



Şekil 2.26. Saint Bernand ırkı köpek yavrusunda dermoid (Gelatt ve Plummer, 2017).

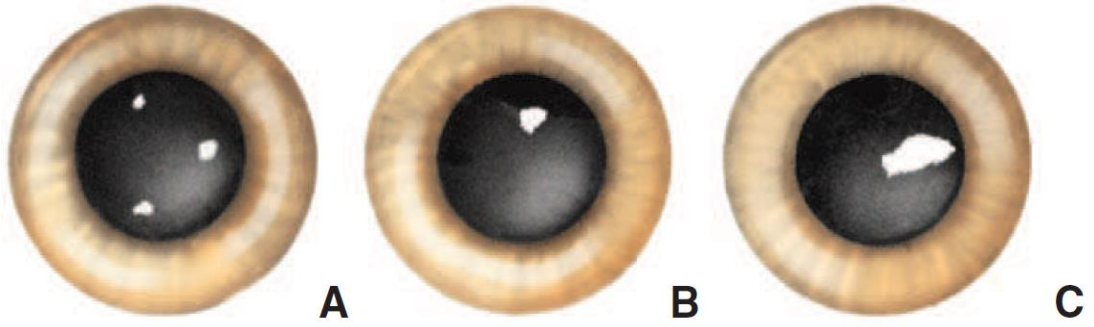


Şekil 2.27. Keratektomi ile alınmış dermoidin histopatolojik görünümü (hematoksilen ve Eozin boyama) (Gilger ve Ledbetter, 2013).

2.5.1.4. Doğmasal Kornea Opasiteleri

On haftalıktan küçük köpek yavrularında görülen ve belirli bir yerleşimi olan doğmasal kornea opasiteleri, infantil kornea distrofisi başlığı altında incelenir. Yangısal bir nedenden kaynaklanmayan bu tipteki kornea bulutlanmaları, epiteliyum kat altına yerleşir, kalıtsal değildir ve kalıcı bir nitelik taşımaz. Birçok köpek ırkında görülebilmekle birlikte en fazla Bichon Frise, Collie, İngiliz Springer Spaniel, Minyatür Poodle, Shetland Çoban Köpeği ve Yorkshire Terrier yavrularında görülür. Bir alana yerleşmiş subepitel bir bulutlanma şeklinde olabileceği gibi, birden fazla alana yerleşmiş çok sayıda bulutlanma da söz konusu olabilir. Infantil kornea distrofisinde korneadaki opasite(ler), zamanla kaybolmaya başlar. Birçok olguda, yavru 12-16 haftalık olduğunda tamamen ortadan kaybolur. Fonksiyonel görüş üzerine bir etkisi olmadığından, herhangi bir tedavi girişiminde bulunmaya gerek yoktur (Gilger, 2008).

Doğmasal kornea opasiteleri, genellikle opasitenin derecesine göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırmaya göre; sınırları belli belirsiz küçük ve diffuz nitelikli hafif bulutlanmalara “nebula”, sınırları çok belirgin orta düzeyli opasitelere “maküla”, beyaz renkli çok yoğun opasitelere de “lökoma” isimleri verilir. Eğer iris dokusu, opasitenin bulunduğu bölgede korneanın arka yüzüne yapışacak olursa, buna “yapışık lökoma” adı verilir (Şekil 2.28) (Akın ve Samsar, 2005; Şaroğlu, 2013).



Şekil 2.28. Korneada skar tipleri. A, nebula; B, makula; C, lökoma. (Maggs, 2008).

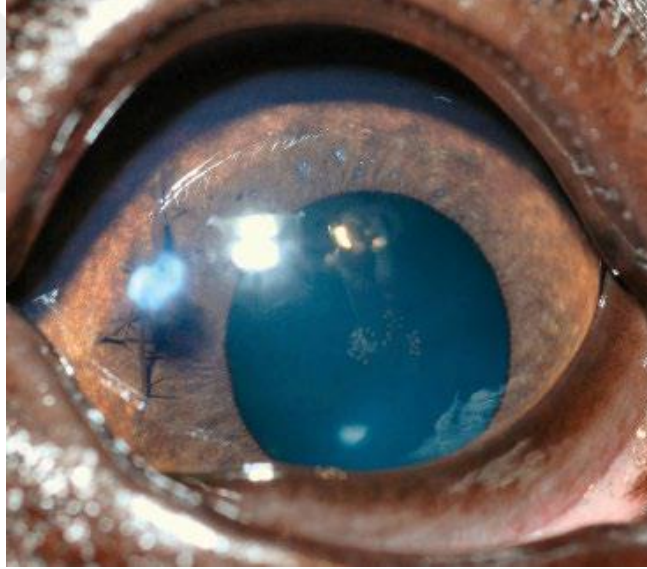
2.5.1.5. Kalıcı Pupillar Membran

Köpek yavrularında doğumdan sonraki 2-4 haftalık süreçte, kollarete veya pupilla aralığından çıkan tel ya da şerit benzerindeki doku kalıntıları görülebilir. Ancak, köpek 6 aylık olduğunda, bunlar çoğunlukla kaybolur. Kaybolmayan pupillar membranlar kalıcı olarak değerlendirilir. Kalıcı pupillar membranların yapışık lökoma gibi bazı kornea lezyonlarına yol açması mümkündür. Kalıcı pupillar membran ile ilişkili kornea opasiteleri fokal ya da diffuz olabilir. Köpeklerde en yaygın görüleni fokal opasitelerdir. Korneada fokal opasite şeklinde izlenen küçük odaklar, aslında Descement membranının kalınlaşarak deformasyona uğradığı bölgelerdir. Diffuz opasitelerde Descement membranı, çok geniş bir alanda etkilendiği için yaygın bir stroma ödemi söz konusudur (Şekil 2.29). (Gilger, 2008).

Köpeklerde kalıcı pupillar membran kökenli lökomanın, muhtelif anteriyör segment disgenezisinin bir parçası olarak ortaya çıkması da söz konusudur (köpekler hakkında fazla bilgi bulunmayan bu bozukluğa, insanlarda Peter anomalisi adı verilir). İnsanlarda iristen sarkan doku şeritlerinin korneaya yapıştığı diğer bir anteriyör segment anomalisi, Axenfeld-Reiger sendromudur. Ön segmentte doğmasal bir yarığın bulunmasıyla karakterize bu anomalide; iris hipoplazisi, fokal iris atrofisi, korektopi, katarakt ve üvea ektropionu gibi bozuklukların varlığı da dikkat çeker. Böyle hastaların yaklaşık % 50'si glaukom hastalığına yakalanır (Şekil 2.30) (Gilger, 2008).



Şekil 2.29. Melez ırk bir köpekte kalıcı pupiller membranlar (PPM) ve posteriyör korneada pigmentli halka oluşumu (Ledbetter ve Gilger, 2013).



Şekil 2.30. Rottweiler ırkı bir köpek yavrusunda PPM. PPM'lere bağlı korneanın posteriyöründe opasite, lens kapsülünün üzerindeki konjenital, pigmente, fokal ve anteriyör katarakt oluşumu (Ledbetter ve Gilger, 2013).

Limbus Kolobomaları ve Şitafilomlar

Köpeklerde limbus veya skleranın koloboma ya da şitafilomları ile nadir karşılaşılır ve üzeri konjunktiva ile örtülmüş sarı-kahverengimsi (gri ya da mavi de olabilir) kabarık bir kitle olarak fark edilirler. Daha çok beyaz tüylü ve homozigot merle geni taşıyan minyatür Dachshund, Collie ve diğer ırk köpeklerde görülür. Avustralya Çoban Köpeklerinde bu defekt, çoklu oküler anomalilerin bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır (Gilger, 2008).

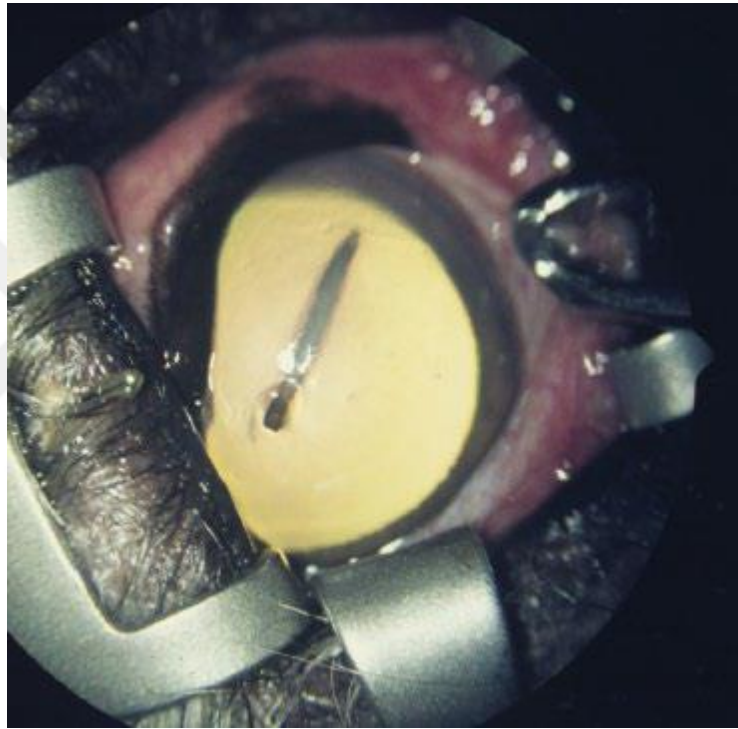
2.5.2. Yangısal Olmayan Kornea Hastalıkları

2.5.2.1. Kornea Yaraları

Yüz bölgesine gelen künt travmalar korneada yaralanmalara neden olabilmektedir. Trafik kazaları, yüksekten düşmeler, taş ve tekme darbeleri gibi etkilerle korneada künt yaralanmalar gelişebilir. Keskin metalik cisimler, hayvanların bir biriyle kavga etmeleri (tırmık ya da ısırık darbeleri) ve saçma tanelerinin göz küresine isabet etmesi gibi durumlar, korneada penetre yaralanmalara yol açabilir. Korneada şekillenen yüzeysel yaralanmalar oldukça ağrılıdır. Bu durum bleforaspoz, lakrimasyon, fotofobi ile karakterizedir ve genellikle tek taraflıdır. Göze fluorescein uygulaması ile korneada epitelyal kaybın yeri ve genişliği belirlenebilir. Küçük epitelyal lezyonlar çabuk iyileşirken penetre kornea yaraları, intraoküler yapıların prolapsusu ile komplike bir hal alabilir. Korneanın perfore kısmı üvea dokusu ya da fibrin kitlesi ile yarayı kapatarak ön kameranın yeniden şekillenmesini sağlar (Şaroğlu, 2013).

Korneayı etkileyen penetran yabancı cisimler; pisipisi otu gibi bitkisel materyaller, tahta yongaları, metal çapakları, cam ve boya döküntüleri olabilir (Şekil 2.31). Yabancı cisimlerin intraoküler penetrasyonu, göz kapakları tarafından engellenebilir ya da kornea epitelyumuna yapışıp batabilir. Hastalığın klinik görünümü kornea yaralanmalarına benzerdir ancak semptomları ve ağrı belirtileri genellikle daha şiddetlidir. Bu sebeple şiddetli bleforaspoz bulunan hastalar, mutlaka yabancı cisimler yönüyle incelenmelidir. Yabancı cisimler; korneada

yüzeysel abrasyon ve yaralanmalara neden olabileceği gibi derin ülser, descement fırtığı, kornea perforasyonu, iris prolapsusu gibi derin lezyonlara da yol açabilir. Yabancı cisimler korneaya penetre olduysa, irise temas edebildiği gibi lensin anterior kapsulasına penetre olarak katarakt şekillenmesine de yol açabilir. Bazı hızlı ivmeli metalik yabancı cisimler; kornea, iris ve lense geçerek posterior lens duvarından vitrusa kadar ulaşabilir (Şaroğlu, 2013).



Şekil 2.31. Bir köpekte korneaya yabancı cismin (odun kıymığı) penetrasyonu (Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.5.2.2. Korneanın Kimyasal Madde Yanıkları

A. Alkali maddeler;

Korneada alkali yanığına en çok neden olan kimyasal maddeler, amonyum hidroksit, sodyum hidroksit, potasyum hidroksik, magnezyum hidroksik ve kalsiyum hidroksittir.

Amonyum hidroksit: Deterjanlarda, gübrelerde ve soğutucularda bulunan amonyak suda eriyerek (gözyaşı dahil) oldukça yakıcı olan amonyum hidroksite dönüşür. Amonyum hidroksitin suda ve yağda çözülebilir olması, oküler yüzeylere çok çabuk penetre olmasına (yaklaşık sonra 1 dakikadan daha az bir sürede ön kamaraya ulaşabilmesine) sebep olur. Ön kameraya ulaşan kimyasal, şiddetli intraoküler hasar oluşturur ve ön kameraya ulaştığı için topikal irrigasyonla uzaklaştırılmaz (Şaroğlu, 2013).

Sodyum hidroksit: Genellikle temizlik maddelerinde ve kostik sodalarda bulunan bu kimyasal, temizlik malzemelerinin dikkatsiz kullanımı sonucunda oküler yüzeye ulaşır. Göze penetrasyonu hızlı olmakla birlikte amonyak kadar hızlı değildir. Bu kimyasalın korneaya temasından 3-5 dakika sonra ön kamarada alkali yoğunluğu en üst düzeye ulaşır (Şaroğlu, 2013).

Kalsiyum hidroksit: Kireç, flaster, çimento, kireçli harç ve beyaz temizlik malzemeleri kalsiyum hidroksit içerir. Partiküller genellikle göze düşerek ya da sıçrayarak ulaşır ve konjunktiva keselerinde tutularak etkinin uzun sürmesine neden olur. Bu madde, epitelyal hücre membranları ile birleşerek kalsiyum sabunları oluşturur. Amonyak ve sodyum hidroksite göre daha çok yüzeysel hasar oluşturur ve korneada bulanıklığa yol açar (Şaroğlu, 2013).

Potasyum hidroksit: Temizlik malzemeleri içerisinde yaygın olarak bulunur. Penetrasyonu ve etki şiddeti sodyum hidroksite benzerdir (Şaroğlu, 2013).

Magnezyum hidroksit: İşaret fişegi vb. maddelerin yapımında kullanılmaktadır, çoğu kez termal kazalarla birlikte gözlenir. Magnezyum hidroksit tek başına daha az epiteliyal hasar oluşturur (Şaroğlu, 2013).

B. Asit maddeler;

Korneada asit yanığına neden olan kimyasal maddeler sülfirik asit, sülfüröz asit, hidroflorik asit, asetik asit, kromik ve hidroklorik asittir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013). En şiddetli kimyasal asit yanıkları hidroflorik asitten kaynaklanır.

Hidroflorik asit düşük moleköl ağırlığı ve küçük yapısı sayesinde kornea stromasına hızlıca penetre olarak şiddetli kornea ve ön segment hasarına sebep olur. Hidroflorik asit, endüstride ve laboratuvarlarda kullanılan bir kimyasal madde olduğu için, evcil hayvanların bu kimyasallarla teması oldukça azdır (Şaroğlu, 2013). Asit kazalarının en sık karşılaşılanı sülfirik asittir. Otomobil akülerinde bulunan sülfirik asit, insanlarda gözün asidik yanığının en yaygın nedenidir (Ledbetter ve Gilger, 2013). Sülfirik asit, gözyaşı tabakasındaki su ile tepkimeye girerek ısı oluşturur ve bu oluşan ısı epiteliyum ile stromanın kömürleşmesine neden olur (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Korneanın kimyasal yanıklarının tedavisine, göz küresi ve konjunktivayı bol suyla yıkamayla başlanır. Kimyasal yanıklar sonrası yıkamanın amacı; kimyasal maddeyi seyreltmek, var ise partiköl maddeyi uzaklaştırmak ve oküler yüzey pH'sını normalleştirmektir. Gözü yıkama sırasında steril fizyolojik tuzlu su veya dengeli tuz çözeltisi kullanımı göze daha fazla zarar vermektedir. Yıkama işlemi, 15-30 dakika boyunca veya oküler yüzey pH'sını normal seviyeye getirene kadar devam etmelidir. Oküler pH, bir idrar tahlil şeridinin pH bölümü ile belirlenebilir. Etkili bir yıkama işlemi, genel anestezi veya sedasyon ile sağlanabilir. Göz kapaklarını açık tutmak için göz kapağına blefarosta takılabilir. Üçüncü göz kapağı veya konjunktival kese içinde bulunan herhangi bir partiköl maddeyi uzaklaştırmak için pamuklu eküvyon çubuğu kullanılabilir. Tedavide antikollagenaz ilaçlar, topikal antibiyotikler, midriatikler, sistemik tetrasiklin ve sistemik steroid veya nonsteroid ilaçlar kullanılır. Derin ülser veya perforasyon durumlarında, gözü korumak için acil konjunktival veya amniyotik membran greftleri uygulanabilir (Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.5.2.3. Kornea Distrofileri

Kornea distrofisi terimi, korneada yangı ya da sistemik bir hastalıkla ilişkili olmaksızın, bilateral olarak gözlenen primer genetik hastalıkları tanımlar. Köpeklerde kornea distrofilerinin çoğu sentral ya da parasentral bölgede, beyaz, gri, bulutsu, metalik ya da kristalize opasiteler şeklinde kendini gösterir. Olgular daima bilateral ve neredeyse simetrik bir yerleşim gösterir. Kornea distrofileri, dokunun farklı derinliklerine yerleşebilir. Buna göre epiteliyum, stroma ve endoteliyuma yerleşim

gösteren farklı tip distrofilerle karşılaşmaktadır (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013). Bulanıklığın şiddeti olgu ya da tipe göre değişim gösterebilir. Bu opasiteler genellikle nebula ya da makula şeklindedir (Şaroğlu, 2013).

Kedi ve köpeklerde kornea distrofileri epiteliyum, stroma ve endoteliyum gibi korneanın farklı katmanlarına lokalize olabilir. Kornea distrofisinde bulanıklık, sınırları kolay belirlenebilen oval ya da sirküler şekillerde olabilir ve büyüklüğü klinik tabloyu etkilerler. Bulanıklık stromada yerleşim gösterdiğinde, üzerindeki epiteliyum sağlam hasarsız olduğu için genellikle fluorescein boyama negatiftir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013). Gözün lokal aydınlatma ile muayenesinde miyozis gözlenebilir ve korneada küçük partiküller belirgindir. Eğer displazi kolestrol kristallerinden kaynaklanıyorsa, sınırları keskindir ve kristalize bir yapı dikkati çeker. Bazı hastalarda sirküler ya da yuvarlak opasitelerin merkezinde saydam alanlar izlenebilir (Şaroğlu, 2013).

Distrofileri, kornea infiltrasyonları ve sistemik hastalıklardan ayırmak için serumda biyokimyasal parametrelerine bakılabilir. Serumda kolestrole ek olarak yüksek dansiteli lipoproteinler, düşük dansiteli lipoproteinler, kan glukoz düzeyi, trigliseritler, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ölçülmelidir. Ayrıca tiroid ve adrenal fonksiyonların değerlendirilmeside oldukça önemlidir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Genel olarak, kornea distrofileri medikal tedaviye cevap vermez ve uygulanan topikal antienflamatuar ilaçlar, lezyonu şiddetlendirebilir. Hastalığın ilerlemesini önlemek için az yağlı diyetler önerilmektedir (Barsotti ve ark., 2008; Bentley ve ark. 2007). Opaklık görüşü önemli ölçüde engelliyorsa, kornea lezyonları keratektomi ile uzaklaştırılabilir ancak keratektomi sonrası opasitelerin tekrarlaması olasılığı sebebiyle cerrahi tedavi, sadece önemli derecede görme kusuru olan köpeklerde son çare olarak önerilir ve keratektomiyle alınan kornea parçasının histopatolojik olarak incelenmesinde yarar vardır (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013). Lezyonlu alanların histopatolojik muayenesinde kornea epiteliyumunun hasarsız ve normal kalınlıkta olduğu izlenir. Ekstrasellüler alanlarda kristal ve lipid yapıları baskındır.

Kornea stromasında ekstrasellüler ve intrasellüler olarak bulunan vakuoller, lipit ile dolu olabilir (Şaroğlu, 2013).

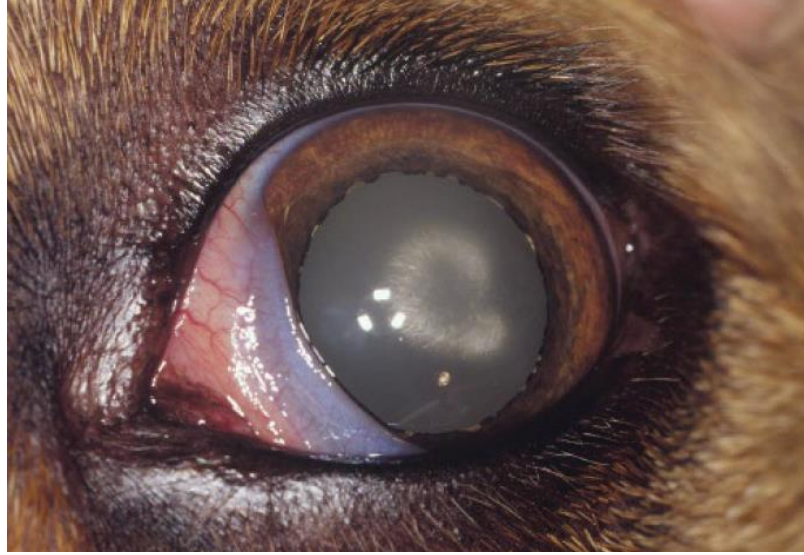
A. Korneanın Stromal Distrofileri (KSD)

Korneanın stromal distrofileri, köpek ırklarında farklı klinik görünümle karşımıza çıkmaktadır. Bunların bazıları şu şekildedir:

Beagle Oval Lipit Distrofisi (BOLD)

Beagle ırkı köpeklerde lipit içeren korneanın stromal distrofileri ile karşılaşmaktadır. Opasiteler genellikle korneanın orta ve dış üçte birinde lokalize olur. Lezyonlar horizontal olarak oval ve yaklaşık 3-5 mm büyüklüğündedir. BOLD'un üç farklı klinik formu bulunmaktadır (Şekil 2.32) (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

- 1) **Nebular Form;** Uniform buzlu cam görüntüsünde ve stromanın ön 1/3'lük kısmında gözlenir.
- 2) **Dümen şeklinde gözlenen form;** Sınırları daha belirgin şekildedir; koyu gri, oval, halka şeklinde ve kornea stromasının tüm kalınlığını içerir.
- 3) **Beyaz kemere benzeyen form;** Genelde nebular ya da dümen şeklindeki opasitenin içerisinde ve etrafında beyaz granüler ya da noktasal görünümde subepitelyal plaklar ile karakterizedir. Beagle'larda gelişen bu distrofi tipinde epiteliyum genellikle etkilenmemiştir. Gözyaşı üretimi ve uzaklaşma süresinde herhangi bir anormallik yoktur. Göz kapaklarında herhangi bir patoloji gözlenmez. Serum kolesterol ve trigliserit miktarları normal sınırlar içerisinde. Korneal birikintilerden yapılan histokimyasal çalışmalarda nötral yağlar, kolesterol ve fosfolipitler belirlenir. Nötral yağlar kerositlerin içerisinde ve stromada gözlenirken, kolesterol ve fosfolipitler genellikle intrasellüler yerleşim gösterir. Kornea stromasının glikozaminoglikan düzeyi normal sınırlar içerisinde (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013)



Şekil 2.32. Beagle ırkı bir köpekte kornea merkezini etkileyen kalıtsal lipit stromal distrofisi (Gelatt ve Plummer, 2017).

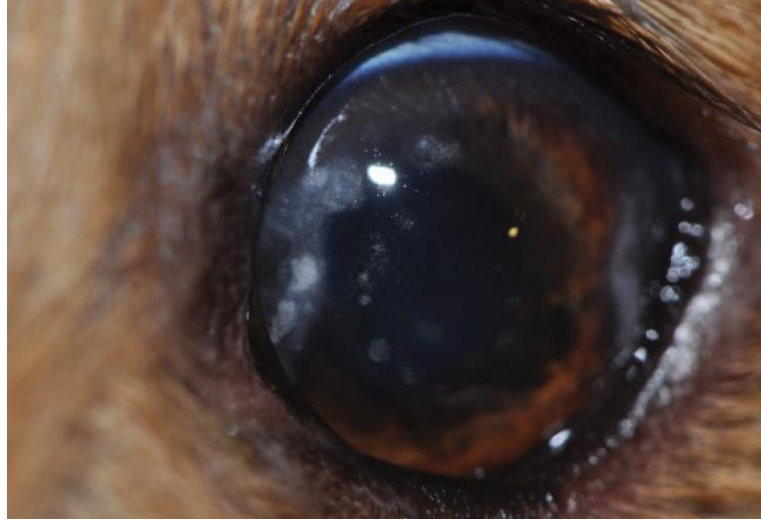
Sibiry Husky Kristalize Kornea Distrofileri (SHKGD)

Kristalize kornea distrofileri Sibiry Husky'lerde resesif genetik bir bozukluktur. Bu distrofi şeklinde çevresel veya horizontal, oval, diffuz, gri homojen bulanıklıklar vardır. Polikromatik kristaller anteryör ya da anteryo-posteriör stromada yerleşir. Kornea yangılı değildir ve genellikle 5-27 aya kadar ortaya çıkar. Histokimyasal çalışmalar sırasında subepiteliyal stromada ve bazı keratositler içerisinde lipite rastlanmıştır. Distrofik bölgelerde nötral yağlar, fosfolipitler ve kolesterol belirlenmiştir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

SHKGD'si birbirini izleyen beş farklı klinik görünümde ortaya çıkmaktadır. İlk ve en erken dönemde Descement membrana yakın posteriör stroma bölgesinde yansıma yapan polikromatik kristaller gelişir. İkincisinde gri kahverengi, homojen, arada etkilenmemiş korneal stroma kalacak şekilde, anteryör ve posteriör stromada dantela tarzında birikmeler ve kristalin yoğunlaşmaları gözlenir. Üçüncü örnekte anteryör stromada gri kahverengi homojen birikimler söz konusudur. Dördüncü formda posteriör stromanın arka 2/3'ünü içeren birikimler dikkati çeker. Beşinci formda ise kornea stromasının tüm girişini etkileyen gri kahverengi birikimler gözlenir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Sheetland Çoban Köpeklerinde Kornea Distrofisi

Sheetland Çoban köpeklerinde gözlenen bilateral tipik görünümlü bir kornea distrofisi şeklidir. Yüzeysel lokalizasyona sahip bu distrofi tipinde korneal lipit birikimlerinden oluşan kristal benzeri yapılar bulunur. Multifokal, gri-beyaz, yaklaşık 1-3 mm çapında sirküler ya da düzensiz alanlar belirgindir. Korneada lipit birikimleri ve kristal yapıları içeren bu tip distrofi sentral ya da parasentral korneada gelişir. Yaşlanmayla birlikte bulanıklık çevreye dağılabilir. Bazı olgularda bu distrofi tipine kornea erozyonlarının da eşlik edeceği ve nüks edici kornea erozyunu gelişebileceği bildirilmektedir (Şekil 2.33). Böyle hastalarda fotofobi ve bleforospazm gözlenebilir. Etkilenmiş kornealarda vaskülarizasyon yoktur, gözyaşı yarılanma zamanı, distrofik köpeklerde 10 saniyenin altına düşer. Hastalığa ilişkin bir cinsiyet predispozisyonu bulunmazken gelişme yaşı 6 ay ile 6 yıl arasındadır. Distrofik köpeklerde klinik belirtiler ortalama 3-4 yaşında dikkati çeker. Histopatolojik muayene sırasında epiteliyum içerisinde nekrotik ve diskeratotik hücreler gözlenmektedir. Epiteliyal hücreler pignotik çekirdekli olabilir ve bazı alanlarda bazal membran lokal olarak bulunmayabilir. Anteriyör kornea stromasındaki hücre sayısı artmıştır. Eğer varsa epitel kaybın sağaltımı için lokal antibiyotik, atropin, siklosporin ve hiperozmotik ilaçlar kullanılabilir. Nüks edici kornea erozyonu klinik olarak belirginse; debridement, multiple punktate keratotomi, yumuşak kontakt lensler ve süperfisyal keratektomilere yanıt verir. Epiteliyal kaybı olmayan olgularda zaman zaman kortikosteroidli damlaların kullanımıyla hastalık kontrol altında tutulabilmektedir. Hastalığa ilişkin spontan rezorbsiyonlar da gözlenebilir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).



Şekil 2.33. Sheetland Çoban Köpeğinde multifokal korneal distrofi (Gelatt ve Plummer, 2017).

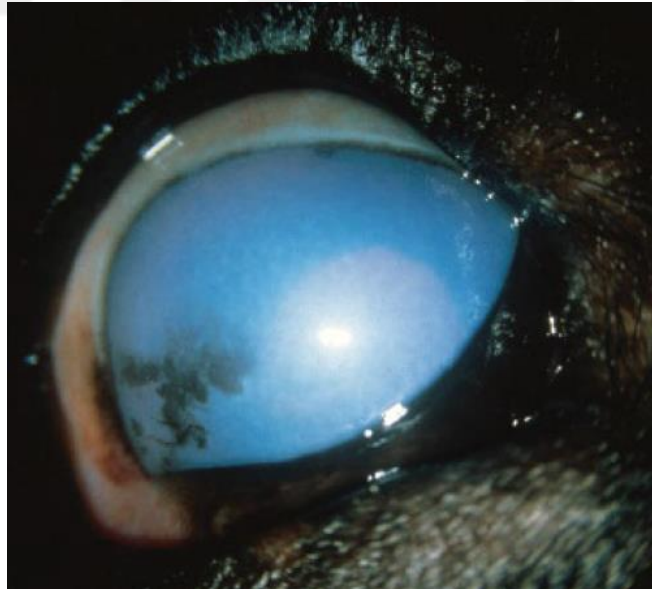
Cavalier King Charles Spaniel’lerde Kornea Distrofisi

Cavalier King Charles Spaniellerin bazılarında 2-4 yaş arasında subepiteliyal, parasentral, korneal lipit birikimi gelişebilir. Korneal birikimler belirgin, kristalik görünümdedir ve genellikle subepiteliyal stromada sınırlıdır. Distrofik köpeklerin serumlarında kolestrol, trigliserid ve lipoproteinlerin düzeylerinde herhangi bir değişiklik yoktur. Hastalığın gelişiminde poligenik genetik bir predispozisyon bulunmaktadır. Ancak klinik görünümün oluşmasını dış iritasyonların tetiklediği bildirilmektedir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

B. Korneanın Endoteliyal Distrofisi (KED)

Korneanın endoteliyal distrofisi, anormal distrofik endotel hücrelere bağlı olarak gelişen spontan, progresif kornea ödemi hastalığıdır. Distrofiye bağlı olarak endotelyal hücrelerin humor aközden korneaya girmeye çalışan suyu geri pompalama mekanizması bozulmaktadır. Bunun sonucu olarak korneada diffuz olarak ödem meydana gelmektedir (Şekil 2.34). Köpeklerde bu hastalık çoğunlukla küçük ırklarda, orta-ileri yaşlarda ve çoğunlukla dişilerde gelişir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Muayenede korneada vaskülarizasyon ya da konjunktival hiperemi olmaksızın, beyazımsı mavi görünüşte korneal opasiteler gözlenmektedir. Ödem genellikle temporal açıdan başlar ve yavaşça ilerler. Aylar ya da yıllar sonra tüm korneayı etkisi altına alabilir. Başlangıçta lezyon iki gözde asimetric olarak gelişir ancak zamanla tüm korneayı içereceği için bilateral olarak tanımlanır. Biyomikroskopide kornea kalınlığının artması, bulanıklık, epitelyal keseler ve subepitelyal nedbe dokusunun oluşumu dikkat çekicidir. Lokal olarak uygulanan hiperozmotik ilaçlar, epitelyal kese oluşumunu azaltabilir. Ancak bu ilaçlarda ileri derecede kornea saydamlığının sağlanması için yeterli değildir. Hiperozmotik ilaçlar genellikle oküler yüzeyde irritasyon oluşturduğu için kullanımıda oldukça sınırlıdır. Sağaltım amacıyla lokal kortikosteroidler de kullanılabilir, ancak etkileri genellikle yetersizdir. Endotelyal distrofilere en iyi sonuç penetran keratoplasti ile elde edilir. Yaygın ödem nedeniyle görüşün tamamen ortadan kalktığı hastalarda penetran keratoplasti endikedir. Hasta seçimi, donör dokunun dikkatle elde edilmesi, donör dokunun kullanılabilirliği, cerrahi teknik ve dikiş tekniği bu uygulamanın başarısını etkiler (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).



Şekil 2.34. Boston Terrier ırkı bir köpekte ileri kornea endotel distrofisi. Ödem tüm korneayı etkilediği için körlükle sonuçlanmış (Gelatt ve Plummer, 2017).

Endotelial hücre disfonksiyon ve dejenerasyon sendromu

Köpeklerde korneanın endotelial hücre disfonksiyon ve dejenerasyon sendromu, insanlardaki posteriör polimorf distrofi ile benzerlik gösterdiğinden bu isimle anılmaktadır. Lezyon multifokal, pigmentsiz, veziküler lineer görünümde posterior kornea opasiteleri şeklindedir. Çizgisel lamba ile dikkatle muayene edildiğinde opasitelerin endotelial tabaka ve Descement membranı bölgesinde sınırlı olduğunu görülür. Amerikan Cocker Spaniel'ler posteriör polimorfoz distrofiye predispozitedir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.5.2.4. Kornea Dejenerasyonları

Kornea dejenerasyonları, korneada sekonder olarak meydana gelen patolojik değişimleri tanımlar. Lipit, kolestrol, kalsiyum birikimleri ya da bunların kombinasyonu şeklinde gözlenebilmekle birlikte vaskülarizasyon, yangı ve pigmentasyon da dejenerasyona eşlik edebilir. Kornea dejenerasyonları oldukça farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Lezyon koyu beyaz, grimsi-beyaz, kristalize ya da kenarları keskin sınırlı olabilir. Epitelial hasar ve korneal vaskülarizasyon oldukça yaygın olup dejenerasyon ilerlerse, korneada kalsiyum ve lipit birikimleri gözlenir. Kornea dejenerasyonları, genetik bir bozukluk değildir. Oküler anormalitelerinin ve ırk predispozisyonun hastalığın oluşumuna etkili olduğu düşünülmektedir (Şaroğlu, 2013).

Korneada bazı bölgelerde epitelial hücrelerin artması ve azalması nedeniyle korneanın epitelium kalınlığı değişiklik gösterir. Stromada genellikle ayrılmış subepitelial hat ve VonKossa boyasıyla boyanan siyah kalsiyum birikimleri görülür. Anteriyör stromada bulunan iğne benzeri yapılar kolestrolü göstermektedir. Bazı tip dejenerasyonlarda stromanın merkezi daha fazla etkilenir. Yağ globülleri ve kolestrol kristalleri stromanın derinliklerinde yer alır. Ekstrasellüler birikmelere ek olarak, keratosit ve makrofajların sitoplazmasında kolestrol ve yağ birikimleri gözlenir. Kollajen fibrilleri normal görünmekle birlikte, fibril aralarında kolesteroller ve yağlar dikkati çeker (Şekil 2.35-36) (Şaroğlu, 2013).

Korneada kalsiyum ve lipit dejenerasyonları primer ya da sekonder olarak meydana gelebilir. Kalsifiye bant keratopatide limbusta gri, dejeneratif halka görüntüsü vardır ve kornea içerisinde aksiyal olarak ilerleyebilir. Kalsiyum dejenerasyonları, sistemik bir hastalığın ardından sekonder olarak şekillenebilir. Hiperkalsemi, hiperfosfotemi, hiperadrenokortizm, üremi ve hipervitaminoz D, sekonder kalsiyum dejenerasyonlarının başlıca nedenleridir. Korneal sikatriks dokusu, uveitis ve phititis bulbi gibi diğer oküler nedenler de kalsifik dejenerasyona neden olabilir. Yağ dejenerasyonu ve hiyalin dejenerasyonu da kalsiyum dejenerasyonu sonrası gelişebilir (Şaroğlu, 2013).



Şekil 2.35. Rottweiler ırkı bir köpekte kornea dejenerasyonu (Gelatt ve Plummer, 2017).



Şekil 2.36. Golden Retriever korneasında ileri düzeyde lipit dejenerasyonu (Gelatt ve Plummer, 2017).

2.5.3. Yangısal Kornea Hastalıkları

Yangısal kornea bozuklukları, kendi arasında nonülseratif ve ülseratif keratitiser olarak sınıflandırılır (Şaroğlu, 2013).

2.5.3.1. Nonülseratif Keratitiser

Süperfisial Keratitiser

Süperfisial keratitiser, korneanın yüzeysel katlarının fokal ya da multifokal yangısı olup unilateral veya bilateral şekillenebilir (Şaroğlu, 2013).

Lokal olarak gözlenen yüzeysel keratitiser, genellikle yabancı cisimler ve göz kapaklarında gelişen yapısal bozukluklar (entropium gibi) ve kirpik anomalileri (ektopik silia, distişiazis gibi) göz kapaklarının çevresindeki tüylerin korneayı irkiltmesiyle sonucu gelişir. Özellikle arazide bulunan hayvanlarda (av köpeği, çoban köpeği v.b.) yaz mevsiminin son döneminde ve sonbaharda bitkisel kökenli yabancı cisimlerin oluşturduğu irkiltirler de yüzeysel keratitis etiyojijisinde önemli rol oynar. Bakteri, mantar, virüs, maya ve mikoplazmalarda süperfisial keratitis oluşumuna

neden olabilir. Korneanın epitel tabakasında meydana gelen herhangi bir yıkımlanma olduğunda, korneanın doğal savunma mekanizması bozularak korneada sekonder enfeksiyon gelişebilir (Şaroğlu, 2013).

Süperfisial keratitisin klinik görünümünde; fotofobi, blefarospazm, epifora ilk dikkati çeken belirtilerdir olup hastalık kronikleştikçe bu belirtiler azalır. Akıntının karakteri ise genellikle serözdür ancak sekonder enfeksiyonların etkisiyle purulent-mukopurulent karaktere dönüşebilir. Bazı olgulara kornea yangısına konjunktivitis eşlik eder. Böyle hastalarda palpebral ve bulbar konjunktivalar hiperemiktir. Şiddetli yangıda konjunktival şemosis de gelişebilir. Süperfisial keratitisin yüzeysel kornea ülserinden ayırmak oldukça önemlidir. Bu amaçla kornea epiteliyumunda kayıp olup olmadığını belirlemek için fluorescein testinden yararlanılır ve süperfisiel keratitislere fluorescein testi negatiftir. Süperfisial keratitisin oftalmoskopisinde, korneada genellikle konjunktival kökenli vaskülarizasyon gözlenir. Kornea ödemlidir ve ödem gelişimine yangısal infiltrasyon eşlik ederek korneanın az ya da çok opaklaşmasına neden olur. Korneanın yüzeysel yangısı kronikleştikçe, oluşan damarlar korneaya pigment taşıyarak korneada pigment birikimine sebep olur (Şaroğlu, 2013).

Süperfisial Pigmentli Keratitis

Pigmentli keratitis, korneada kronik bir yangıyla beraber epiteliyal ve subepiteliyal stromada pigment birikimiyle karakterize olup bazı olgularda vaskülarizasyon da olaya eşlik eder ve limbal melanositler kan damarları aracılığı ile korneaya yayılırlar. Pigmentasyon limbal bölgeyi içerecek şekilde korneanın periferinden başlayarak zamanla korneanın merkezine doğru ilerler. Pupillar alanın pigmentli kornea ile kaplandığı durumlarda görüş engellenir (Şaroğlu, 2013).

Süperfisial pigmentli keratitis oluşumunda korneada kronik irritasyona neden olan entropium, ektropium, geniş palpebral aralık gibi göz kapağının yapısal bozukluklarının yanında distişiyazis, trişiyazis ve nazal deri kıvrımları gibi anomalliler önemli rol oynarken herhangi bir nedenle gelişebilen akut yüzeysel keratitisin zamanında ve ideal sağaltılamaması da önemli bir etiyolojik faktördür. Pug, Alman

Çoban köpekleri ve Dachshund'lar diğer ırklara göre kornea yangısına daha fazla pigmentasyonla yanıt verir. Kedilerde ise pigmentasyon gelişimi brahisefalik ırklarda (Pers, Himalayan gibi) daha çok gözlenir (Şaroğlu, 2013).

Süperfisial pigmentli keratitis, seyrine göre iki farklı klinik form altında incelenir. Bunlardan ilki lokal nonprogresif form olup genellikle brahisefalik ırklarda uzun süreli mekanik irkiltilere (entropium, ektropium, nazal deri kıvrımı, yavaş ilerleyen kornea ülserleri gibi) bağlı olarak şekillenir. İkinci klinik form ise sinsi bir seyirle korneanın bütününe ya da önemli bir kısmında etkili olarak görüş kaybına neden olabilen diffuz ilerleyici keratitistir. Korneanın derin dokularda pigmentasyon oluşumu oldukça ender olup, olduğu durumlarda ise büyük oranda üvea dokusundan kaynaklanır. Üveada meydana gelen persistent pupillar membran, ön sineşi ya da yırtılmış iris kistleri, derin kornea dokusunda pigmentasyona neden olur (Şaroğlu, 2013).

Süperfisial pigmentli keratitisin tanısı, lokal ışık kaynağı yardımıyla kolaylıkla yapılabilir. Çizgi lamba mikroskopisi, klinik tablonun detaylarını belirlemede oldukça yararlıdır. Muayene sırasında korneada aktif yangı varsa, ağrı, akıntı ve vaskülarizasyon belirtileri dikkati çeker. Bu gibi vakalarda schirmer gözyaşı testi uygulanarak gözyaşı miktarının belirlenmesi aktif bir yangının varlığı hakkında bize bilgi verir (Şaroğlu, 2013).

Kronik Süperfisial Keratitis (Kornea Pannusu, Uberreiter Sendromu)

Kronik süperfisial keratitis, genellikle köpeklerde gözlenen ve körlükle sonuçlanma potansiyeli olan anterior korneal stromaya lökosit infiltrasyonu ile karakterize, ilerleyici yangısal bir hastalıktır. Hastalık Alman Çoban köpeği Pannusu, Uberreiter Sendromu ve Dejeneratif Pannus olarak da adlandırılmaktadır (Şaroğlu, 2013, Ledbetter ve Gilger, 2013; Williams, 1999). Bu hastalık Alman Çoban Köpekleri ve melezlerinde yaygın gözlenmekle birlikte, tüm ırklarda şekillenebilir. Özellikle Greyhound, Shetland Çoban Köpeği, Borzoi, Border Collie, Golden Retriever, Sibirya Husky ve Dachshundlar hastalıktan etkilenen başlıca ırklardır (Şaroğlu, 2013; Gilger, 2008).

Kronik süperfisial keratitis etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte klinik belirtiler, immunohistopatolojik bulgular, topikal steroid ve siklosporin tedavilerine yanıt vermesi gibi nedenler dolayısıyla hastalığın immun kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013; Chandler ve ark., 2008). Bunun yanında hastalığın yüksek rakımlı bölgelerde daha yaygın görülmesinin nedenin ultraviyole ışığa daha fazla maruz kalınmasının olabileceği ileri sürülmüş (Chandler ve ark., 2008) ve ultraviyole ışınların oküler yüzeydeki doku spesifik antijenleri aktive ederek korneada antijenite yaratır ve buna karşılık korneada hücre aracılı yangı meydana gelir (Şaroğlu, 2013; Andrew, 2008; Maggs, 2008). Pannuslu korneada, normal ve diğer keratitisli kornealara göre mast hücre sayısı ve degranüle olmuş mast hücre sayılarında belirgin bir artış vardır. Mast hücrelerindeki bu artış pannuslu köpeklerde kornea proteinlerine karşı hipersensibilite reaksiyonu geliştiğini (Şaroğlu, 2013) ve yapılan bir çalışmada lezyonlu kornea epitelinin, sağlıklı köpek korneasına göre anormal miktarda majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II ürettiği rapor edilmiştir (Williams, 2005).

Kronik süperfisial keratitis, damar ve konnektif dokunun subepitelyal proliferasyonu ile karakterize ve bilateral gelişim gösteren bir hastalıktır. Klinik olarak pannus başlangıçta temporal ya da inferiotemporal limbusta kırmızı, vaskülarize bir konjunktival lezyon şeklinde kendini gösterir (Şekil 2.37). Temporal korneadan başlayan vaskülarizasyon ve pigmentasyon, zamanla merkeze doğru ilerler. Zamanla korneal vaskülarizasyon nazal limbusta da başlar ve merkeze doğru ulaşır. Yüzeysel damarlaşma içeren pek çok kornea hastalığında olduğu gibi bu hastalıkta da limbal melanositik pigment invazyonu gelişir. Hastalığın geç dönemlerine bile korneanın süperiör bölümü, genellikle patolojik değişimlerden etkilenmeden kalır. Zamanla korneanın tamamı vaskülarize, pigmentli ve sikatriks dokusu içerecek biçimde tam bir pannus görünümü alır. Bazı köpeklerde niktians membranının palpebral yüzeyinde, kalınlaşma ve pigmentasyon artışı da klinik tabloya katılır (Şaroğlu, 2013). İlerleyen korneal lezyonların yanında soluk beyaz renkli korneal lipid infiltrasyonu, CD4+ üreten lenfosit varlığından kaynaklanmaktadır (Andrew, 2008).

Kronik süperfisial keratitis hastalığın seyri bakımından değerlendirildiğinde; genç yaşlardaki Alman Çoban köpeklerinde (1-5 yaş) şekillenen ve hızlı ilerleyerek

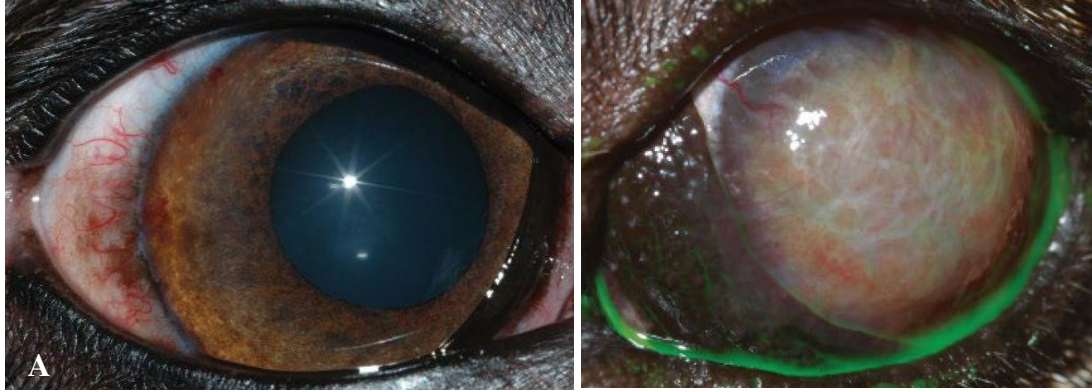
şiddetli seyreden form ve hastalığın daha geç yaşlarda (4-6 yaş) gözleendiği ve lezyonların daha yavaş ilerlediği hafif form olarak iki gruba ayrılır. Bu yönüyle genç hayvanlarda ortaya çıkıp, hızlı ilerleyen ve şiddetli seyreden olguların kontrol altına alınıp, oluşacak görüş kaybının engellenmesi oldukça önemlidir (Şaroğlu, 2013).

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

Kronik süperfisial keratitis’de lezyon bölgesinde interferon gamma üreten T hücrelerinin varlığı, siklosporin A’nın tedavi amacıyla kullanılabileceğini gösterir. Tedavide topikal siklosporin (% 0.2 krem veya % 1-2 yağlı solüsyon); 6-8 saatte bir uygulanmalı sonra en düşük tedavi dozuna düşürülmelidir (Şekil 2.38) (William, 1999). Topikal siklosporin ile uzun süreli tedavi, topikal kortikosteroid uygulamasından daha güvenli olduğu bildirilmiştir (Andrew, 2008). Kronik süperfisial keratitis tedavisinde günde 3 kere topikal deksametazon ile günde iki kere siklosporin uygulamalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada iki uygulamanın eşit etki gösterdiği rapor edilmiştir (William, 1999).



Şekil 2.37. Üç yaşlı Alman Çoban Köpeğinde kronik süperfisial keratitits (Gelatt ve Plummer, 2017).



Şekil 2.38. Greyhound ırkı köpekte erken dönemde pannusun görünümü (A), Alman Çoban köpeğinde parke taşı görünümlü pannus. Şiddetli yangının tüm korneayı etkilediğine dikkat edin. Bu tip pannus genellikle hızla ilerler ve kontrolü oldukça zordur. (Gelatt ve Plummer, 2017).

Nörojenik Keratitits

Nörojenik keratitits, göz ve eklenti organlarının uyarımından sorumlu sinirlerin fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen bir kornea yangısıdır. Nörojenik keratitits iki formda gözlenir. Bunlardan birincisi duyu innervasyonunun olmaması ile kendinin gösteren nörotrofik keratitits iken diğeri, göz kapaklarında bulunan m. orbikularis okuli kaslarının innervasyon bozukluğu ile karakterize olan nöroparalitik keratitistir. Bu ikinci form, fasiyal paraliz ile birlikte gözlenir. Nörotrofik keratitits, korneanın sensorik innervasyonunu sağlayan trigeminal sinir hasarına bağlı olarak gelişen kronik keratopatinin bir formudur. Bu durum tüm hayvanlarda gözlenebilmekle birlikte genellikle kedi ve köpeklerde travmayı takiben gelişir ve lokal sağaltıma cevap verebilir (Şekil 2.39-40) (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Nöroparalitik keratitits, göz kapağı hareketlerinin olması şeklinde kendini gösterir ve şiddetli kornea ülseri ile sonuçlanması mümkündür ve bu durum görüş kaybı ile sonuçlanabilir. Hastalığın ilk döneminde epitel kaybı ve stromal ödem gelişir. Olgunun ilerlemesiyle korneada kuruma, vaskülarizasyon ve opasifikasyon gelişir. Ülseratif keratititsin perforasyonla sonuçlanması muhtemeldir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Nörotrofik keratitisin tedavisi; hastalığın ilk evresinde sinirsel duyarlılık düzelene kadar topikal yapay gözyaşları ve antibiyotikler kullanılırken ikinci evrede, korneal ülserin yönetimi için topikal oksitetrasiklin ve atropin endikedir. Üçüncü aşamaya ilerleyen olgularda, konjunktival veya amniyotik membran grefti uygulanabilir. Sinir onarımı için topikal sinir büyüme faktörü veya diğer nöropeptitler de düşünülebilir (Campbell ve ark., 2005; Lambiasi ve ark., 2003). Geçici tarsorafiler, kornea travmasını ve kurumasını önleyebilir. Tedavide 2-3 hafta içinde yanıt alınmazsa, göz kapaklarının 6 aydan 1 yıla kadar dikilmesiyle geçici bir tarsorafî uygulanabilir. Tedaviye yanıt tatmin edici değilse, kalıcı bir tarsorafî veya enükleasyon gerekebilir (Ledbetter ve Gilger, 2013).



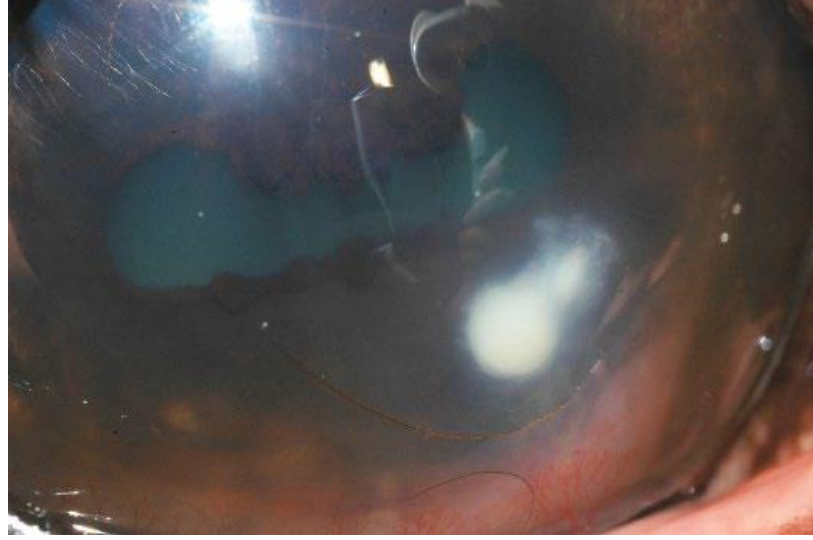
Şekil 2.39. Bir köpekte kranial trigeminal sinir fonksiyon kaybına bağlı olarak gelişen nörotrofik keratitisi (Gelatt ve Plummer, 2017).



Şekil 2.40. Bir önceki şekildeki köpeğin uzaktan görünümü. Temporal ve masseter kaslarında belirgin atrofi dikkati çekicidir. (Gelatt ve Plummer, 2017).

Korneal Apse

Kornea apsesi, anteryör ya da derin stromada yangısal hücre artıklarının birikmesidir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013). Bu durum steril olabileceği gibi enfeksiyona bağlı olarakta gelişebilir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013; Ledbetter ve ark., 2007). Etkilenen korneada; belirgin, sınırlı, beyaz ya da sarımsı stromal opasite dikkati çeker (Şekil 2.41). Olguya çoğu kez şiddetli kornea vaskülarizasyonu eşlik eder. Kornea apsesinde, kornea kazıntısı alınarak antibiyogram ve mantar kültürü gibi sensibilibite testleri için kullanılabileceği gibi, histolojik muayene amacıyla da laboratuvara gönderilebilir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013). Tedavide topikal antibiyotikler ve atropin kullanılabilir. Korneal apseye küretaj veya keratektomi sonrası uygulanan konjunktival greft oldukça etkilidir (Ledbetter ve Gilger, 2013).



Şekil 2.41. Bir ata stromal apse oluşumunun görünümü (Gelatt ve Plummer, 2017).

Süperfisial Punktant Keratitisi (SPK)

Süperfisial punktant keratitiste kornea epiteliumunda portakal kabuğu görüntüsünde çok sayıda yüzeysel defektler bulunur (Şekil 2.42). Hastalığın oluşumunda kronik irritasyon, lokal anestezipler ve viruslar gibi çoklu faktörler söz konusudur. Süperfisial punktant keratitisin spesifik bir sağaltımı olmamasına karşın, öncelikle hastalığın nedeni biliniyor ise ortadan kaldırılması ardından lokal antibiyotik, kortikosteroid, hiperozmotik ajanlar ve siklosporin uygulamaları ile rezolüsyona yönelik sağaltım girişimleri düşünülebilir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).



Şekil 2.42. Minyatür Dachshund ırkı bir köpekte süperfisyal punktant keratitisin görünümü (Gelatt ve Plummer, 2017).

Mikotik keratitiser

Mantar etkenlerinin neden olduğu kornea yangıları, kedi ve köpeklerde çok yaygın değildir. Buna rağmen *Candida albicans* ve *Aspergillus* türleri en çok izole edilenlerdir. *Alternaria*, *Acremonium*, *Cephalosporium*, *Curvularia*, *Pseudallescheria* ve *Scedosporium* köpeklerde mikotik keratitiserde izole edilen diğer türlerdir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013; Gilger, 2014)

Mikotik keratitiserde klinik görünüm; ülseratif ya da nonülseratif olabilir. *Candida*'ya bağlı lezyonlarda nemli, sarı beyaz ya da gri beyaz plaklar ya da ülserleşmiş lezyonlar gözlenir. *Aspergillus* türlerinde ise genellikle ülseratif lezyon vardır ve aşırı stromal yangıyla erime söz konusudur (Şekil 2.43). Anamnezde belirtilen uzun süreli antibiyotik ve kortikosteroid kullanma bilgisi ve tipik görüntüler tanı koymada yardımcıdır. Sitolojik muayene, mikrobiyal fungal kültür ve keratektomi yapılan parçaların histopatolojik görüntüsü tanıyı kesinleştirmek için yapılabilecek girişimlerdir (Ledbetter ve Gilger, 2013; Gilger, 2008). Bunun yanında alınan kornea örneklerinde mantar DNA'sını hızlı bir şekilde tanımlamak için geliştirilmiş PCR tabanlı diagnostik mantar testleride bulunur (Hurst ve ark., 2001; Howard ve ark., 2009).



Şekil 2.43. Bir köpekte ülser ve iridosiklitis meydana getiren mikotik keratitisin görünümü (Gelatt ve Plummer, 2017).

Mikotik keratitisin tedavisinde kullanılacak antifungal ilaçlar arasında; polienler (natamisin, nistatin, amfoterisin B), imidazoller (mikonazol, ketokonazol), triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol) ve florlu pirimidinler (5-florositozin) bulunur (Ledbetter ve Gilger, 2013). Bunlar arasında mikonazol, filamentöz mantarlara, maya ve gram pozitif bakterilere karşı geniş aktiviteye sahip olup; mükemmel kornea penetrasyonuna sahiptir ve kornea iyileşmesini geciktirmez veya korneal epitel rejenerasyonu sırasında patolojik değişikliklere neden olmaz (Head ve ark., 1984; O'Day ve ark., 1988). Vorikonazol (% 1) ise korneaya iyi nüfuz etmesi düşük toksisiteye sahip olması ve aspergillus ve fusarium'a karşı oldukça iyi etkili olası öne çıkmaktadır (Clode ve ark., 2006; Ghannoum ve ark., 2002; Grundon ve ark., 2010).

Mikotik keratitisin tedavisinde uygulanacak antifungal ilaçlar, konjunktival kese içine ilk 2-3 gün boyunca 1-2 saat aralıklarla damlatılır. İlaç uygulama sıklığı tedavinin 5. gününe kadar 8 kereye, 10. gününe kadar 6 kereye düşürülür. Onuncu günden sonra günde 4 kere uygulanır. Toplam tedavi süresi 14-21 gün veya keratitis iyileşinceye kadardır (Ledbetter ve Gilger, 2013).

Kedilerin Eosinofilik Keratitisi

Eosinofilik keratitisi yalnızca kedilerde gelişen proliferatif, progresif yüzeysel bir keratitisi çeşidi olup, akut aşamada lezyon içerisine eosinofil ve mast hücreleri invaze olduğu için bu adı almıştır. Bunun yanında proliferatif keratokonjunktivitis terimi de hastalığı tanımlamak için kullanılabilir (Şaroğlu, 2013).

Eosinofilik keratitiste hastalığın gelişim nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte, hastanın immun sistemi ve feline herpesvirüs 1 enfeksiyonu ile bağlantılı olabileceği üzerinde durulmaktadır. Hastalığın klinik görünümünde, genellikle unilateral gelişim gösterirken bir süre sonra her iki gözü de etkileyebilen özel bir kornea yangısı söz konusudur. Korneanın üst temporal ya da alt nazal limbusa yakın alanlarında, pembe-beyaz granülatöz proliferasyon dokusu dikkati çeker. Lezyonlar damarlıdır ve düzensiz şekillerde olup ilerleyici özelliktedir ve bazı olgularda tüm korneaya yayılabilir. Hastalık kronikleştikçe lezyonun üzeri peynirimsi beyaz bir hâl alır (Şekil 2.44) (Şaroğlu, 2013).



Şekil 2.44. Dört yaşındaki bir kedide eozinofilik keratitisi görünümü (Gelatt ve Plummer, 2017).

Hastalıktan etkilenen kedilerde özellikle lezyon korneaya yayıldığında fotofobi ve blefarospazm dikkati çeker. Bazı hastalarda gözyaşı miktarı azalmıştır. Lezyona yakın alanlardaki bulbar konjunktiva, yangılıdır ve konjunktivada proliferatif granülasyon dokusu gelişebilir. Bazı hastalarda üçüncü göz kapağı da yangılanır ancak eozinofilik kompleksin tipik dermatolojik lezyonları yoktur (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Hastaların lezyonlu alanlarından alınan biyopsi örneklerinde nötrofil, plazma hücresi, eosinofil, mast hücresi ve histiyosit infiltrasyonu gözlenir. Eosinofil ve nötrofiller en baskın hücre tipidir. Bazı hastaların kanlarında eosinofil belirgin olsa da her hastada belirlenen patognomonik bulgu değildir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Kedilerin eozinofilik keratitisi, genellikle topikal % 0.1 deksametazon veya % 1 prednizolon asetat ile tedaviye iyi şekilde yanıt verir. Bu ilaçlarla hastalığın tedavisinde, hastalığın şiddetine bağlı olarak günde üç ila dört kez olacak şekilde başlanarak hastalığı kontrol altında tutmak için lezyonun durumu devamlı kontrol edilmelidir. Tedavi süresince ilaç uygulama sıklığı kademeli olarak azaltılmalı ve etkili olan en az kullanım dozu belirlenmelidir (Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.5.3.2. Ülseratif Keratitis

Kedi ve köpeklerde en sık karşılaşılan göz hastalıklarından birisi ülseratif keratitis veya bir başka ifade ile “korneanın ülserleşmesi”dir. Korneanın epitel katında meydana gelen hasar sonucu stromanın açıkta kalması kornea ülseri olarak tanımlanır. Kornea ülseri; klinik olarak lakrimasyon, blefarospazm, fotofobi, konjunktival hiperemi, korneal ödem ve bazen de miyozis ve aköz bulanıklık gibi belirtilerle seyreder. Topikal olarak uygulanan fluorescein boyasının kornea stroması tarafından tutuluyor olması tanı için yeterlidir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Komplike olmamış yüzeysel kornea ülserleri, genellikle minimum skar oluşumu ile hızlı bir iyileşme gösterir. Komplike olmuş enfekte derin kornea ülserleri; çoğunlukla ya görüş kaybına yol açan kornea skarı ile ya da kornea perforasyonu

şekillenen olgularda anterior şinesi ile neticelenirken şiddetli seyreden ülseratif keratitis olguları ise endoftalmitis, glaukom veya pitizis bulbi gibi komplikasyonlar nedeniyle göz kayıpları ile sonuçlanabilir (Şaroğlu, 2013).

Kornea ülserleri; ülserin derinliğine (yüzeysel, derin stromal ve descement fıtığı şekillenmiş) ve altında yatan nedene göre (bakteriyel, fungal, travmatik, immun kökenli veya tembel gibi) sınıflandırılır. Türü ne olursa olsun tüm kornea ülserlerinde tedavide ilk yapılması gereken uygulama, altta yatan nedeni araştırılarak ortadan kaldırılmasıdır. Kornea ülserlerine yol açan neden bir göz kapağı bozukluğu (örneğin lagofthalmi, distişiyazis, ektopik kirpik veya neoplazi) olabileceği gibi; yabancı cismin yineleyen travması veya keratokonjunktivitis sikka da olabilir. Kronik enfekte olmuş ve ilerleyici seyreden kornea ülserlerinde, mutlaka örnek alınarak aerobik bakteriyel ve fungal kültür ile antibiyotik duyarlılık testleri yapılmalıdır. Böyle olgularda kornea kazıntılarında sitolojik muayene yapılmasında da fayda vardır. Bu testlerden elde edilecek sonuçlar, medikal veya cerrahi tedavide spesifik antimikrobiyel ajanların kullanılmasına rehberlik eder (Şaroğlu, 2013).

Nüks Edici Kornea Erozyonu

Nüks edici kornea erozyonu; tembel epiteliyal kornea erozyonu, inatçı kornea ülseri, yavaş iyileşen ülser, Boxer ülseri ya da kemirici ülser gibi adlarla da anılır ve yavaş iyileşme eğiliminde olup nüks etme oranı yüksek olan ülserlerdir (Şaroğlu, 2013). Hastalığın, primer korneal epiteliyal ya da stromal distrofi şeklinde geliştiği düşünülmektedir. Hastalık ilk olarak Boxer'larda tanımlanmıştır. Tembel epiteliyal erozyon, çoğunlukla köpeklerde görülmekle birlikte, kedilerde de oluşabilir. Boxer, Corgi, Poddle ve Samoyed ırkı köpekler hastalıktan daha çok etkilenirler. Kedilerde ise brahiosefalik (Pers, Himalayan) ırklar hastalığa daha yatkındır. Nüks edici kornea erozyonunda ülserler genellikle tek taraflı ortaya çıkarken bazen bilateral oluşur, ancak ikinci göz genellikle daha sonraki bir dönemde etkilenir. Hastalık, olguların yaklaşık % 50'sinde aynı göz ya da karşıt gözde tekrar belirir. Genellikle orta ve ileri yaşlı hayvanlarda gözlenir. Boxer'larda görülme yaşı ortalama altıdır ve çoğunlukla sağ gözün etkilendiği belirtilmektedir. Cinsiyet ayrımı yoktur. Son yıllarda, korneal epiteliyal kök hücrelerin limbusta bulunması nedeniyle problemin bazal hücrelerden

çok limbusta olabileceği ifade edilmektedir. Kedilerde görülen nüks edici kornea erozyonu, sentral ya da parasentral olarak gelişir. Kedilerde görülme yaşı 7.7'dir ve cinsiyet ayrımı göstermemektedir. Etkilenen kedilerin % 72'sinde solunum yolları enfeksiyonu ve nüks eden bir konjunktivitis bulunduğu bilinmektedir. Birçok olguda felin herpes virüs ile birlikte görülebileceği ifade edilmektedir (Şaroğlu, 2013).

Nüks edici kornea erozyonunda lezyonlar, epiteliumun bazal membrana yapışmasında meydana gelen bir değişim ya da basit bir travmaya bağlı şekillenir. Asıl sorun, korneal epiteliumun, kornea stromasına yapışmasındaki bir anormalliktir. Bu durum, yapışmada önemli bir role sahip olan hemidesmozomların azalması sonucu ortaya çıkar. Anteriyör stromal tabakalar çoğalır ve yapıları değişir. Böylelikle göz, erozyonlara yatkın hale gelir (Şaroğlu, 2013). Etkilenen bölgeler genellikle 3-4 mm çapında, çevresi pürüzlü olup yoğun bir ağrıya neden olur ve fluorescein ile boyanır. Epitelium, bazal laminaya bağlanamadığı için kıvrımlı ve lezyonun kenarında birikmiş bir görüntü oluşturur. Hastalık ödem ile görülebileceği gibi ödem olmaksızın ortaya çıkabilir. Şiddetli kornea ödemi bulunmayan erozyonlar, derin dokulara ilerleme eğimi az olan, epitelial ülserlerdir ve korneanın yüzeyine yayılırlar. Vaskülarizasyon stimüle edilinceye kadar aylar geçebilir ve ülserler, granülasyon dokusu oluşumuyla iyileşir. Bu hastalık yüzlek epitelial erozyon ve gevşek epitelial sınırlar en belirgin klinik bulgulardır. Enfeksiyon ve yangı belirtileri genellikle gözlenmez. Ülser, bir kenarından iyileşirken diğer kenarından genişleyerek kornea çevresince yayılır (Şaroğlu, 2013).

Nüks edici kornea erozyonunda tanı; eşgal, anamnez ve tipik oftalmolojik muayene neticesinde konulur. Hastaların birçoğunda akut başlayan lakrimasyonla birlikte oküler ağrı, blefarospazm ve fotofobi belirtileri vardır. Hastalıkta ağrının şiddeti değişkenlik göstermekte birlikte kronik olgularda azalır. Travma şikâyeti olmaksızın, ülser kendiliğinden meydana gelir. Klinik bulgular tipik olup ülser yüzeyseldir, stroma genellikle normal gözlenmekte ancak ülser alanının kenarlarında stromadan ayrılmış yapışamayan epitelium gözlenebilir. Lokal fluorescein uygulaması ülser alanının belirlenmesinde kolay uygulanan bir yöntemdir (Şaroğlu, 2013).

Feline Kornea Nekrozu (FKN)

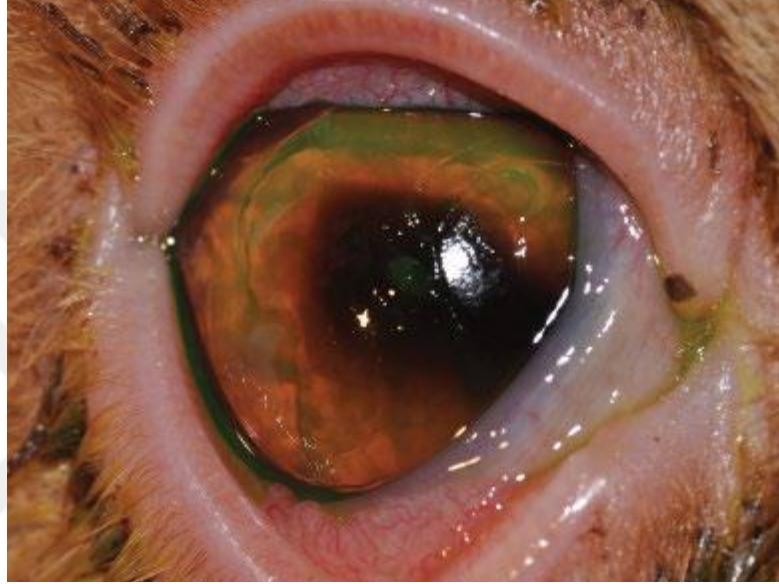
Feline kornea nekrozu, kedilere özgü bir kornea hastalığı olup ilk kez 1965 yılında tanımlanmasının ardından kornea mumifikasyonu, izole siyah lezyon, keratitis nigrum, korneanın fokal dejenerasyonu, kornea sekesterizasyonu olarak da isimlendirilir. Pers, Himalayan, Burma, Siyam ırkı kediler bu hastalığa yatkın olmakla birlikte diğer ırklarda ve melez kedilerde de zaman zaman gözlenebilir. Adı geçen ırkların hastalığa olan yatkınlığı, direkt genetik kökenlerden değil brahisefalik olan kafatası yapılarından kaynaklanmaktadır. FKN, neonatal dönem dışında kedilerin tüm yaşam evrelerinde gözlenebilir. Bildirilmiş bir cinsiyet predispozisyonu yoktur (Şaroğlu, 2013).

Feline kornea nekrozunun oluşumunda; felin herpes virüs 1 enfeksiyonu ve korneada kronik irritasyona yol açan durumlar (median alt göz kapağı entropiumu, iyileşmeyen kornea ülserleri, trişiyazis gibi) etkili olabilmektedir. Nüks edici kornea erozyonu olan kedilerde, iyileşme sürecindeki lezyonun kornea nekrozuna dönüşebildiği düşünülmektedir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Pers ve Himalaya kedilerine uygulanan 28 keratektomi işlemi sonrası alınan örneklerde PCR ile kornea sekanslarının analizi kullanılarak yapılan bir çalışmada, % 18 FHV-1 DNA varlığı tespit edilirken klinik olarak normal kontrol grubunda ise % 46 oranında pozitiflik elde edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, FHV-1'in FKS için birçok Pers ve Himalaya kedisinde tetikleyici bir faktör olmadığını göstermektedir (Stiles ve ark., 1997). Bu bulguyu destekleyen bir başka çalışmada ise (Nasisse ve ark., 1998) FKS ile kısa kulaklı evcil kedilerde PCR ile Pers veya Himalaya kedilerinden önemli ölçüde daha yüksek FHV-1 DNA saptanmıştır.

Feline kornea nekrozunda lezyon, genellikle sentral ya da parasentral korneada epiteliyum ve anteriyör stromayı etkisi altına alacak şekilde gelişir. Nekroze alanda dikkati çeken siyah, koyu kahverengi görüntü, dejeneratif stromanın gözyaşı içerisindeki epinefrini absorbe etmesinden kaynaklanmaktadır. Bu bölgenin çevresinde dairesel bir epiteliyal kayıp alanı olabilir. Yüzeysel damarlaşma ve çevresindeki ödemin şiddeti, yangının derecesine bağlı olarak değişebilir. Diğer klinik

bulgular; kahverengi oküler akıntı, üçüncü gözkapağı protrüzyonu, blefarospazm ve fotofobidir. FKN genellikle unilateraldir, ancak ileri dönmelerde diğer gözdede gelişebilir. Eğer hastalık sağaltılmaz ise kronik oküler ağrı, görüş alanında daralma, gözün enfeksiyonu ve kornea perforasyonu olası risklerdir. Hastalığın tipik klinik görünümü sayesinde tanısı kolay olmasına karşın ilk bakıda iris stafilomu ile karışabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (Şekil 2.45) (Şaroğlu, 2013).



Şekil 2.45. Melez yavru bir kedide feline korneal nekrozun görünümü (Gelatt ve Plummer, 2017).

Stromal Kornea Ülserleri

Korneanın stromal ülserleri, yüzeysel ya da derin olabilir. Ülserin derinliğini; lezyonun nedeni, geçen süre, bölgede yerleşen mikroorganizma tipi ve aktiviteleri, uygulanan sağaltımda yapılan hatalar ve hastanın kendi kendini travmatize etmesi gibi nedenler etkiler (Şaroğlu, 2013).

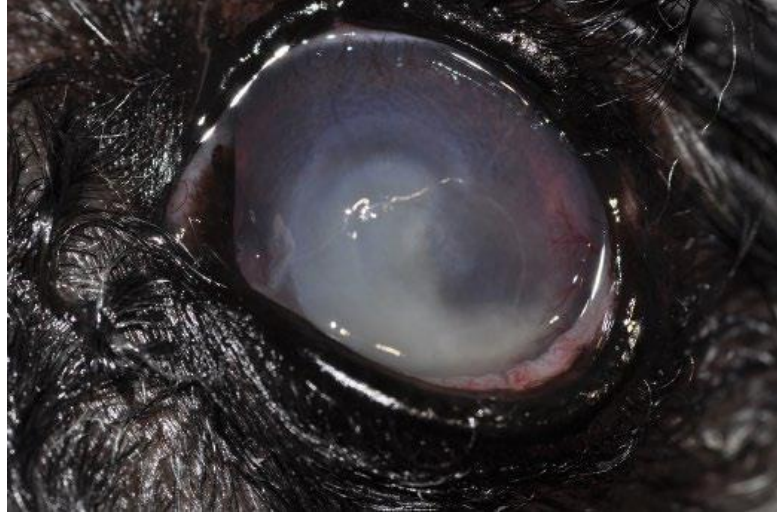
Kornea ülserinin başlıca nedeni, mekanik ve travmatik etkiler olup künt ve sivri travmatik cisim yaralanmaları (pisi pisi otu, kedi tırnağı gibi), korneada stromal ülser oluşumuna neden olabilir. Entropium, ektropium, göz kapağı koloboması, göz kapağı aplazisi, ektopik silia, tristişyazis ve distişiyazis gibi göz kapağının yapısal hastalık ve

anomalileri korneada stromal ülser oluşumuna neden olan başlıca etkilere dir. Oküler yüzeyde gelişen yangı ve yaralanmalarda, hastanın kendini kaşıyarak ya da halı ile mobilyalara sürterek kornea ülserine neden olması da mümkündür (Şaroğlu, 2013).

Primer ya da sekonder bakteriyel enfeksiyonlar (*Pseudomonas*, Beta hemolitik streptokok, *Staphylococcus aureus* gibi) ve üst solunum yollarına yerleşim gösteren primer viral hastalıklar da (Canine distemper, Feline herpesvirüs 1 gibi) kornea stromasında ülser oluşumuna yol açabilir. Kuru göz sendromunda, kornea metabolizması bozulur ve sürekli irritasyona maruz kalır. Başlangıçta gelişen yangısal reaksiyon, uzun dönemde epitelyal kayba ve sekonder enfeksiyonunda etkisi ile ülseratif değişimlere neden olur (Şaroğlu, 2013).

Korneada gelişen ülseratif yangının ilk dikkat çeken bulguları blefarospazm ve fotofobidir. Korneada gelişen yüzeysel lezyonlar daha ağırlı olduğu için derin ülserlerde bu belirtiler azalır. Epifora, az ya da çok tüm hastalarda gözlenirken akıntının karakteri ilk 1-2 gün seröz iken kısa sürede mukopurulent karaktere dönüşür. (Şaroğlu, 2013).

Pek çok stromal ülserde direk inspeksiyonla bile ülseratif lezyon görülebilirken, eğer ülser yüzeysel ise ve fazla geniş değilse, karartılmış bir odada lokal ışık kaynağı ile muayeneyi gerçekleştirmekte yarar vardır. Çoğu olguda maddi kayıplı, düzensiz şekillerde, küçük ya da geniş, yüzeysel ya da derin lezyonu görebilmek mümkündür. Oftalmoskople muayenenin ardından hastaya mutlaka fluorescein boya testi uygulanmalıdır. Bu sayede hem yanılıya düşölmesi engellenmiş, hem de epitelyal kayıp alanı kesin biçimde belirlenmiş olur (Şekil 2.46) (Şaroğlu, 2013).



Şekil 2.46. Bir köpekte stromal kornea ülserinin görünümü (Gelatt ve Plummer, 2017).

Fluorescein boyamanın ardından, serum fizyolojik ile boya artıkları uzaklaştırılır. Karanlık ortamda lokal bir ışık kaynağı ile yapılan önden ve yandan aydınlatma ile lezyonun şekli, genişliği ve derinliği muayene edilir. Eğer boyanan lezyonlu alanın ortasında boya almayan bir bölge varsa, bu durum lezyonun Descement membrana kadar ilerlediğinin bir göstergesidir. Çünkü Descement membranı fluorescein ile boyanmaz ve bu durum oldukça önemlidir. İntraoküler basıncın etkisi ve lezyonlu alandaki doku kaybı nedeniyle, Descement membranı dışarı doğru bombaj yapabilir (descement fitiği). Elastik fibrillerden zengin olduğu için esneme yeteneği olan Descement membranı, bazen korneanın dış seviyesine kadar bombaj yapabilir, hatta kornea seviyesini aşabilir. Descement membranı, korneanın perforasyonları için son bariyerdir ve descement fitiği belirlendiyse hasta perforasyon riskine karşı korunmaya alınmalıdır. Muayene sırasındaki manüplasyonlar sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar ve derin korneal ülserasyonda (yani kornea lezyonunun derinliği kornea kalınlığının% 50'si veya daha fazlası olduğunda) acil cerrahi müdahale gereklidir (Şaroğlu, 2013; Ledbetter ve Gilger, 2013).

Genellikle hastalar, ülser gelişiminden birkaç gün sonra hekime getirildiği için korneada vaskülarizasyon, ödem ve yangısal infiltrasyon gözlenir. Buna bağlı olarak ülserin etrafında bulanık bir alan izlenir. Derin ülserlerde damarlar siliyer alandan,

yüzeysel olanlarda ise konjunktivadan köken alır. Bazı hastalarda çepe çevre (360 derece) limbal alandan korneaya damar girişi mevcuttur. Damarların uzunluğu aradan geçen süre ile ilgili ipucu verebilir. Çünkü korneaya giren damarların günde 1 mm ilerleyebildiği bilinmektedir (Şaroğlu, 2013).

Kornea ülserleri bazı hastalarda korneanın tüm katlarının perforasyonu ile sonuçlanabilir. Bu durumda humor aköz perforasyon alanından dışarı akar ve irisi perforasyon alanına doğru ilerleyip deliği tıkayarak korneaya gevşek olarak yapışabilir. Bazı hastalarda ise iris kornea seviyesini aşıp dışarı çıkararkı bu klinik görünüm, iris stafilomu olarak adlandırılır. Böyle bir durumda, ülserli alanın ortasından kahverengi, bazen kanlı ve kırmızı, kronik olaylarda siyah bir dokunun lezyonun ortasından çıktığı görülür. Bu durumun anlaşılması karşıdan yapılan aydınlatmalarda bazen güçlük yaratmaktadır. Bu hastaların korneası karanlık ortamda yandan aydınlatılarak muayene edilmelidir (Şaroğlu, 2013).

Tüm kornea ülserlerinin sağaltımında ilk yapılması gereken, ülser nedeninin bulunarak ortadan kaldırılmasıdır. Bu yönüyle gözkapağı anomalileri, yabancı cisimler, tekrarlayan travma ve keratokonjunktivitis sikka gibi nedenler varsa düzeltilmelidir. Kronik enfekte ve progresif özellikte kornea ülserlerinde, aerobik bakteriyel ve fungal kültür ile duyarlılık testleri yapılmasında yarar vardır. Bu kültür sonuçları operasyon sonrasında ya da tedavi boyunca, spesifik antibiyotik kullanımını olanaklı kılar (Şaroğlu, 2013).

Ülser belirlendikten sonra hastaya Elizabeth yakalığı takılması ihmal edilmemelidir. Kornea ülserinin medikal sağaltımında günlük olarak, oküler yüzey serum fizyolojik ile yıkanarak akıntılar ve yangısal ürünler uzaklaştırılır. Bu sayede mikrobiyel popülasyon da azaltılmış olur (Şaroğlu, 2013).

Ülser ister derin olsun ister yüzeysel, primer ya da sekonder bakteriyel mikroorganizmalarla mücadele son derece büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla geniş spektrumlu antibiyotikler sıklıkla oküler yüzeye uygulanmalıdır. Korneanın oksijenizasyonunu engellemek için damla şeklinde ilaçlar kullanılmalıdır. Günde 3-4 uygulama genellikle yetersiz kalır. Bunun için ilk 2-3 gün 2 saatte bir başlanan

antibiyotikli damlalar daha sonra günde 5-6 kez 2-3 damla şeklinde damlatılır. Lokal damlaların yanı sıra subkonjunktival antibiyotik enjeksiyonu da mümkündür ve yararlıdır. Korneanın vaskülarize olduğu, şiddetli konjunktival yangının da eşlik ettiği olgularda, birkaç gün sistemik antibiyotiklerde uygulanabilir. Eğer mevcut antibiyotikli damlalar enfeksiyonun kontrolünde yetersiz kalırsa, fortifiye edilmiş antibiyotikler kullanılabilir. Bu kavram enjeksiyonluk formülasyonlarda piyasaya sürülen antibiyotiklerin, belirgin konsantrasyonlarda seyreltilerek göze lokal olarak damlatılmasıdır (Şaroğlu, 2013).

Kornea stromasını büyük oranda kollajen oluşturduğu için, bu dokuyu sürekli yıkımlama eğiliminde olan kollajenaz enziminin inhibisyonu, ülser sağaltımının temel noktalarından birini oluşturur. Bu amaçla EDTA, asetilsistein, tetrasiklinler, otojen serum uygulamaları yaygın olarak kullanılmaktadır. Yanı sıra polisülfat glikozaminoglikan, epidermal geliştirici faktör gibi uygulamalar inatçı ülserlerin sağaltımında yararlı olabilir (Şaroğlu, 2013).

Korneada çapı 2 mm'yi aşmayan küçük perforasyonlarda, derin kornea ülseri, descement fitiği ve inatçı kornea ülserlerinde izobütil siyanoakrilat gibi kornea dokusu yapıştırıcılarının tedavi amacıyla kullanılması mümkündür. Yüzeysel keratektomi veya konjunktiva yaması endikasyonu bulunan, ancak genel durumu genel anestezi için elverişli olmayan köpeklerde doku yapıştırıcıları uygulanabilir. Yapıştırıcının daha hassas olarak uygulanabilmesi için (eğer önceden genel anestezi uygulanmamış ise) topikal anestezi eşliğinde yapılmasında yarar vardır. Yine gerekli ise uygulama öncesinde ülser debridmanı da yapılmalıdır. Yapıştırıcıyı yüzeye tatbik etmeden önce ucu pamuklu çubuk, selülozik gazlı bez veya saç kurutma makinesi gibi ılık hava üfleyen bir teçhizat yardımıyla bölge iyice kurulanır. İnce bir iğneden (27-30 numara) yararlanarak yapıştırıcı ilgili yüzeye ince bir tabaka halinde püskürtülür ve siyanoakrilat polimerize oluncaya (sertleşinceye) kadar (yaklaşık 15-60 saniye) göz kırpmaya hareketlerine izin verilmez uygulama sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli husus, yapıştırıcının mümkün olduğunca az kullanılmasıdır. Kornea perforasyonları ile descement fitiği vakalarında, olası oküler toksisite nedeniyle kornea yapıştırıcılarının kullanılması genellikle tavsiye edilmez (Ledbetter ve Gilger, 2013)

2.6.Kornea Hastalıklarında Korneada Gelişen Reaksiyonlar

2.6.1. Ödem

Endoteliyum, enerjiye ihtiyaç duyan Na^+/K^+ taşıma pompalarını kullanarak fiziksel bir bariyer gibi korneanın hidrasyon dengesini sağlar. Endoteliyumun bariyer fonksiyonu, zonula okludens olarak bilinen sıkı hücresel bağlantıları sayesinde. Kornea ödemi yani korneanın aşırı hidrasyonu, sıvının epitel veya stroma tarafından emilmesinden kaynaklanabilir. Korneanın şeffaflığı, hem korneanın fiziksel yapısına hem de aşırı hidrasyonu önleyen korneal hidrasyon mekanizmasına bağlıdır. Kornea ödeminin önündeki en büyük engel, endotel ve epitel katmanlarıdır. Endotelial hücrelerdeki değişiklikler sonucunda kornea, humor aközünü emerek korneanın ödemeine neden olur. Genel olarak kornea ödemi; artmış kalınlık, artan ışık saçılması ve şeffaflığın azalmasıyla sonuçlanan korneanın sıvı içeriğindeki artış olarak kabul edilir. Kornea ödemi, stromal glikozaminoglikanların kaybını ve su alımını içerir. Kornea ödemi; endotelial distrofi, yaşa bağlı dejenerasyon, kalıcı pupiller membranla ilişkili endotel hasarı, mekanik travma, toksik reaksiyonlar, anteriyör üveitis, endotelitis, glaukom, korneal vaskülarizasyon ve korneal ülserasyon gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Göz içi yangılarda, endotel geçirgenliğinde bir artış ve Na^+/K^+ - ATPase pompa aktivitesinde bir azalma meydana gelir ve bunun neticesinde kornea ödemi oluşur. Anteriyör lens luksasyonu, travmatik olarak endotel hasarı oluşturarak korneal ödem oluşumuna sebebiyet verebilir. Endotel travması ayrıca fakoemülsifikasyon, intrakapsüler lens ekstraksiyonu ve göz içi lens uygulamaları gibi göz içine uygulanan cerrahi girişimlerden de kaynaklanabilir (Gilger, 2008).

Kornea epitel ve endotelinin su düzenleyici fonksiyonunun bozulması sonucu meydana gelen ödeme bağlı olarak, kollajen lamellalar birbirinden uzaklaşır. Muayene sırasında kornea mavimsi beyaz renkte görülür (Şekil 2.47). Ödem, lokalize bölgeler tarzında ya da bir lezyonun çevresinde görülebilirken endotelial disfonksiyonlarda tüm kornea yüzeyinde de olabilir (Şaroğlu, 2013).



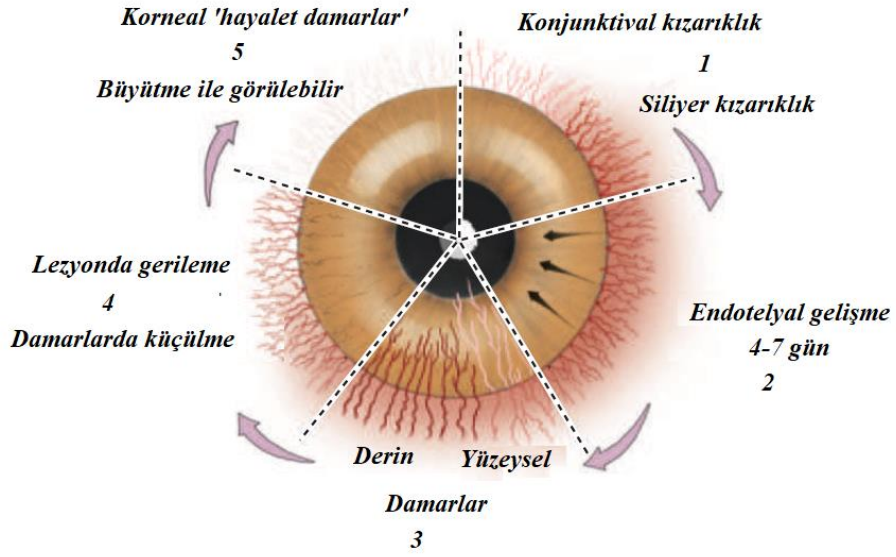
Şekil 2.47. Afgan tazısında canine adenovirüs tip 1 aşısı sonrası diffuz korneal ödemin görünümü (Ledbetter ve Gilger, 2014).

2.6.2. Vaskülarizasyon

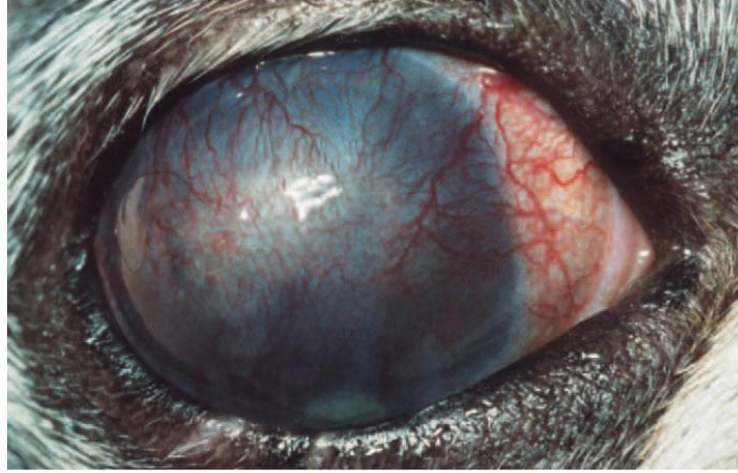
Sağlıklı kornea avasküler bir dokudur. Korneanın avasküler olarak kalması, anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörlerin bir dengesi ile sağlanır. Bu denge bozulduğunda ve kornea stromasını etkileyen çeşitli patolojik etkiler sonrası stromal iyileşme için vaskülarizasyon oluşur ve bu durum korneanın yapısında bozulma, opaklaşma, pigmentasyon artışı ve kornea saydamlığı ve görmede azalma ile sonuçlanır. Bu yüzden korneadaki iyileşme süresince oluşan vaskülarizasyonun, epitelizeasyon tamamlandıktan sonra yangı gidericiler (kortikosteroidler ya da non-streoid antienflamatuar ilaçlar) ile kontrol altına alınması önemlidir (Şaroğlu, 2013).

Vaskülarizasyonu uyaran faktörler arasında spesifik immün kökenli yangı, prostaglandin gibi kimyasal mediatörler, korneanın oksijen yoğunluğundaki değişiklikler, tümör faktörleri ve korneanın fiziksel bozuklukları sayılabilir. Kornea ödemi de doku yoğunluğunu azaltarak vaskülarizasyona neden olabilir. Ancak ödemin, tek başına vaskülarizasyon için yeterli uyarım yapmadığı düşünülmektedir. Buna gerekçe olarak, kornea ödeminin çoğu hastada vaskülarizasyon olmaksızın gelişmesi gösterilebilir (Şaroğlu, 2013).

Korneada çeşitli pataolojik nedenlerle ortayaçıkan kan damarları, yüzeysel ya da derin yerleşim gösterebilir. Yüzeysel damarlar, komşu konjunktival damarlardan köken alır ve stromal damarlara göre tipik olarak daha uzun, dallanmış ve kırmızı görünümündedir. Korneanın yüzeysel damarları, stromanın 1/3'ünde gözlenir ve limbustaki konjunktival sirkülasyonun devamı şeklindedir. Korneanın derin damarları ise anteryör siliyer damarlardan köken alır ve genellikle daha kısa, daha az dallanmış ve daha koyu kırmızıdır (Şekil 2.48). Komplike olmuş stroma lezyonlarında, özellikle korneadaki uyarımın devam ettiği olgularda, damarlar kollapsa uğramadığı gibi korneada damarlaşma artabilir ve granülasyon dokusu şekillenebilir (Şekil 2.49) (Şaroğlu, 2013).



Şekil 2.48. Korneal vaskülarizasyonun kronolojik aşamalarının şematize görünümü (Maggs, 2008).



Şekil 2.49. Keratokonjunktivitis sikka bulunan bir köpekte süperfisyal korneal vaskülarizasyonun görünümü (Maggs, 2008).

2.6.3. Nedbe Dokusu Oluşumu

Kornea stromasının hasara uğraması sonrası onarım faaliyeti ile oluşan nedbe; keratositler, fibroblast ve makrofajların yardımı ile gerçekleştirilir. Onarım sırasında bu hücreler tarafından üretilen kollajen fibriller, düzensiz yerleşimlidir ve bu nedenle ışığı geçirmez. Bu aşamada nedbe dokusu, yangının baskılanmasıyla büyük oranda geriletebilir, ancak asla tam olarak ortadan kaldırılamaz. Nedbe dokusunun ortadan kaldırılması genç hayvanlar ile kedilerde daha kolaydır. Köpeklerde ise, nedbe bölgesinde pigmentasyon gelişme ihtimali kedilere göre daha yüksektir. Hatta kimi zaman lipid birikimi de dikkat çekebilir. Lezyonun derinliği arttıkça, nedbenin daha koyu ve kalıcı oluşunun yanı sıra, saydamlığın geri dönüşü de o denli güçtür (Şaroğlu, 2013).

Korneanın fibröz proliferasyonu nedeniyle gelişen nedbenin, klinik olarak kornea ödeminden ayrılması gerekir. Nedbe dokusunda kornea kalınlığı normal ya da azalmıştır. Bununla birlikte kornea ödeminde kornea kalınlığı da artar. Korneadaki nedbe dokusunun görünümü, yeni proliferen olan keratositler ve biriken kollajenlerden dolayı, korneal ödem görünümüne göre daha yoğundur. Nedbe dokusu, korneanın yara iyileşmesinde beklenen bir sonuç olup aşırı şekillendiğinde göz fonksiyonu için zararlıdır (Şaroğlu, 2013).

2.6.4. Pigmentasyon

Pigmentasyon, orta ya da şiddetli kornea yangılarında epitelyum, stroma ve endotelyumda meydana gelen nonspesifik bir yanıttır. Epitelyum pigmenti, konjunktiva hücreleri gibi aynı kökten kaynaklanan bazal hücre katında gelişir. Stroma pigmenti ise sadece limbustaki melanositlerin göçü ile şekillenebileceği gibi vaskülarizasyonun yardımı ile de gelişebilir. Endotelde pigment birikimi ise uvea kistlerinden kaynaklanabilir (Şekil 2.50) (Gilger, 2008).

Epitelyum pigmentasyonu, genellikle sürekli uyarı, irritasyon, kuruma gibi kronik kornea lezyonları sonucu meydana gelir. Bu gibi olaylarda, çoğunlukla uyarının ortadan kaldırılması ile pigmentasyon durdurulur. Özellikle köpeklerde şiddetli kornea yangısı ve vaskülarizasyon, büyük bir stromal pigmentasyona yol açar (Şekil 2.51) (Şaroğlu, 2013; Gilger, 2008; Gelatt ve Plummer, 2017).



Şekil 2.50. Uveal kistlerden kaynaklanan korneanın endotel yüzeyinde pigmentasyonun görünümü (Ledbetter ve Gilger, 2014).



Şekil 2.51. Pug ırkı bir köpekte süperfisial korneal pigmentasyonun görünümü (Ledbetter ve Gilger, 2014).

2.6.5. Hücresel İnfiltrasyon

Korneada meydana gelen yangı süresince lökositlerin korneaya ulaşımı, gözyaşı tabakası aracılığı ile olabileceği gibi limbal ya da yeni şekillenen korneal damarlardan veya humor aköz yoluyla da gerçekleşebilir. Komplike olmuş bakteriyel ülserasyonda ve nonülseratif stromal nekrozda, nötrofilik infiltrasyon şekillenir. Nötrofillerin aşırı miktarda olması, korneaya sarımsı beyaz bir görüntü verebilir ve bu olgu *pseudomonas aeruginosa* nedeniyle olan enfeksiyonlar sırasında sıklıkla gözlenebilir. Bazı steril yangısal olgularda diğer hücre tipleri daha sık gözlenir. Yangı hücreleri; lenfokinler, dejeneratif enzimler ve serbest oksijen radikalleri gibi kemotaktik maddeler salgılayarak, kendileri gibi diğer yangı hücrelerini bölgeye davet eder (Şaroğlu, 2013).

2.6.6. Dejenerasyon

Kornea dejenerasyonu kavramı, lipit ya da kalsiyum veya her ikisinin beraber birikimini tanımlar. Kornea epiteliyumu ya da stroması daha önce şekillenen kornea ülseri, uveitis ya da phitizis bulbi gibi bir hastalık nedeniyle dejenere olabilir

2.7. Korneal Yara İyileşmesi

Korneada yüzeysel ya da derin birbirinden farklı birçok lezyonların görülebilir. Bunlar arasında en yaygını, kornea ülseri olup bunun dışında travmatik kornea perforasyonu, kornea laserasyonu ve cerrahi ensizyon sayılabilir. Kornea hasarlarında iyileşme; epiteliyal, stromal ve endoteliyal olmak üzere üç farklı kategoride incelenir (Şaroğlu, 2013).

2.7.1. Epiteliyal İyileşme

Kornea epiteliyumu, yüksek bir rejeneratif kapasiteye sahiptir. Hasardan kısa bir süre sonra lezyonun etrafındaki sağlam hücreler, etkilenmiş bölgeye doğru hareket ederek kornea lezyonunun 4-7 gün ya da daha kısa bir sürede kapanmasını sağlarlar. Hücreler defekti kapattığı zaman mitoz bölünme şekillenerek çok katlı epitel doku tamamlanmış olur. Bu aşamada polimorf nükleer lökositler gözyaşı tabakası ile bölgeye ulaşarak yaranın proteolitik debridementini yaparlar. Bu süreçte bazen minimum düzeyde nedbe şekillenebilir (Şaroğlu, 2013).

2.7.2. Stromal İyileşme

Korneanın stromal iyileşmesi vasküler ve avasküler olarak iki şekilde gerçekleşir (Gilger, 2008)

A. Avasküler İyileşme

Kornea stromasının avasküler iyileşmesi aşağıdaki düzende şekillenir.

1. Etkilenmiş bölgedeki keratositler ölür ve çevredeki sağlıklı bölgelerdeki keratositler fibroblastlara dönüşerek bölgeye göç eder. Bu hücreler temel maddenin, kollajen ve mukopolisakkarit sentezini yaparlar. Bu duruma epiteliyal yayılma da katılarak stromal iyileşmeyi hızlandırır.
2. Kemotaktik etki sayesinde nötrofiller lezyona doğru infiltre olup bu bölgeyi çevreler. Nötrofiller, gözyaşı tabakası ve limbal bölgedeki konjunktival damarlar aracılığı ile bölgeye ulaşarak yaranın proteolitik debridementini sağlarlar.

3. Hasardan yaklaşık 48 saat sonra, makrofajlar lezyona yerleşerek hücresel debris ortadan kaldırır ve geç dönemde keratositlere dönüşürler. Bu sırada iyileşmekte olan stromanın altında uzayan kollajen fibriller, düzensizleşir ve bu yüzden kornea saydamlığı azalır. Korneadaki defektlerin derinliği, genişliği ve hayvan türüne göre farklı sürelerde ödem ortadan kalkar ve kollajen fibriller düzenli paralel yapısına kavuşmasıyla kornea yeniden saydam hale gelir. İyileşme sürecinde uygulanan lokal antibiyotikler, defektin iyileşme süresini kısaltır. Rejeneratif sürecin ardından, lezyonun şiddeti ve iyileşmenin seyrine göre korneada az ya da çok nedbe dokusu gelişebilir. Bu nedbe dokusu, deneyimli bir hekime daha önce yaşanmış hastalıklarla ilgili ipuçları verir (Şaroğlu, 2013).

B. Vasküler İyileşme

Kornea stromasının vasküler iyileşmesinde, hücresel infiltrasyon çok daha şiddetlidir. Bu süreçte bölgeye, pleksustan köken alan kan damarları girmeye başlar. Böylece granülasyon dokusu şekillenir sonunda bu damarlar kollapsa uğrar ancak tam olarak ortadan kalkmaz. Bunlar hayalet damarlar olarak adlandırılır ve biyomikroskopi ile muayenede gözlemlenebilir. Yüzeydeki düzensizlikler epiteliyal hücreler tarafından gösterilen reaksiyonla doldurulur. Lezyon ile birlikte hasara uğrayan sinirler, zamanla rejenere olur ve bölgede duyarlılık yavaş bir seyirle yeniden şekillenir. Travmatik kornea hasarları ve cerrahi ensizyonlar, hem epiteliyal hem de stromal iyileşmenin kombinasyonu ile karakterizedir. Korneanın bütün katmanlarının ensizyonu ve bunun mikrosüturları ile apozisyonunu takiben (katarakt cerrahisi gibi), iyileşmenin, komplike olmamış şekilde gelişmesi beklenir. Bununla birlikte fibrovasküler yanıt şekillenebilir. Bu durum, dikiş materyalinin yabancı cisim etkisi oluşturması sonucunda şekillenebileceği gibi, ensizyon hattının vasküler limbuse yakın olması sonucunda da meydana gelebilir (Şaroğlu, 2013).

2.7.3. Endoteliyal İyileşme

Korneanın Descement membranı hasara uğradığında, elastikiyetinden dolayı kıvrılarak stromaya doğru yönelir. Yaşlı hayvanlar, komşu endoteliyal hücrelerde bu kıvrılmış bölgeye kayarak genişler ve yeni endotelium şekillenir. Şiddetli lezyonlarda

endoteliyum, yarayı kapatamaz ve bölge şişkinleşerek stroma ödematöz bir durum alır. Endoteliyum, çok nazik bir doku olup eğer geniş bir hasar şekillendiyse genellikle kalıcı opasite ile sonuçlanır. Endoteliyumun rejeneratif özelliği, türden türe değişim gösterir. Kedi ve köpeklerde endoteliyumun rejeneratif kapasitesi çok iyi anlaşılamamakla birlikte, yavru kedi ve köpeklerde mitoz sayesinde hızlı rejenerasyonun mümkün olduğu belirlenmiştir. İlerleyen yaş, kullanılan ilaçlar, fakoemülsifikasyon, lens alınması ve cerrahi girişimler sırasında oluşturulan travmatik etkiler gibi pek çok neden endoteliyal hücre kaybına yol açar (Şaroğlu, 2013).

Korneal Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Korneal yaraların iyileşme sürecinde; organizmanın yaşı, beslenme durumu, tekrarlayan travmalar, bakteriyel enfeksiyon varlığı, yangı ve vaskülarizasyonun derecesi gibi faktörler önemli rol oynar. Bu faktörlerin yanında fibronektinin hücre yapışması, hücre göçü ve sentezini uyardığı, büyüme faktörlerinin ise epitelium rejenerasyonu ve göçünü arttırdığı bildirilmiştir (Gilger ve Withley, 1991).

Korneada duyuşal innervasyonun mekanizması, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu duyuşal innervasyonun yokluğunda hücre göçü ve adezyonunun büyük ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Gözyaşının miktarı, epitel katın sağlığı ve bütünlüğü için oldukça önemlidir. Gözyaşının orta tabakası olan aköz tabakanın eksikliği durumlarında; yüzeysel kuruluk, punktat epitelial boyanma, mukus plağı ve iyileşmeyen epitelium defektleri gözlenir. Gözyaşının üst tabakası olan lipit tabakanın eksikliği durumlarında ise, oküler yüzey keratinizasyonu, yüzey mikroprika kaybı, epitelium defekti, korneal ülserasyon ve keratomalazi meydana gelir (Wagoner, 1997).

Oküler tedavilerde kullanılan bazı ilaçların korneal yara iyileşmesi üzerine etkilerinin olduğu bilinmektedir. Antibiyoterapi sırasında düşük dozda kullanılan ilaçlardan basitrasin (500µ/ml), gentamisin sülfat (3mg/ml), neomisin (3,5 mg/ml) ve kloramfenikol (4mg/ml)'ün kornea'nın epitelizasyonu üzerine etkileri yok iken; kloramfenikol dışında basitrasin (10.000 µ/ml), gentamisin sülfat 10mg/ml) ve neomisin (8 mg/ml)'in yüksek konsantrasyonlarda epitelizasyonu belirgin bir biçimde

inhibe ettikleri bilinmektedir (Gelatt ve Brooks, 2011). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada; % 5'lik sefazolin-Na ve neosporin (neomisin sülfat, polimiksin-B ve gramisidin karışımı)'in epitelium iyileşme hızına ve kalitesine en az etkide bulunduğu; % 10'luk sülfasetemid-Na ve suni gözyası preperatlarının orta etkide bulunduğu; tobramisin, gentamisin sülfat ve kloramfenikol'ün ise kornea için toksik olduğu bildirilmiştir (Fece, 2004).

Epitelium'un kapandığı korneal stromal yaralarda; olası opasite oluşumunu önlemek, pigment üretimi ve vaskülarizasyonu azaltmak, fibroplazi inhibisyonu sağlamak ve epitelizasyonu kontrol etmek için kortikosteroidler kullanılır. Uygulanan kortikosteroidler epitelium, stroma ve endoteldeki yara iyileşmesini inhibe ederek polimorf nükleer lökositlerin kollajenaz salınımını teşvik ederek ülserasyon riskini arttırmırlar (Gelatt ve Brooks, 2011; Slatter, 1990b).

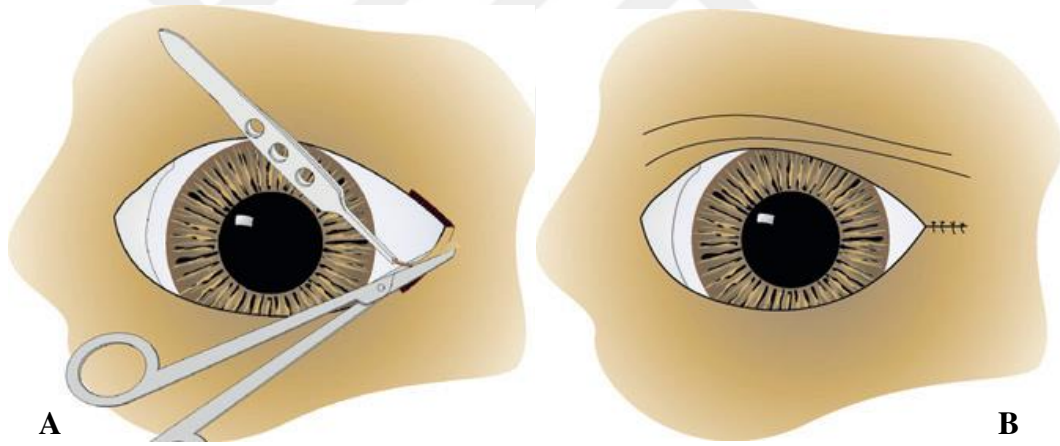
Korneadaki stromal yıkımlanma sonrası kollajen fibrillerin fagositozuna neden olan fibroblastik aktivite başlar. Başlayan bu fibroblastik aktivite sonrası; kollajen üretimi, kollajenaz üretimine dönüştürebilme özelliğine sahiptir. Matriks metalloproteinaz enzimi olan kollajenaz, kollajen moleküllerini yıkımlayarak miktarını sınırlar. Mekanik yıkımlanmalar sonrası iyileşen, ancak keratokonuslu ve aktif ülserli kornealar kalabilir. Matriks, kollajen ve glikozaminoglikan yapılar da yıkımlayıcı etki gösterebilmek için Zn, Mn ve Ca gibi +2 iyon yüklü minerallere ihtiyaç duyar. Bunların etkisi askorbat, sitrat, tetrasiklin, sentetik peptid, Na-EDTA, asetil sistein gibi pek çok ilaç tarafından inhibe edilmektedir. Alkali yanık ve kollajenaz aktivitesinin geliştiği progresif korneal ülserlerde EDTA'nın sağaltımı destekleyen antikollajenazik bir madde olduğu belirlenmiştir (Şaroğlu, 1999).

2.8. Kornea Hastalıklarında Cerrahi Tedavi

2.8.1. Tarsorafi

Tarsorafi, üst ve alt göz kapaklarının kısmen ya da tamamen geçici veya kalıcı olarak birbirine dikilmesi işlemidir. Kalıcı tarsorafi uygulanırken üst ve alt göz kapaklarının kenarlarından bir kısım eksize edilir ve dikişlerle alt ve üst göz kapaklarının birbirine yapışarak kapalı kalması sağlanır. Tam kalıcı tarsorafiler, göz

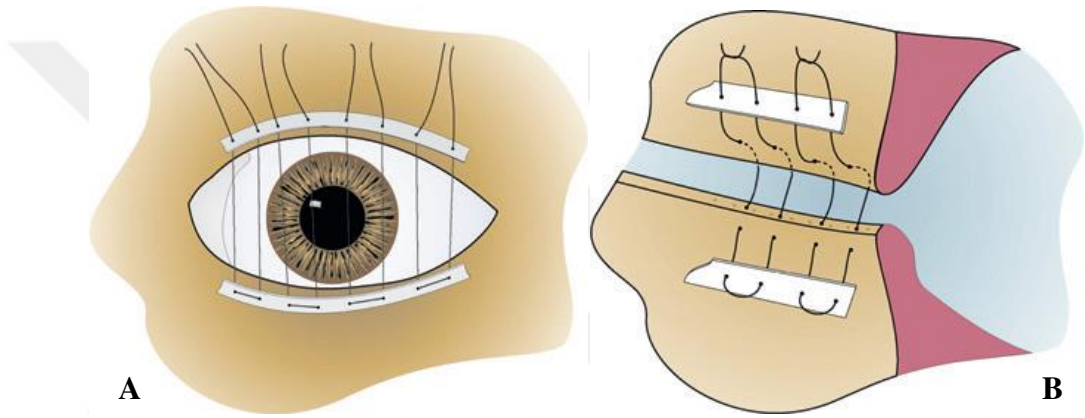
küresinin uzaklaştırıldığı enükleasyon ve eksenterasyon prosedürlerinin bir parçasıdır. Kısmi kalıcı tarsorafiler; nörojenik keratitlerde, lagoftalmilerde ve kronik keratitis gibi uzun süreli oküler bozuklukların tedavisinde kullanılır. Geçici tarsorafî tekniği ise hasarlı kornea ve konjunktiva dokularının birkaç günden birkaç haftaya kadar göz kapaklarının dikişlerle kapatılmasıdır. Tam geçici tarsorafî yönteminde tüm palpebral kenar kapatılırken kısmi teknikte palpebral kenarın sadece bir kısmı (medial, merkezi veya lateral) dikilir ki bu şekilde hastanın görmesi, veteriner hekim tarafından günlük muayene edilmesi ve göze topikal ilaç uygulanması mümkündür (Şekil 2.52). Tam geçici tarsorafî, çoğu orbitotomiden sonra, birçok geniş göz kapağı prosedüründen sonra, geniş konjunktival cerrahiden sonra, nüks eden korneal ülserlerden sonra ve travmatik proptozisin tedavisi için endikedir. Kısmi geçici tarsorafî, konjunktival ve kornea cerrahisinden sonra cerrahi bölgeye göz kapağı travmasını azaltmak ve taze greftlere temas ve basınç sağlamak için sıklıkla kullanılır.



Şekil 2.52. Kalıcı kısmi tarsorafinin şematize görünümü. Göz kapağı kenarının eksizyonu (A), Eksize edilen göz kapağı kenarının dikişi (B) (Gelatt ve Brooks, 2011).

Kalıcı tarsorafî prosedüründe, üst ve alt göz kapağı kenarlarından 3-5 mm’lik bir kısım eksize edilir. Bu uzaklaştırılacak alan, genellikle göz kapağı kenarında pigmentasyonun bittiği ve göz kapağı kıllarının başladığı yerdir. Tam kalıcı tarsorafî için tüm göz kapağı kenarları eksize edilir. Kısmi kalıcı tarsorafî için göz kapağının lateral ya da medial kantus bölgelerinden gerekli olan kadar kısım eksize edilir. Bu operasyonda büyük ırklarda iki kat dikiş, minyatür ırklarda tek kat dikiş yeterlidir.

Tam ve kısmi geçici tarsorafi uygulanırken, 4-0 ila 6-0 emilmeyen ip ile göz kapağı kenarından gri çizgiden geçirilerek dikiş uygulanır. Gri çizginin yakınına veya içine yerleştirilen dikişler, göz kapaklarını yırtmadan göz kapaklarını yeterince tutabilir. Bu dikişler, göz kapaklarının tüm katlarından geçmediği için korneaya zarar vermez. Göz kapağının açılmasını sağlayan kasların oluşturduğu gerginliği dağıtmak ve lokal kapak şişmelerini azaltmak için stentler (lastik bantlar, serum hortumu, sünger parçası vb.) kullanılabilir (Şekil 2.53) (Gelatt ve Brooks, 2011)



Şekil 2.53. Geçici tam tarsorafi (A), Gri çizgiden geçen dikişler (B) (Gelatt ve Brooks, 2011).

Üçüncü göz kapağı flebi, üçüncü göz kapağının lezyonlu bölgeyi örtecek şekilde üst göz kapağının lateral açısına 1-3 hafta süreyle tespit edilmesi işlemidir. Bu süre içerisinde üçüncü göz kapağının iç yüzündeki damarlardan gelen doğal antikollejenazlar çalışır ve lezyonlu bölgede iyileşme hızlanır. Tekniğin en büyük dezavantajları, lezyonun bu süreçte görülerek takip edilememesi, hastanın bu sırada görememesi, uygulanan lokal ilaçların bölgedeki etkinliğinin kısıtlanması, yangı ürünleri ve akıntıların kornea yüzeyinden uzaklaşmasının engellenmesidir (Şaroğlu, 2013).

2.8.2. Yüzeysel Keratektomi

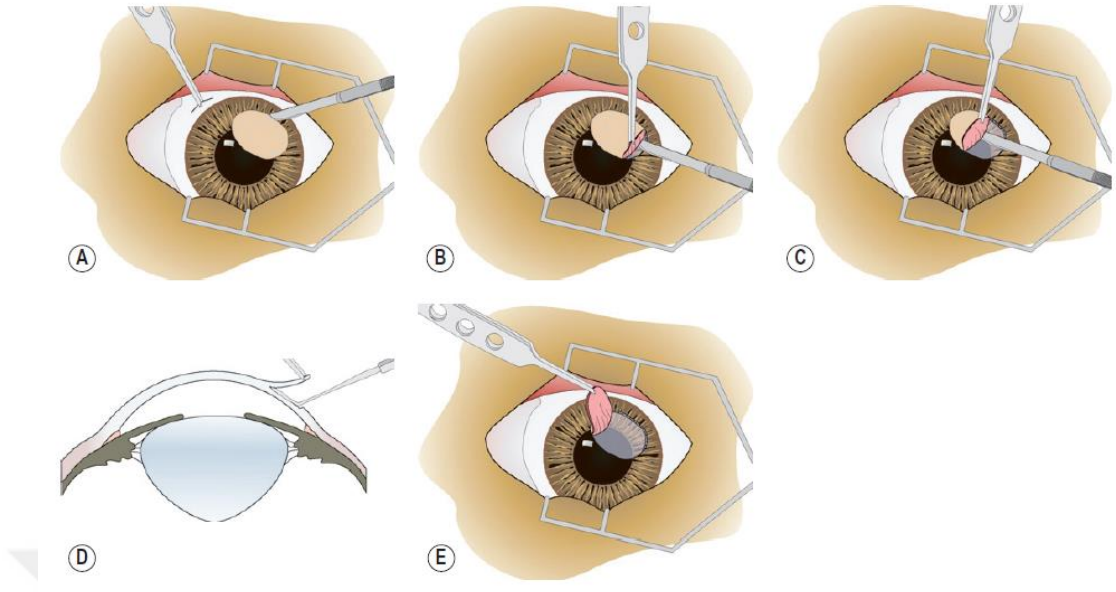
Yüzeysel keratektomi; dermoidler, tembel (atonik) kornea ülserleri, kornea neoplazileri, kornea sekesterleri, kornea yabancı cisim ve apseleri, kristalimsi kornea dejenerasyonu ve bakteriyel ya da fungal keratitiserin tedavisinde uygulama alanı bulur. Yüzeysel keratektomi uygulamaları, konjunktival greft veya kaydırma işlemleri ile birlikte gerçekleştirilir (Gelatt ve Brooks, 2011).

Yüzeysel keratektomi için tanımlanmış pek çok teknik olup en uygun tekniğin seçilmesinde lezyonun tipi ve derinliği önemlidir. Eğer korneadaki lezyonun derinliği, toplam kornea kalınlığının 1/2'sinden daha büyük ise, keratektomi sonrasında oluşacak defektin üzerini konjunktival kaydırma flebi ile kapatmak gerekir. Kornea stromasının rejenerasyon yeteneği oldukça sınırlı olduğu için keratektomi işlemi, korneanın aynı bölgesinde farklı zamanlarda olmak şartıyla en fazla 2-3 kere yapılabilir. Ancak yüzeysel keratektominin karbondioksit veya excimer (Excited dimer/uyarılmış gazlar) lazer ablasyonu ile yapılması da mümkündür. Hangi teknik kullanılırsa kullanılsın işlemin mikroskop altında gerçekleştirilmesi zorunluluğu akıldan çıkarılmamalıdır (Gelatt ve Brooks, 2011).

Yüzeysel keratektominin tam ensizyonlu ve kısmi ensizyonlu olmak üzere iki tekniği vardır. İlk teknikte, başlangıçta yapılan kornea ensizyonu, uzaklaştırılacak lezyonun tamamını çepeçevre saracak şekilde yapılırken ikinci teknikte, lezyona yakın küçük bir kornea ensizyonu gerçekleştirilir. Tam ensizyonlu keratektomi tekniğinde lezyonlu alanı kuşatan kornea ensizyonu, lezyonun tamamen uzaklaştırılmasını sağlayacak bir derinlikte olmalıdır. Korneada hem genişlik hem de derinlik olarak uygun bir ensizyon gerçekleştirmek için, mikrometre ile elmas bıçaklı kornea trepanı veya mikro cerrahi bistrüsinden yararlanılır. Bu ilk ensizyon, çoğunlukla dairesel olarak gerçekleştirilse de kare veya üçgen şeklinde olması da mümkündür. İlk ensizyonu takiben uzaklaştırılacak kornea, bir ucundan pens ile tutularak kornea disektörü (Martinez kornea disektörü, 64 numara Beaver mikrocerrahi bistrüsü, iris spatülü) yardımıyla korneaya paralel diseksiyon yapılmaya başlanır. Kornea lamellaları ayrılarak yapılan bu diseksiyon sırasında, başlangıçta ayarlanan ensizyon derinliğinden daha derine inmemeye özen gösterilir. Diseksiyonun tüm ensizyon alanı

boyunca tamamlanması ile lezyonlu kornea katı uzaklaştırılmış olur. Kısmi ensizyonlu keratektomi yönteminde, uzaklaştırılması planlanan lezyonlu bölgenin bitişiğinde korneaya küçük bir ensizyon uygulanır. Ensizyon genişliği, lamellar diseksiyonda kullanıcak aletin (Martinez kornea disektörü, 64 numara Beaver mikrocerrahi bistrüsü, iris spatülü) girebileceği kadar olması yeterlidir. Ancak ensizyon derinliğinin lezyon derinliğine göre ayarlanması gerekir (Şekil 2.54) (Gelatt ve Brooks, 2011).

Hangi yöntemle gerçekleştirilmiş olursa olsun yüzeysel keratektomi tamamlandıktan sonra korneada oluşan defektin, bir kornea ülseri gibi tedavi edilmesi gerekir. Olası enfeksiyonları önlemek için topikal geniş spektrumlu antibiyotiklerden, silier spazm ve ağrıyı önlemek için ise topikal atropin uygulamalarından yararlanılmalıdır. Yüzeysel keratektomi işleminin en can sıkıcı ve yıkılmayıcı komplikasyonu, keratektomi bölgesinin enfeksiyonu ve buna bağlı kornea perforasyonudur. Keratektomi derinliği ve genişliği arttıkça, bölgenin enfekte olma potansiyeli de o denli artar. Ancak konjunktiva kaydırma flebi veya diğer destekleyici cerrahi uygulamalar sayesinde, olası perforasyonlar büyük ölçüde önlenabilmektedir. Operasyon sonrası bölgenin sık sık kontrol edilmesi (florescein boyası ile iyileşmenin izlenmesi) ve topikal antibiyotik kullanımı ile birçok postoperatif komplikasyonun önüne geçilebilir (Gelatt ve Brooks, 2011).



Şekil 2.54. Süperfisial keratektominin aşamalarının şematize görünümü. Uzaklaştırılacak kornea kısmının çevresi 0.2-0.3 mm kalınlığına kadar kesilir (A), doku stromadan bistüri yardımıyla diseke edilir (B), mikrocerrahi bıçağı daha derine ilerlememesi için korneaya paralel tutulur (C), bu aşamada Martinez kornea bıçağı kullanılır (D), diseksiyon işlemi sonrası lezyonlu doku uzaklaştırıldığı için korneada defekt oluşturulmuş olur (E) (Gelatt ve Brooks, 2011).

2.8.3. Konjunktival Graft Uygulamaları

Konjunktival flep ya da greft uygulamaları, kronik enfekte olmuş veya ilerleyici özellik sergileyen kornea ülserlerinde en sık başvurulanan tedavi tekniklerinden biridir. Uygulanacak greft, lezyonlu korneayı dış etkilerden korunmasına, defektin fibrovasküler bir dokuyla dolmasına ve lezyonlu alana kan dolaşımının başlatılmasına bu sayede kan-kökenli immun bileşenler, sistemik olarak tatbik edilmiş antibiyotik molekülleri ve α_2 -makroglobulin gibi doğal antikollajenazların lezyonlu bölgeye ulaşarak iyileşmenin hızlanmasına yardımcı olur. Tam konjunktiva fleplerine kıyasla kısmi konjunktiva fleplerinin belirli avantajları vardır. Kısmi flep uygulamalarında, korneanın sadece lezyonlu bölgesinin kaydırılan konjunktiva ile kapatılması dolayısıyla, hekimin diğer kornea alanlarını ve anteriör segmenti görsel olarak muayene etmesi ve topikal ilaç uygulaması her zaman için mümkün olabilmektedir. Ülser iyileşmesi sırasında görsel muayenenin devamlı yapılabiliyor olması, hem

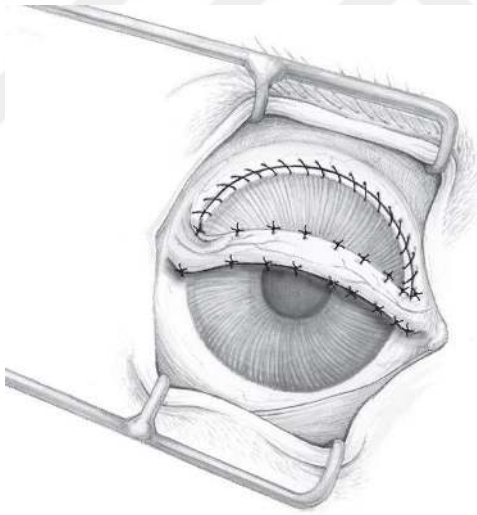
iyileşmenin hem de olası anterior üveitis komplikasyonunun takibi açısından oldukça önemlidir. Kısmi flep uygulamasının diğer bir avantajı da, hastanın görüşüne engel olmamasıdır (Gilger, 2008, Ledbetter ve Gilger, 2013).

Günümüzde kornea lezyonlarını kapatmak için kurgulanmış farklı konjunktival yamalama teknikleri vardır. Bu teknikler arasında en sık başvurulmaları köprülü (veya iki pediküllü), şapka şekilli (veya 180°) ve tek pediküllü konjunktiva yamalarıdır. Konjunktiva yamalama işlemleri, ince bir konjunktiva dokusunun cerrahi girişim ile bulunduğu yerden kaldırılarak lezyonlu kornea bölgesine tespit edilmesidir. Bu amaçla en çok bulbar konjunktivadan yararlanılır, ancak tarsal (palpebral) konjunktivanın kullanılması da (tarsokonjunktival greft denir) mümkündür. Tarsokonjunktival greftlerin çok fazla tercih edilmemesinin nedeni, göz kapağı hareketleri neticesinde yama alanında değişen derecelerde gerginlik oluşturmalarıdır (yaranın açılma riski oldukça yüksektir). Bulbar konjunktiva flepleri, bulbus oküli ile birlikte hareket ettiği için yama bölgesinde herhangi bir gerginliğe neden olmaz. Ülserli alanın kenarına dikilerek tespit edilecek konjunktival yamalama işlemlerinden önce, korneadaki yama yatağı ve ülser kuralına uygun olarak hazırlanmalıdır. Bu amaçla lezyonlu bölgenin debridmanı yapılarak, gevşemiş epitel kat ve ölmüş kornea dokusu uzaklaştırılır. Genelde sağlam kornea epiteli üzerine konjunktivanın temas etmesi yapışma ile sonuçlanmaz. Debridman yapılmadan gerçekleştirilen yamalama işlemleri, greft altında epitel migrasyonu şekillenmeyeceği için yaranın açılması ile sonuçlanır (kornea epiteli ile kaydırılan konjunktiva epitelinin temas halinde olması, yapışma için tek başına yeterli değildir). Debridman sırasında korneada perforasyona yol açmamak için azami özen gösterilmelidir (Gilger, 2008, Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.8.3.1. Köprülü veya İki Pediküllü Konjunktiva Yaması

Lineer olarak kaldırılan limbusa yakın bulbar konjunktivanın, kornea üzerine köprü şeklinde iki taraflı kaydırıldığı bir yamalama tekniğidir. Bu tekniğe, daha çok korneanın uzun ve lineer lezyonlarının kapatılmasında başvurulur (örneğin lineer kornea yaralarında yara dikildikten sonra yara hattının üzerinin örtülmesinde veya daha fazla vasküler desteğe ihtiyaç gösteren korneanın merkezine yakın ülserlerin

yamalanmasında). Bu tekniğin ilk aşamasında, limbusa yakın bulbar konjunktivada yaklaşık 180°'lik ve birbirine paralel iki ensizyon gerçekleştirilir. Ensizyonlar arası mesafe yani köprü kalınlığı, korneadaki lezyonun boyutuna uygun olarak yaklaşık 5-8 mm kadar olmalıdır. İki ensizyon hattı arasından yapılan diseksiyonla bulbar konjunktiva, altındaki fibröz tenon kapsülünden transparan bir zar şeklinde ayrılır. Bu ayırma işlemini takiben serbest hale gelen şerit şeklindeki konjunktiva, lezyonlu kornea üzerine doğru çekilerek kornea üzerinde konjunktivadan bir köprü şekillendirilmiş olur. Daha sonra, konjunktival köprü tam lezyonun üzerine gelecek şekilde basit ayrı dikişler ile korneaya tutturulur. Yamanın kaldırıldığı bölgedeki bulbal konjunktiva yarası ise, basit sürekli dikiş tekniği ile kapatılır. Bu tekniğin en önemli avantajı; köprü şeklinde kaldırılan konjunktivadaki kan desteğinin, köprü'nün her iki ucundan da sağlanıyor olmasıdır (Şekil 2.55) (Gilger, 2008, Ledbetter ve Gilger, 2013).

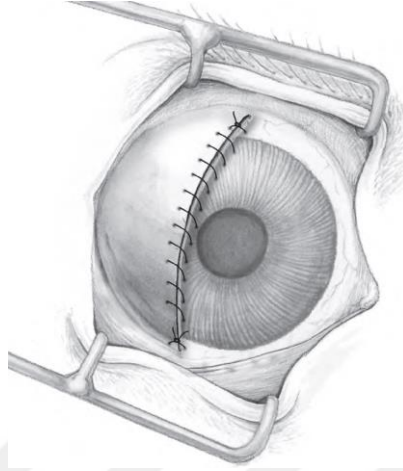


Şekil 2.55. Köprülü konjunktiva yama uygulamasının şematize görünümü (Ledbetter ve Gilger, 2014).

2.8.3.2. Şapka Şeklinde (180°'lik) Konjunktiva Yaması

Perifere yakın kornea lezyonlarının örtülmesine yönelik kurgulanmış bir yamalama tekniğidir. Lezyonlu bölge tarafındaki bulbar konjunktivaya limbusa yakın olarak 180 derecelik bir ensizyon gerçekleştirilir. Diseksiyonla bulbar konjunktiva altındaki

fibröz dokudan ayrılır. Bu ayırma işlemini takiben serbest hale gelen konjunktiva, lezyonlu kornea üzerine doğru yarım ay (şapka) şeklinde çekilerek tespit edilir (Şekil 2.56) (Gilger, 2008, Ledbetter ve Gilger, 2013).



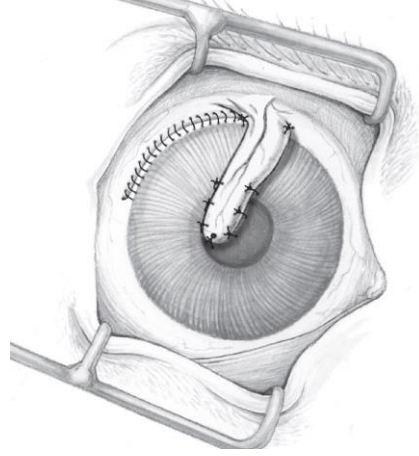
Şekil 2.56. Şapka şeklinde konjunktiva yama uygulamasının şematize görünümü (Ledbetter ve Gilger, 2014).

2.8.3.3. Tek Pediküllü Konjunktiva Yaması

Veteriner oftalmologlar tarafından en çok tercih edilen ve en kullanışlı (çok amaçlı) konjunktival yamalama tekniği, rotasyonel greft olarak da isimlendirilen “tek pediküllü konjunktival yamalama” tekniğidir. İşlemin ilk ve en kritik aşamalarından birisi, bulbar konjunktivadan kaldırılacak pedikülün tabanının nerede planlanmasıdır. Buna, örtülmesi gereken lezyonun korneadaki lokalizasyonuna göre karar verilir. Pedikül, taban kısmı lezyona en yakın limbus bölgesinde olacak şekilde oluşturulmalıdır. Pedikül tabanının nerede olacağına karar verildikten sonra tabandan 1-1.5 cm ileride, limbusa dik olacak şekilde küçük bir bulbar konjunktiva ensizyonu gerçekleştirilir. Limbusa dik olarak gerçekleştirilen bu küçük ensizyon, kaldırılacak konjunktiva flebinin en uç kısmını oluşturacaktır. Dolayısıyla bu ensizyonun uzunluğu, en az lezyon çapının uzunluğu kadar olmalıdır. Dik ensizyonun altından künt diseksiyon yapılarak flebin uç kısmı serbest hale getirilir. Transparan bir zar şeklinde altındaki fibröz dokudan ayrılan uç kısmın, her iki kenarından başlayan ve önceden kararlaştırılmış pedikül tabanına kadar ulaşan 2 yeni konjunktiva ensizyonu

gerçekleştirilir. Limbusta ve birbirine paralel olarak gerçekleştirilen bu ensizyonların arasında kalan bulbar konjunktiva, altındaki fibröz tenon kapsülünden diseke edilerek ayrılır. Böylelikle şerit şeklinde bir bulbar konjunktiva flebi kaldırılmış olur. Kaldırılan flep, ucu korneadaki lezyonu örtecek şekilde kornea merkezine doğru kaydırılır. Daha sonra birkaç basit ayrı dikiş ile flep ucu, önceden debride edilmiş ülser kenarlarına 7-0 veya 9-0 poliglaktin 910 ya da naylon ip kullanılarak tespit edilir. İlk dikiş pedikül ucunun en distaline uygulanır ve dikişler arası mesafenin 1-1.5 mm olması yeterlidir. Pediküldeki kan dolaşımını engellemek için, defektli alan dışındaki pedikül bölümlerine (lezyonun proksimalinde kalan konjunktiva flebine) dikiş uygulanmaz. Son olarak, yamanın kaldırıldığı bölgede oluşan bulbar konjunktiva yarası 7-0 veya 9-0 poliglaktin 910 ip kullanılarak sürekli basit dikiş tekniği ile kapatılır (Şekil 2.57).

Korneadaki defektli bölgenin, bulbar konjunktivadan kaldırılan vasküler parça ile örtülmesi sonrasında, konjunktiva ile kornea lezyonu arasında yapışma meydana gelmesi ve üzerinde epitel katı bulunmayan lezyon çevresindeki korneanın epitelize olması kaçınılmazdır (ancak sağlıklı epitel yapısına sahip kornea bölgelerinde yapışma şekillenmesi söz konusu değildir). Yamalama uygulandıktan en geç 8 hafta sonra, limbustaki pedikül tabanı enlemesine kesilerek yamanın kan desteği sonlandırılmalıdır. Bunu gerçekleştirmek için göze topikal bir anestezi damlatılır ve limbusta yakın bir bölgede konjunktiva pedikülü ile kornea arasına (iki doku arasında yapışma meydana gelmemiş bölge) Stevens tenotomi makasıyla girilerek pedikül boydan boya kesilir. Kan desteğinin bu şekilde sonlandırılması, konjunktival yamanın küçülerek zamanla yok olması ve dolayısıyla korneadaki skar oluşumunun en az düzeyde kalması ile sonuçlanır (Gilger, 2008; Ledbetter ve Gilger, 2013).

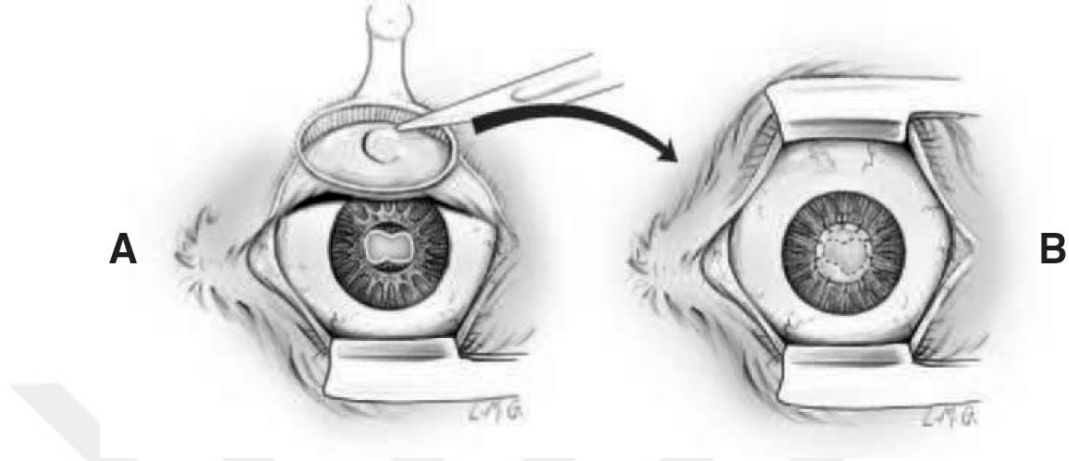


Şekil 2.57. Tek pediküllü konjunktiva yama uygulamasının şematize görünümü (Ledbetter ve Gilger, 2014).

2.8.3.4. Ada Şeklinde Konjunktiva Yaması

Damar bağlantısı olmayan serbest bir konjunktiva parçasının korneanın lezyonlu bölgesine yamalanmasıdır. Özellikle kornea perforasyonları ile derin kornea lezyonları için bu teknikte, defektli alana bağımsız bir konjunktiva dokusu transplante edilmektedir. Transplante edilecek konjunktiva parçası, hem bulbar hem de tarsal (palpebral) konjunktiva yüzeyinden elde edilebilir. Verici bölgede, altındaki fibröz dokudan diseke edilerek eksize edilen konjunktiva parçası, korneadaki defektli alana dikişlerle tespit edilir. Buradaki dikkat edilmesi gereken husus, konjunktivanın epitel yüzü üstte kalacak şekilde transplante edilmesidir (aksi halde konjunktiva yaması lezyona yapışmaz). Yamanın korneaya tespit edilmesinde basit ayrı dikişlerden ya da basit ayrı ve sürekli dikişin birlikte kullanılmasından yararlanılabilir. Ada şeklinde yamalanmış konjunktiva grefti, operasyondan önce lezyon etrafında var olan kornea vaskülarizasyonunun derecesine göre değişmekle birlikte genellikle 3-5 gün içinde yeniden vaskülarize olur. Ada şeklinde konjunktiva yaması uygulamanın en önemli avantajları; yamanın çok kolay elde edilebilir olması, su geçirmez bir yama olması, korneadaki defektin 360° kapatılmasına olanak tanınması ve pediküllü yamalarda olduğu gibi operasyonun üzerinden belirli bir süre geçtikten sonra kan desteğini sonlandırmak için kesilmeye ihtiyaç duymamasıdır. Diğer yandan, yamanın ilgili bölgede pozisyonlandırılıp tespit edilmesi için genellikle daha fazla dikişe ihtiyaç

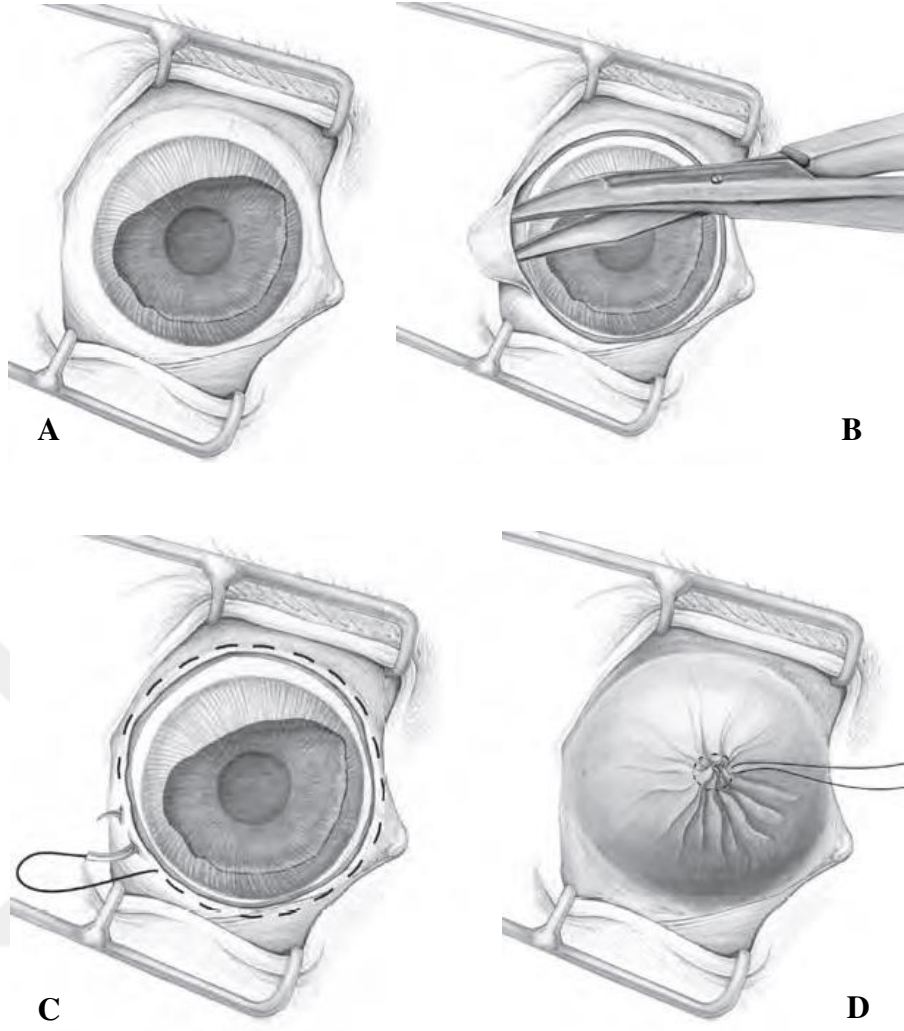
duyması, bu teknik için önemli bir dezavantaj olarak değerlendirilir (Şekil 2.58) (Gilger, 2008, Ledbetter ve Gilger, 2013).



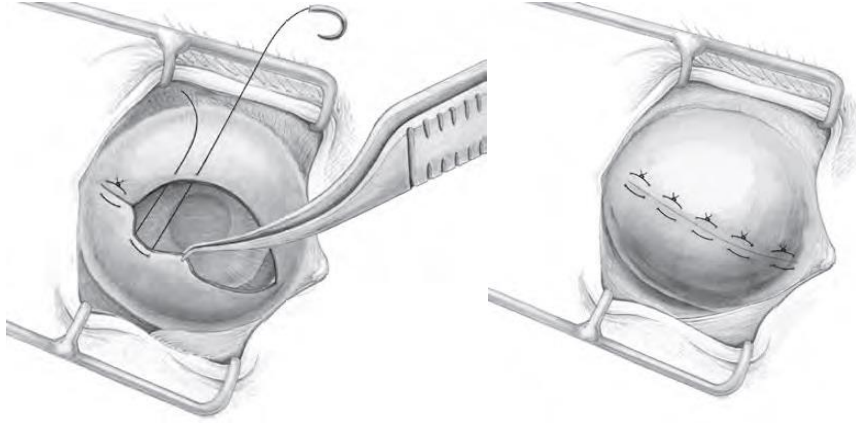
Şekil 2.58. Ada şeklinde konjunktiva yama uygulamasının şematize görünümü (Maggs, 2008).

2.8.3.5. Total (360°'lik) Konjunktiva Yaması

Bu yama şekli korneanın tamamını örter ve korneanın büyük kısmında yaygın lezyon olduğunda kullanılır. Bu yama şeklinin diğerlerine göre seyrek kullanılmasının nedeni, korneanın tamamında lezyon gelişme sıklığının ender olmasıdır. Uygulamada genellikle bulbar konjunktivanın tamamı, limbusun 8-10 mm gerisinden ensize edilir ve kornea üzerine çekilir. Daha sonra konjunktiva uç uca gelecek şekilde ortada büzüşüp birleştirilerek (Şekil 2.59) yada yatay olarak (Şekil 2.60) dikilir. Total konjunktiva yama uygulaması kolaydır ve korneada yaygın lezyon olduğu durumlarda etkilidir. Bununla birlikte hastanın görüşü sekteye uğrar ve lezyon takip edilemez (Gilger, 2008).



Şekil 2.59. Total konjunktiva yama uygulamasının şematize görünümü. Konjunktivanın ensizyonu (A), konjunktivanın diseksiyonu (B), konjunktivanın büzülerek dikişi (C-D) (Ledbetter ve Gilger, 2014).



Şekil 2.60. Total konjunktiva yama uygulamasının şematize görünümü. Konjunktivanın yatay dikişi (Ledbetter ve Gilger, 2014).

Kornea lezyonuna tespit edilmiş yamanın açılması, yukarıda sıralanan konjunktival yamalama tekniklerinin tümü için söz konusu olan ve en yaygın karşılaşılan ortak komplikasyondur. Korneadaki lezyonun (ülserin) hala ilerlemeye devam etmesi (gevşemeye neden olur), yamalamadan önce lezyonun yetersiz debride edilmiş olması ve dikiş iplerinin geçtiği noktalardaki korneanın yıkımlanması bu yaygın komplikasyona zemin hazırlayan olası nedenlerdir. Bunlara ek olarak, yamalama için hazırlanan konjunktivanın üzerindeki fibröz tenon kapsülünün kalması ve yamanın tespit edildiği bölgede aşırı yüklere maruz kalması da greftin erkenden açılmasına neden olabilir. Yama için konjunktivanın olabildiğince ince hazırlanması, yamanın sağlıklı korneaya uygun dikişlerle tespit edilmesi ve uygulamadan sonra gerekli ilaç tedavisine kesintisiz devam edilmesi gibi önlemler, bu komplikasyonun ortaya çıkışını büyük oranda engelleyecektir (Gilger, 2008, Ledbetter ve Gilger, 2013).

Yama Materyali Olarak Amniyon Zarının Kullanılması: Korneada yama materyali olarak amniyon zarının kullanılması ilk kez korneanın geniş alanlı keratomalazileri ve bullöz keratopatileri için tanımlanmıştır. Ancak amniyon zarının tüm kornea katlarını içeren keratotomilerden sonra greft materyali olarak da kullanılabileceği, klinik ve deneysel çalışmalar ile ortaya konmuştur. Amniyon zarının sağladığı en önemli avantajlar; bu materyalin antifibrotik, antianjiogenik, antiproteaz ve antienflamatuvar özelliklere sahip olması ve bu özellikleri nedeniyle korneada azami düzeyde skar şekillenmesine yol açmasıdır. Deneysel çalışmalarda, amniyon zarının nötrofil

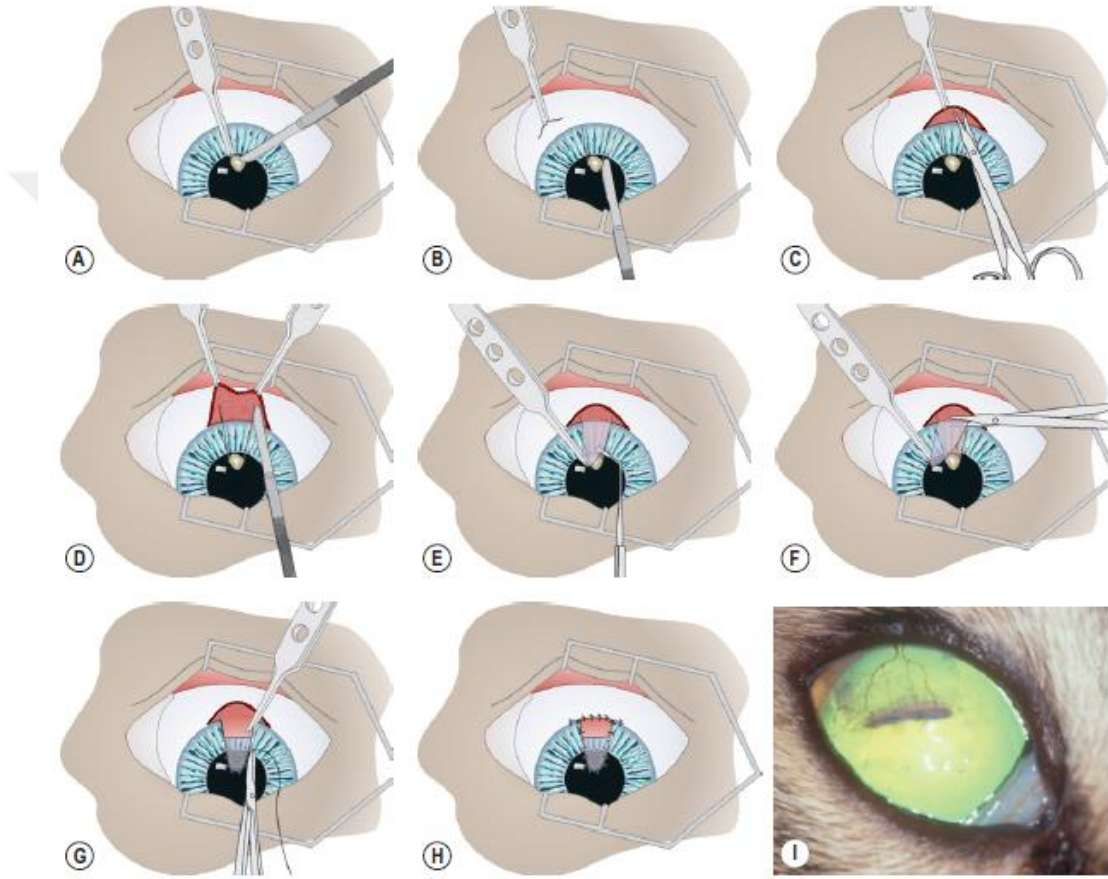
infiltrasyonunu, lipit peroksidasyonunu ve keratosit yıkımını azalttığı ortaya konmuştur. Gerekli zaman çözündürerek kullanmak üzere amniyon zarı hazırlanabilir [amniyon zarı aynı hayvan türünden elde edilebileceği gibi, farklı bir türün (ksenograft) amniyon zarı da kullanılabilir]. Bunun için künt diseksiyonla koryon zarından ayrılan allantoamniyon, gentamisin gibi bir antibiyotik içeren steril serum fizyolojik içinde bir gün buzdolabında bekletilir. Daha sonra tekrar künt diseksiyon yardımıyla allantoinden ayrılan amniyon zarı, yamalamaya uygun büyüklükte parçalar haline getirilir. Bu amniyon parçaları nitroselüloz membran üzerine yayılarak, içinde gliserol penisilin, streptomisin, neomisin ve amfoterisin-B bulunan Dulbecco'nun modifiye Eagle vasatına yerleştirilir ve -180°'de saklanır (Gilger, 2014, Ledbetter ve Gilger, 2013).

Yama Materyali Olarak İnce Bağırsak Submukozasının Kullanılması:

Domuzların ince bağırsak submukozasından hazırlanmış yama materyallerinin, köpeklerde kornea ülserinin tedavisinde kullanılabileceği uzun süreden beri bilinmektedir. Bu yama materyali ticari olarak satılan bir malzemedir ve hazırlanması için fazladan bir çaba sarf etmeye gerek yoktur. Kornea iyileşmesi sırasında iskelet işlevi görerek incelmış kornea dokusunun yapısal olarak desteklenmesine yardımcı olur. Steril paketler içinde, yaprak veya disk şeklinde liyofilize edilmiş halde satılan bu greftin, konjunktiva greftleri ile birlikte (ilave destek amacıyla) kullanılması da mümkündür (Gilger, 2008, Ledbetter ve Gilger, 2013).

Korneaskleral veya Korneokonjunktival Transpozisyon: Korneoskleral veya korneokonjunktival transpozisyon işlemi; korneadaki bir defekti onarmak için, defekt yakınındaki kornea ve korneaya bağlı skleradan (veya bazen korneaya bağlı konjunktivadan) kaldırılan bir pedikülün defekte doğru kaydırılması esasına dayanan bir çeşit otojen yamalama tekniğidir. Etrafında yamalama için yeterli ve sağlıklı kornea dokusu bulunan sentral, derin veya perfore kornea lezyonlarını kapatmak için başvurulabilecek bir yamalama tekniğidir. Önceden perfore olmuş ya da işlem sırasında perfore olan kornea defektlerinde, işlemin tamamlanmasını takiben anterior segmentin yeniden uygun bir sıvı ile doldurulması gerekir. Bunun için tüberkülin enjektörüne tutturulmuş 27-30 numara hipodermik iğne ile ön kamaraya laktatlı ringer solüsyonu veya dengeli tuzlu su verilmesi yeterlidir (iğne yamalama yapılan bölgenin

aksi istikametindeki limbustan sokularak, ön kamaraya doğru ilerletilmelidir). Korneoskleral/konjunktival kaydırma tekniği kullanıldığında, konjunktival ve diğer yamalama tekniklerine kıyasla, daha az skar dokusu şekillenir (kornea saydamlığında daha az kayıp meydana gelir). En önemli dezavantajı, aktif ülser veya lezyon yatağına ilerletilen sağlıklı kornea dokusunun da enfekte olabilmesidir (Şekil 2.61) (Gilger, 2008, Ledbetter ve Gilger, 2013).



Şekil 2.61. Korneaskleral transpozisyonun aşamalarının görünümü. Mikrocerrahi bıçağı ile tüm nekrotik ve şüpheli kornea dokusu dikkatlice eksize edilir. (A), Korneal yamanın hazırlanması için hasarlı bölgeni kenarından limbusa doğru iki ayrı ensizyon yapılır. (B), Limbusta bulbar konjunktiva ve fasiya sklerayı ortaya çıkarmak için diseke edilir. (C), Kornea insizyonları skleraya kadar ilerletilir. (D), Korneaskleral yama ucundan tutularak stromadan diseke edilir. (E). Yama korneal ve skleral dokuladan ayrıldıktan sonra tabanı makas ile kesilir. (F), 7-0 ila 9-0 emilebilir ip ile basit ayrı dikiş yöntemiyle dikilir. (G), Bulbar konjunktiva 7-0 ila 9-0 emilebilir ipe limbusa dikilir. (H), Bir kedide postoperatif 3. hafta görünümü (Gelatt ve Brooks, 2011).

Korneoskleral/konjunktival transpozisyon ve konjunktival yamalama işlemlerinden sonra uygulanması gereken postoperatif tedaviler oldukça benzerdir. Topikal antibiyotik tedavisi (operasyondan önce alınan örneklerin kültür, antibiyogram ve sitoloji sonuçlarına dayanmalıdır) yanında postoperatif üveitis ve ağrıyı kontrol altına almak için topikal atropin ve sistemik non-steroidal antiinflatuar ilaçlar kullanılır (Gilger, 2008, Ledbetter ve Gilger, 2013).

2.8.4. Keratoplasti

Hastalıklı korneanın, sağlıklı kornea ile değiştirilmesi işlemine kornea transplantasyonu (kornea nakli) veya keratoplasti adı verilir. Kusurlu korneanın sağlam kornea ile değiştirilmesi fikri ilk olarak 1813'te Himley tarafından önerilerek bir hayvanın opak korneasının başka bir hayvanın saydam korneası ile değiştirilmesiyle denenmiştir. İnsan üzerinde ilk denemeler aradan uzun zaman geçtikten sonra 1838 yılında Richard Kissan tarafından yapılmıştır. İlk denemelerde domuz korneası kullanılmış ancak doku hemen bulanıklaşmıştır. 1872 yılında Henry Power insan ve hayvan üzerindeki deneylerini yayınlamıştır. Bu yayında greftin uygun yerleştirilmesinin önemi, enfeksiyonun önlenmesi, taze donör kullanılması, endotelin korunması gibi konulardan ilk kez bahsedilmiştir (Tasman ve Jaeger, 2002). İnsanlarda ilk başarılı penetran keratoplasti operasyonu; 1905'te Eduard Konrad Zirm tarafından kireç yanığına bağlı kornea kesafeti olan 45 yaşındaki bir hastada (Anwar ve Teichmann, 2002), hayvanlarda ise ilk kez 1837'de Bigger tarafından bir ceylanda gerçekleştirilmiştir (Gelatt ve Brooks, 2011).

Türkiyede veteriner hekimlik alanında ilk defa 2001 yılında 20 köpekte deneysel olarak otogreft ve allogreft penetran keratoplastinin (kornea nakli) karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır (Gökçe ve ark., 2001).

Transplantasyon, aynı birey üzerinde veya bir bireyden diğerine organ veya dokunun nakledilmesi olup, nakledilen dokuya greft, 'transplant' veya 'yama', dokunun alındığı bireye verici (donör), dokunun nakledildiği bireye alıcı (recipient) denir. Transplante edilen dokular, alıcı ve verici arasındaki genetik yakınlık derecesine göre sınıflandırılırlar (Diker, 1998):

- **Otogreft:** Bir bireyin bir bölgesinden alınıp başka bir bölgesine nakledilen dokulardır (örneğin; derideki maddi kaybı kapatmak için, vücudun başka bir bölgesinden alınan derinin nakledilmesi).
- **İzogreft (Singreft):** Bir türün aynı genetik yapıya sahip bireyleri (singenik, izogenik) arasında nakledilen dokulardır (örneğin; tek yumurta ikizleri arasında nakledilen dokular).
- **Allogreft:** Bir türün, genetik yönden farklı bireyleri (allogenik) arasında nakledilen dokulardır (örneğin; yakın akraba olmayan veya farklı ırklardan bireyler arasında nakledilen dokular). Allogreftler üzerinde yabancı olarak tanınan moleküllere ‘alloantijen’ denir. Alloantijenlerle reaksiyona giren lenfositler ve antikorlar ise ‘alloreaktif’ olarak nitelenir.
- **Ksenogreft (heterogreft):** İki farklı türden hayvanlar arasında nakledilen dokulardır (örneğin; köpekten maymuna nakledilen dokular).

Bir greftin alıcı vücudunda yaşama şansı, direkt olarak verici ile alıcı arasındaki doku uyumuna bağlıdır. Bir doku veya organ genetik bakımdan farklı bir hayvana nakledildiğinde, greftin hücreleri üzerindeki birçok antijene karşı immun yanıt oluşur ve bunlara transplantasyon antijenleri denir. Doku reddine sebep olan üç önemli grup transplantasyon antijeni vardır. Bunlar, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I antijenleri, MHC sınıf II antijenleri ve kan grubu antijenleridir. Bu antijenlerin tümü, greft hücreleri üzerinde bulunur fakat dağılımları farklı olabilir. MHC-I antijenleri hemen tüm çekirdekli hücreler üzerinde, ana kan grubu antijenleri eritrositler ve çekirdekli hücreler üzerinde, MHC-II antijenleri immun sistem hücreleri ile bazı hayvanlarda damar endoteli üzerinde bulunur (Diker, 1998).

Transplantasyon sonrası proinflatuar sitokinler, adezyon molekülleri ve pro-angiogenik faktörlerin artışı, korneada immun hücrelerin infiltrasyonu, yeni kan ve lenf damarları oluşumu ile sonuçlanır. Yangısal ortamda MHC-II moleküllerini edinen antijen sunan hücreler korneadan çıkarak lenf damarları yoluyla lenf düğümlerine ulaşır ve burada Th0 T hücrelerine alloantijenleri sunarlar. Daha sonra bu T hücreleri IFN-gama salgılayan CD4+ TH1 hücrelerine farklılaşır. Alloreaktif TH1 hücreleri kan

damarları yoluyla grefte doğru hareket ederler ve allojenik dokuya karşı gecikmiş tip hipersensitivite yanıtını başlatırlar ve sonuç olarak grefte opaklaşma ve bozulma şekillenir (Amouzegar ve ark., 2016). Allogreft reddinde CD8+ veya sitotoksik T hücrelerinin de rolü bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda bu hücrelerin greft reddinde yüksek risk faktörü olduğu belirtilirken, diğer bazı çalışmalarda CD8+ T hücreleri yetersiz farelerde de korneal allogreft reddinin şekillendiği bildirilmiştir (Yamada J ve ark., 2001; Niederkorn JY ve ark., 2006). Sonuç olarak CD8+ T hücre yanıtının korneal allogreft reddinde mutlaka gerekli bir durum olmadığı ancak antijen sunan hücrelerin uyarımları ile birlikte CD8+ T hücrelerinin greft reddinde rol oynadığı rapor edilmiştir (Boisgerault ve ark., 2001).

Rutin klinik uygulamalarda greftin yaşam süresini uzatmak için çeşitli tıbbi uygulamalar yapılarak doğal koşullarda kısa sürede reddedilen greftlerin yaşama şansı arttırılır. Transplantasyondan önce yapılan işlemler; alıcı ve verici arasındaki doku uyumunun saptanmasıdır. Bunun için, birinci derecede önemli olan kan grupları uyumudur. Doku tiplendirilmesinde serolojik testler, karışık lenfosit reaksiyonu ve normal lenfosit transfer testi kullanılır. Bu testler neticesinde en uygun verici belirlenir (Diker, 1998).

Greft reddini önlemek için alıcı ve verici çeşitli işlemlerle transplantasyona hazırlanabilir. Bu amaçla alıcının immun sistemi çeşitli yönlerden baskılanabilir. Bunun için, T hücreleri çeşitli ilaçlarla lize edilebilir veya fonksiyonları engellenebilir; B hücreleri inhibe edilebilir veya önceden oluşmuş doğal antikorlar dolaşımdan uzaklaştırılabilir; alıcı grefte karşı toleranslı hale getirilebilir. Alıcı immun sistemini baskılamak ve yangısal reaksiyonların oluşumunu engellemek için sitotoksik ilaçlar, antimetabolitler ve antienflamatuar ilaçlar kullanılır (Diker, 1998).

Kornea, vücudun immun denetiminden gizlenen dokular arasında kabul edilmektedir ve kornea allogreftleri normal koşullar altında reddedilmez. Başlangıçta bunun korneaya lenf drenajı olmamasından ve sitotoksik hücrelerin ulaşamamasından kaynaklandığı sanılırdı. Ancak, bugün vücudun korneada yangı oluşumunu diğer yollarla kontrol altında tuttuğu anlaşılmıştır. Bunlar; kan doku bariyerinin varlığı,

düşük düzeyde MHC antijenlerine sahip olması, ve TGF β gibi immunsupresif sitokinler içermesidir. (Diker, 1998).

Keratoplastinin başlıca amaçları; hastaya görme yeteneğini kazandırmak, kornea hastalığının eliminasyonu, binoküler görüşün sağlanması ve ağrının giderilmesidir. Bu amaçla keratoplastinin endikasyonları dört grupta toplanabilir.

1. Optik endikasyonlar: Görme keskinliğinin artırılması amacıyla hastalıklı kornea dokusunun saydam kornea ile değiştirilmesidir. En sık görülen optik endikasyon büllöz keratopatidir. Bunun dışında keratokonus, kornea distrofisi ve dejenerasyonlar, kornea skarı ve keratitisler de endikasyonları arasında yer alır.

2. Tektonik endikasyonlar: Gözün anatomik bütünlüğünün korunması amacıyla yapılır. Stromal incelme ve descement fıtığı gibi durumları içerir.

3. Terapötik endikasyonlar: Medikal tedaviye cevap vermeyen durumlarda inflamasyonlu kornea dokusunun çıkarılması amacıyla yapılır. Görme seviyesindeki artış ikinci plandadır.

4. Kozmetik endikasyonlar: Gözün dış görüntüsünün düzeltilmesi amacıyla yapılır. Hastanın görme şansı yoktur (Tasman ve Jaeger, 2002).

Keratoplasti korneaya tam kat uygulandığında penetran keratoplasti, kısmi kalınlıkta uygulanırsa lamellar keratoplasti adını alır. Greftin alındığı dokuya göre allokeratoplasti ve otokeratoplasti olarak tanımlanır. Allokeratoplasti için greft aynı türde başka bir bireyden sağlanırken otokeratoplastide hastanın kendi korneası kullanılır. Otokeratoplasti aynı gözdeki santral opasitenin yerinin değiştirilmesi şeklinde (rotasyonel otogreft) veya diğer gözden alınan kornea dokusunun kullanılması şeklinde (kontrolateral otogreft) olabilir. (Trimarchi ve ark., 2002).

A. Lamellar Keratoplasti

Lamellar kornea cerrahisi tıbbın temel prensiplerinden biri olan “önce zarar vermeme” ilkesine dayanmaktadır. Bu teknik ile korneanın sadece hastalıklı olan

kısmı çıkartılır ve alıcının sağlıklı kornea dokuları yerinde bırakılmaktadır. Lamellar keratoplasti cerrahisi; günümüzde alıcı endotelindeki önemsenecek kadar az kayıp olması, düşük red oranı ve uzun greft ömrü nedeniyle keratokonus ve diğer durumlarda sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Lamellar keratoplasti, başlıca anterior ve posterior lamellar keratoplasti olarak ikiye ayrılır (Cursiefen ve ark, 2016; Espandar ve ark., 2013; Terry MA, 2000).

Anteriör Lamellar Keratoplasti (ALKP)

Anterior lameller keratoplasti, korneanın sadece ön tabakalarını tutan hastalıkların tedavisi veya korneal incelmelerde güçlendirme amacı ile uygulanır. Tam kat greftler genelde dairesel olduğu halde, lameller greftler ihtiyaca göre değişik kalınlık, şekil ve genişlikte olabilir. Anteriör lameller keratoplastide; hastanın anterior stromal lameli uzaklaştırılır ve parsiyel kalınlıkta stroma, bazal lamina ve epiteliumu içeren donör kornea transplante edilir. Stroma, kornea kalınlığının yaklaşık % 90'ı kadardır ve 300-500 lamelladan oluşmaktadır. Yüzeyde lameller çok iç içe girmiştir ve oblik yerleşimlidir. Arka 2/3 kısmında ise lameller kornea yüzeyine paralel yerleşmektedir. Bu özelliklerden dolayı kornea lamellerini önde soymak daha zorken arkada soymak daha kolaydır (Sutphin ve ark., 2003).

Anteriör lamellar keratoplastide en önemli aşama alıcı kornea yatağının hazırlanmasıdır. Hem maksimum derinlikte alıcı yatak elde edilmesi hem de elde edilen yüzeyin muntazam olması cerrahinin başarısı ile yakından ilişkilidir. Alıcı yatak hazırlanması için stroma manuel ya da değişik teknikler yardımıyla soyulabildiği gibi mikrokeratom ve femtosaniye lazer kullanılarak da uzaklaştırılabilir. Anteriör lamellar keratoplasti otomatize lameller terapötik keratoplasti, mikrokeratom tekniği ve femtosaniye lazer yardımcı lameller keratoplasti yöntemleri kullanılarak uygulanır (Çetinkaya, 2014)

Posteriör Lamellar Keratoplasti (PLKP)

Posteriör lameller keratoplasti, büllöz keratopati gibi kornea endotel yetmezliği ile seyreden patolojilerde sadece hastalıklı posteriör korneal tabakaların uzaklaştırılarak donör doku ile değiştirilmesini amaçlar. Posteriör lamellar keratoplasti Descement zarı endotelial keratoplasti, Descement soymalı otomatize endotelial keratoplasti yöntemleri kullanılarak uygulanır (Çetinkaya, 2014)

Descement soymalı otomatize endotelial keratoplasti işlemi; kısaca alıcı yataktan endoteliyum ve descement membranının soyulması, ince bir arka donör stroma, onun üzerinde Descement membranı ve endotelinden oluşan dokunun buraya nakledilmesidir. Donörün lameller diseksiyonu için 16 mm çapında korneoskleral donör rim artifisyal kamara üzerine yerleştirilir. Mekanik mikrokeratom ile anterior lameller kısım uzaklaştırılır. Donörün kalan arka kısmı ve endoteli, endotel yukarı gelecek şekilde donör punch üzerine yerleştirilir ve istenilen çapta kesilir. Bu şekilde lameller donör hazırlandıktan sonra transplantasyon yapılacak hastanın korneası dışarıdan marker ile işaretlenir. Sınırlanmış descement membranı alanı özel soyucu aleti kullanılarak soyulur. Bu şekilde alıcı bölge hazırlandıktan sonra donör doku katlanır. Goosey Forceps'si veya benzeri bir araç yardımıyla ön kamaraya sokulur. İrrigasyon veya hava enjeksiyonu ile donör ön kamarada endotel tarafı aşağı bakacak şekilde açılır. Donör dokusu iyice santralize edildikten sonra ön kamaraya hava kabarcığı verilerek donörün hastanın korneasına basınçla yapışması sağlanır (Melles ve ark., 2002; Price, 2005).

Descement zarı endotel keratoplastinin Descement soymalı otomatize endotelial keratoplastiden farkı, verici korneada stroma olmaksızın sadece Descement zarı ve endotelin nakledilmesidir. Descement zarı endotel keratoplasti Descement soymalı otomatize endotelial keratoplasti ile kıyaslandığı zaman daha az dokunun nakledilmesi sebebiyle tedavi süresi kısa ve red riski daha azdır. Graft reddinin daha az görülmesi, donör dokuda stroma olmadığı için immünojenik reaksiyonun daha az olmasına bağlanmıştır (Ple-Plakon ve Shtein, 2014).

B. Penetran Keratoplasti

Penetran keratoplasti, hastalıklı kornea dokusunun tüm katları ile sağlıklı donör dokusu ile değiştirilmesidir. Dünyada en fazla uygulanan solid doku transplantasyonu penetran keratoplastidir (Arslan ve ark., 2000).

Penetran keratoplastide başarı oranı kornea anatomisi ve fizyolojisinin daha iyi anlaşılması, immünolojik prensiplerin saptanması, kornea saklama yöntemlerinin gelişmesi, mikrocerrahi yöntem ve teknolojisindeki ilerlemeler ile antienflamatuar, immunosupresif ve antibakteriyel ilaçların kullanılmasıyla % 90'lara ulaşmıştır (Albert, 1996; Mannis ve Krachmer, 1981; Forstot ve Kaufman, 1977).

Penetran keratoplastide kullanılacak donör kornea, ölüm sonrası en geç 24 saat içinde alınmalıdır (Bengisu, 1985).

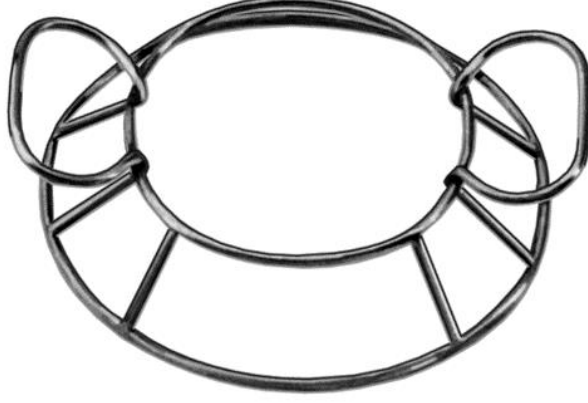
Cerrahi Yöntem

Penetran keratoplasti operasyonu ana hatları ile skleral destek halkasının yerleştirilmesi, greftin santralizasyonu, alıcı korneanın trepanasyonu, alıcı kornea yatağının hazırlanması, donör korneanın hazırlanması ve donör korneanın dikilmesi aşamalarından oluşur (Barron, 1998).

1. Skleral Destek Halkasının Yerleştirilmesi

Hasta kornea dokusunun uzaklaştırılması sonrası, pozitif vitreus basıncının etkisiyle iris, lens ve vitreusun ön tarafa doğru yer değiştirmesi sklera kollapsı olarak adlandırılır ve sklera kollapsını engellemek için çeşitli tiplerde sklera destek halkaları geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı gözün büyüklüğüne göre değişik ebatları olan McNeil- Goldman (Şekil 2.62) ve Flieringa (Şekil 2.63) halkalarıdır. McNeil-Goldman sklera ve blefarosta halkası göze yerleştirildiğinde, ön halka bulbar konjunktivaya, arka halka fornikslere, bleforosta ise kapak anteriörüne gelmektedir. Yerleştirilen halka 5-0 bir iple skleraya dikilir, sutureasyonun düzgün yapılması olası korneal distorsiyon ve astigmatizmanın engellenmesin için önemlidir. Bunun için

genellikle dört dikiş yeterlidir ve nadiren de olsa dikiş işlemi sırasında subkonjunktival kanamaların olabileceği unutulmamalıdır (McNeill ve ark., 1977; Olson, 1981).



Şekil 2.62. McNeil- Goldman sklera ve blefarosta halkası (Anonim-3).



Şekil 2.63. Flieringa halkası (Anonim-4).

2- Greftin Santralizasyonu

Penetran keratoplasti için santralizasyon işlemi, doku reddi ve postoperatif astigmatizma olmaması açısından oldukça önemlidir. Bunun yanında santralize olmamış greft, periferik anterior sineşiye de neden olabilir. Ancak bazı durumlarda (örneğin; enfeksiyöz bir korneal ülser sonucu korneanın periferinde gelişen perforasyon) desantralize greftler endikasyonu da mevcuttur (Barron, 1998; Van ve ark., 1985).

3- Alıcı Korneanın Trepanasyonu

Penetran keratoplastinin endike olduğu kornea hastalığının boyutuna ve lokalizasyonuna göre alıcı yatağı hazırlanır. Genel olarak kesi genişliği ne kadar fazla ve greftin büyüklüğü ne kadar çok ise korneal greft reddinin riski de o kadar fazladır. Kornea kesisinde genellikle 7-8 mm çapları arasındaki korneal trepanlar kullanılmaktadır. Ancak enfeksiyöz keratitis gibi bazı durumlarda daha geniş bir trepan kullanıldığı gibi daha küçük göz yapısına sahip olgularda küçük çaplı trepanlar da kullanılabilir. Eğer doku yatağı oluşturulacak kornea vaskülarize ise limbustaki yüzeysel damarlar trepanasyon öncesi koterize edilebilir (Barron, 1998; Price ve ark., 1996).

Korneada düzgün ve iyi sınırlı kesi yapabilmek için çeşitli tiplerde korneal trepanlar geliştirilmiştir. Alıcı korneanın kesilmesi için üç ayrı trepan türü vardır. Bunlar; basit manuel trepan, motorize trepan ve vakumlu trepanlardır. Standart trepanlar genel olarak sirküler çelik bir bıçak ve buna ilaveten elle tutulan bir bölümden oluşur. Korneal trepanasyon sırasında trepan bıçağı, mümkün olduğunca korneaya dik olacak şekilde tutulmalı ve başparmakla işaret parmağı arasında rotasyon uygulanarak kesi yapılmalıdır (Barron, 1998).

Barron radial vakumlu trepan, korneaya uygulanan trepanasyon sırasında oluşturduğu vakum sayesinde korneayı fiks ettiği için oldukça yaygın ve popülerdir. Bu trepanın gövdesi, elle tutmak ve sabitlemek için gerekli olan vakum çemberinden oluşmaktadır. Trepanasyonun bıçak kısmı saat yönünde çevrildiğinde alçalır (kesi

yapar), saat yönünün tersinde çevrildiğinde ise yükselir ve kesi alanından uzaklaşır. Barron radial vakumlu trepan her 90 derecelik rotasyonu ile 0.06 ml ilerlemektedir. Bu trepanın çapları 6 ile 9 mm arasında olup 0.5 mm'lik aralıklarla çeşitli çapları bulunmaktadır. Trepanasyon uygulaması esnasında trepanın ön kameraya girilmeden Descement membrana mümkün mertebe yaklaşılan kadar kesilmesi önerilir. Ön kamaraya girildiğinde daha fazla rotasyon iris ve lense zarar verebilmektedir (Barron, 1998).

4. Alıcı Kornea Yatağının Hazırlanması

Trepan ile yapılan kesi dudakları forseps kullanılarak ayrılır ve bistüri ile kornea kesilerek ön kamaraya girilir. Ön kamaraya bistüri ile girmek için en uygun yer sağ elini kullanan cerrahlar için saat 9 yönü iken sol elini kullananlar için ise saat 3 yönüdür. Ensizyon sırasında ön kamera sıvısının yara dudakları arasından geldiği görülmelidir. Ön kameradan sıvı geldiği görülmez ise Descement membranının dekole olduğu (ayrıldığı) düşünülür. ön kameradan sıvı geldiğinin farkına varılmadığı durumda, tüm Descement membranı sıyrılır ve postoperatif gref yetmezliği gelişir (Barron, 1998; Brown ve ark., 1965).

5. Donör Korneanın Hazırlanması

Donör kornea hazırlanırken kornea çapının kaç mm olacağı oldukça önemlidir. Donör kornea trepan çapı, alıcı korneayı kesmek için kullanılan trepanın çapına, lensin durumuna ve ön kamera açısına bağlıdır. Donör korneanın çapının alıcı kornea çapına göre geniş olması postoperatif dönemde kornea dikleşmesine neden olmakta ve bu da sonucu olarak hastada miyopati gelişmesine neden olmaktadır. Hasarlı korneaya göre belirlenen alıcı trepanın çapı 7 mm'den küçük veya 9 mm'den büyükse, hazırlanacak gref 1 mm daha büyük olmalıdır. Eğer trepan çapı 7-9 mm arasında ise 0.5 mm daha büyük greft kullanılmaktadır. 7.5 mm'lik bir alıcı yatağa 8 mm'lik gref yerleştirilmesi 4 D'lik bir myopiye, 8 mm'lik alıcı yatağı 8.5 mm'lik daha greft yerleştirilmesi ise 2.5D'lik bir myopiye neden olduğu ve 7.5 mm'lik bir alıcı yatağı 0.25 mm daha büyük bir greft konmasında ise herhangi bir refraktif bozukluğun oluşmadığı bildirilmiştir (Barron, 1998; Goble ve ark., 1994; Spadea ve ark., 1996).

6. Donör Korneanın Dikilmesi

Dikiş için çoğunlukla naylon veya polyester ip kullanılır. Naylon ipin kullanımı kolaydır, ancak hidrolize olabilen bir materyal olması sebebiyle kendiliğinden kopabilir. Naylon ipin elastik olması düğüm sıkılığının ayarlanmasında sorun yaratan ve bu nedenle özen gösterilmesi gereken bir durumdur (Frueh ve ark., 1992).

Polyester ip oldukça güçlü bir yapıya sahiptir, ancak elastik olmaması nedeniyle kullanımı ve düğüm sıkılığının ayarlanması oldukça zordur. Polyester ipler dokuları zedeleyici etkisi sebebiyle dikkatli kullanılmalıdır (Frucht-Pery, 1995; Bertram ve ark., 1992).

Penetran keratoplastide; basit ayrı, sürekli, kombine ve çiftli sürekli dikiş teknikleri kullanılmaktadır. Tüm dikiş tekniklerinde öncelikli olarak dört adet kardinal (saat 12,6,3,9 yönlerinde) dikiş atılmaktadır. İlk dikiş saat 6 yönünde, ikinci dikiş ise 180 derece karşısına (saat 12 yönünde) atılır. İkinci dikişin tam karşıya atılması dokuların dağılımını belirlediği için oldukça önemlidir. Eğer ikinci dikiş uygun olmayan şekilde uygulanırsa postoperatif dönemde astigmatizmaya neden olur. Üçüncü ve dördüncü dikiş, ilk iki dikişe 90 derece açıda olacak şekilde (saat 3 ve 9 yönünde) uygulanır. (McNeill ve Kaufman,1977; McNeill ve Wessels, 1989; Lin ve ark.,1990; Assil ve ark., 1992; Hope-Ross ve ark., 1993; Filatov ve ark., 1993; Clinch ve ark.,1993; Murta ve ark., 1994; Hovding, 1994; Serdarevic ve ark., 1994; Filatov ve ark., 1996; Chell ve ark, 1996)

Ayrı dikişler kardinal dikişlere benzer şekilde uygulanmaktadır. 10-0 naylon ip Descement membranın hemen önünden ve alıcı korneada yara dudağına 1 mm uzaklıktan geçirilir. Uygulanacak mesafe kornea çok ince ise limbusa hatta daha ileriye kadar uzatılabilir. Bazı cerrahlar dikiş sırasında korneanın tüm katlarını geçmektedir. Bu tam kat dikiş tekniği daha çok endotel hasarına sebep verirken dikiş yolu boyunca sızdırmaya ve alıcı yatakta doku hasarı ve yırtılmalara neden olabilmektedir. Ayrı dikiş konulacaksa genel olarak 16 sütür kullanılır. Bu dört kardinal dikiş arasına atılacak üçer dikiş şeklindedir (Barron, 1998).

Sürekli dikiş ayrı dikişe göre daha çabuk uygulanır. İlk dikiş alıcı yataktan geçirilerek sürekli 24 dikiş atılır ve her dönüşten sonra dikiş forseps kullanılarak paralel bir şekilde sıkıştırılır. Eğer dikiş paralel olarak sıkıştırılmazsa ve tutulmazsa kopabilir. En son dikiş korneal greftin tüm çevresini döndükten sonra greftten geçirilerek başlangıçtaki uçla düğümlenir ve yara yerine gömülür. Düğümden önce kardinal dikiş uzaklaştırılır ve daha sonra sıkıştırma işlemi uygulanır. Sürekli dikiş tekniğinin bazı dezavantajları vardır. İstenilen ölçüde dönüş elde edilemediğinde düzeltme yapılamaz ve eğer iğne ucu körleşirse geri kalan dikişler zorlaşabilir. İp koptuğunda başka bir ip kopan ipin ucuna gelene kadar atılır ve sonunda bu uçlar önce üç kez sonra iki kez düğümlenerek yara yerine gömülür. Devamlı dikiş ile astigmatizmanın intraoperatif olarak düzeltilmesi düğüm sıklığı ile sağlanabilir. Bu ayarlamadan önce sklera destek halkası çıkarılır ve kornea tamponlanmış tuzlu su ile ıslatılarak anterior yüzeyi kerataskopla incelenir. Düzgün bir kornea yüzeyinde refleksiyon halkası sferiktir. Eğer bu durum oval ise bu astigmatizmanın olduğuna işaret eder ve bu doğrultuda gerekli düzeltmeler yapılabilir. (Barron, 1998).

Kombine dikiş; ayrı ve sürekli dikişlerin birlikte uygulanmasıdır. Kombine dikişte ayrı dikiş sayısı genellikle 8, 12 ya da 16'dır. Düğüm ucu iyice kısaltılıp alıcı korneaya doğru döndürülerek kornea içerisine gömülür. Bu sayede kornea operasyon sonrası irritasyon ve dikişe bağlı vaskülarizasyondan korunmuş olur. Düğümü eğer alıcı yatak çok ince değilse, greft içine gömmek gerekir. Çünkü dikiş uzaklaştırılırken korneal greft üzerine traksiyon uygulanabilir ve yara yeri tekrar açılabilir. Eğer dikiş esnasında alıcı yatakta herhangi bir doku defekti oluşursa bu doku defekti atılan dikişe dik gelecek tarzda 11-0 iple ya da aynı yöndeki ilk dikişten daha uzun bir dikişle kapatılabilir (Barron, 1998).

Çift ve sürekli dikişlerde 10-0 sütür ile 16 dönüş yapılarak kornea etrafı dikilir ve sonrasında 11-0 sütür kullanılarak aynı dönüş tekrarlanır. Dikişler tamamlandıktan sonra yara yerinin sızdırıp sızdırmadığı üçgen sponj kullanılarak kontrol edilmelidir. Ön kameraya viskoelastik madde verilen olgularda kullanılan viskoelastik madde yara kısmını tıkayarak operasyon sonrası dönemde sızıntıya sebep olabilir. Eğer ki ayrı dikiş konulmuşsa sızıntının olduğu yere ek bir sütür uygulanabilir. Devamlı dikiş uygulandığı durumlarda, sızıntı yerine ayrı dikiş konması postoperatif dönemde diğer

yara bölgelerinden de sızıntıya sebep olabilir. Devamlı dikiş uygulanan vakalarda sızıntıyı tedavi için ip düğümlememişse sıkıştırılabilir. Düğümlemiş ise açılmalı ve sıkıştırılarak yeni bir düğüm için yeterli uzunlukta ip elde edilmelidir veya tüm kornea çevresine ayrı dikiş uygulanmalıdır (Barron, 1998).

Penetran keratoplasti sonrası gevşeyen ve vaskülarize olan dikişler uzaklaştırılır. Operasyon sonrası dikişler yaranın iyileşmesiyle uzaklaştırılabilir. Ancak yaranın iyileşmesinin tespitinde yaranın klinik görünümü her zaman yeterli olmamaktadır. Penetran keratoplasti sonrası dikişin uzaklaştırması için belirlenmiş kesin ve güvenli bir zamanlama kriteri yoktur. Penetran keratoplasti sırasında ayrı dikiş kullanılmışsa dikişler genellikle postoperatif 6-12 ay arasında uzaklaştırılabilir. Eğer ayrı ve devamlı dikişler birlikte uygulanmışsa postoperatif 3. aydan başlayarak ayrı dikişler alınabilir. Çift devamlı dikiş kullanıldığı durumlarda 10-0 ip kullanılarak atılan dikişler postoperatif 3. ayda uzaklaştırılabilirken, 11-0 ip ile atılan dikişler en az 1 yıl süreyle yerinde bırakılmalıdır (Barron, 1998).

7. Postoperatif Tedavi

Penetran keratoplasti sonrası ilk hafta günde dört kez olmak üzere topikal antibiyotikli damlalar kullanılmaktadır. Özellikle aminoglikozit türü göz damlaları, epitel doku üzerine toksik etkisi nedeniyle uzun süre kullanılmamalıdır. Eğer penetran keratoplasti enfeksiyöz bir keratitis sonucunda yapılmış ise topikal antibiyotikler daha uzun süre ve daha sık kullanılabilir. Korneal perforasyonu olan vakalarda sistemik antibiyotikler de kullanılması gerekebilir. Fungal keratitis bulunan olgularda postoperatif birkaç hafta topikal olarak natamisin ve oral yoldan flukanazol kullanılabilir. Fungal keratitis bulunan olgularda fungal etkenler alıcı yatakta ve ön kamera sıvısında bulunsu dahi gözün durumu iyiye giderek neredeyse hemen hemen hiç endoftalmi görülmeksizin iyileşirler (Barron, 1998). Herpes keratitisinde klinik açıdan latent olgularda, topikal antiviral tedavi uygulanmalıdır (Barney ve Foster, 1994; Simon ve Pavan-Langston, 1996). Postoperatif dönemde greft reddini önlemek amacıyla subkonjunktival 0.5-1 ml metil prednizolon asetat (80 mg/ml) ya da topikal kortikosteroidler (% 1'lik prednizolon asetat, % 0,1'lik deksametazon fostat) günde 4-6 kez bir damla şeklinde kullanılır ve üç ay içerisinde yavaş yavaş azaltılır. Yüksek

greft reddi bulunan olgularda kortikosteroidler daha sık ve daha uzun süre kullanılabilir. Ayrıca bu vakalarda sistemik yoldan kortikosteroidler de uygulanabilmektedir (Barron, 1998). Postoperatif dönemde korneaya uygulanan antibiyotik ve kortikosteroidlerin sebep olabileceği epitel defektler yönünden kornea sık sık kontrol edilmeli ve tedavi yönlendirilmelidir. Keratoplasti sonrası epitelin normal morfolojisine dönmesi birkaç ay sürmektedir. Epitel defektinin üç haftadan daha uzun sürmesi durumlarında stromada erime riskine karşı vakalarda geçici tarsorafi yapılabilir (Barron, 1998).

2.9. Biyolojik Kan Ürünleri

Keratoplasti operasyonları sonrasında hızlı greft reepitelizasyonu ve sağlam bir epitelyumun koruması, postoperatif görme keskinliği, greft saydamlığı, greft sağ kalımı, stromanın enfeksiyon ve erimelere karşı korunmasında, büyüme ve epitelyotrofik faktörlerden zengin biyolojik kan ürünleri önemli rol oynar. Zengin büyüme faktörleri kaynağı olan ve akut oküler yüzey tedavisinde topikal olarak kullanılan biyolojik kan ürünleri arasında otolog kan serumu, göbek kordonu serumu ve trombositlerden zengin plazma bulunmaktadır (Liang ve ark., 2009; Panda ve ark., 2012; Semeraro ve ark., 2014; Sharma ve ark., 2011; Sharma ve ark., 2015; Sharma N, 2016).

2.9.1. Trombositlerden Zengin Plazma

Trombositlerden zengin plazma, tam kanın santrifüj edildikten sonra trombositlerden zengin olan plazma kısmının ayrıştırılması ile elde edilen bir kan ürünüdür. Bu kan ürününün tedavi amaçlı kullanılmasının temelinde, yara iyileşmesinde daha az görev alan eritrositlerin, trombositlere oranını azaltmak ve yara iyileşmesi için oldukça faydalı olan büyüme faktörlerinin % 94'e yakın oranda olmasıdır. (Dhillon, 2012). Trombositlerin yapısında transforming büyüme faktörü (TGF)- α 1 ve TGF- α 2, epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) ve platelet kaynaklı growth faktörü (PDGF)'ün 3 izomeri (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF AB) gibi bir çok büyüme faktörleri yanında tromboplastin, trombospondin, koagülasyon faktörleri, endostatin, kalsiyum, serotonin, histamin ve hidrolitik enzimleri de yer alır. Trombositlerde bulunan bu

büyüme faktörleri ve sitokinleri hücrelerin rejenerasyonunda önemli rol oynar (Jang ve ark., 2012).

Tablo 2.1. Trombositten zengin plazma içeriğinde bulunan büyüme faktörleri ve fonksiyonları (Dhillon ve ark., 2012).

Büyüme faktörü	Fonksiyonları
Transforming büyüme faktörü β (TGF- β)	Farklılaşmamış mezenkimal hücre proliferasyonunu uyarır. Endotelial, fibroblastik ve osteoblastik mitogenezi regüle eder Kollojen sentezini ve kollagenaz sekresyonunu regüle eder. Diğer büyüme faktörlerinin mitojenik etkisini regüle eder. Endotelial kemotaksisi ve anjiogenezi stimüle eder. Makrofaj ve lenfosit proliferasyonunu inhibe eder.
Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	Makrofaj ve lenfosit proliferasyonunu inhibe eder. Mezenkimal hücreler, kondrositler ve osteoblastlar için mitojeniktir.
Trombosit kaynaklı büyüme faktörü a ve b (PDGF)	Mezenkimal hücreler ve osteoblastlar için mitojeniktir. Düz kas, glial ve fibroblast hücrelerinde mitogenezi ve kemotaksisi stimüle eder. Kollojen sentezini ve kollagenaz sekresyonunu regüle eder. Makrofaj ve nötrofil kemotaksisini stimüle eder.
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	Endotelial kemotaksisi veya anjiogenezi stimüle eder. Kollojenaz sentezini regüle eder. Epitelial veya mezenkimal mitogenezi stimüle eder.
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)	Anjiogenezi ve damar permeabilitesini artırır Endotel hücreleri için mitogenezi stimüle eder.
Konnektif doku büyüme faktörü (CTGF)	Anjiogenezi destekler Kartilaj rejenerasyonu Fibrozis ve platelet adezyonu
İnsülin benzeri büyüme faktörü (ILGF 1 ve 2)	Fibroblastlar için kemotaktiktir ve protein sentezini stimüle eder. Kemik formasyonunu artırır.
Platelet faktör 4 (PF-4)	Nötrofillerin yaradaki başlangıç etkilerini stimüle eder Fibroblastlar için kemozis artırıcı
İnterlökin 8 (IL-8)	Proinflamatuvar mediatör İnflamatuvar hücreleri güçlendirici
Keratinositik growth faktörü (KGF)	Endotelial hücrelerin büyümesini, migrasyonunu, adezyonunu ve sağ kalımını destekler. Anjiogenezis

2.9.2. Otolog Kan Serumu

Serum, kanın şekilli elemanlarından ve pıhtılaşma faktörlerinden ayrılmış olan sıvı kısmı olup EGF, fibronectin, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), P maddesi, IGF-1, TGF- β , NGF, PDGF, albumin, α 2 makroglobulin, vitamin A gibi epitel üzerine etkili birçok faktörü içermektedir. Serumun A vitamini, TGF- β , IGF-1, NGF, fibronectin ve lizozim yoğunlukları gözyaşından fazla iken IgA, EGF ve C vitamini yoğunlukları gözyaşındaki düzeylerden düşüktür (Chen ve ark., 1999; Tsubota ve Higuchi, 2000). Fibronectin, hücre migrasyonunu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. EGF, epitel hücrelerinin migrasyonunu artırır ve antiapoptotik etki gösterir. TGF- β , stroma ve epitel tamirinde görev alırken α 2 makroglobulinin antikollajenaz, albuminin ise antiapoptotik etkileri vardır. A vitamini eksikliği; goblet hücre kaybına, keratinizasyona, kornea ve konjunktiva epitel metaplazisine yol açar. PDGF, korneal fibroblast proliferasyonunu düzenler ve yara iyileşmesinde migrasyonu artırır. HGF, kornea epitel hücrelerinde proliferasyonu, motiliteyi ve diferansiyasyonu düzenler. FGF, direkt olarak ve TGF- β aracılı hücre proliferasyonunu aktive ederek yara iyileşmesini uyarır (Berman, 1975; Higuchi, 2007; Kim, 2009; Klenkler, 2004; Roberts, 2002; Quinto ve ark., 2008).

Serum, biyokimyasal (osmolalite, pH) ve biyomekanik özellikleri bakımından doğal gözyaşına benzerlik göstermesi yanında büyüme faktörleri ve vitaminler gibi oküler yüzeyin sağlıklı kalabilmesi için gerekli maddeleri içermektedir. Ayrıca lizozim, IgG ve komplemanlar gibi bakteriyostatik bileşenleri de bulunmaktadır (Geerling ve ark., 2004; Geerling ve ark., 2005). Kanın pıhtılaşmaya bırakılma süresi farklı çalışmalarda 15 dakika ile 72 saat arasında değişmektedir. Bekleme süresi arttıkça daha yüksek yoğunluklarda EGF, TGF- β 1 ve HGF elde edildiği gösterilmiştir. Bu durum pıhtılaşma süresinin uzaması ile trombositlerin alfa granüllerinde depolanan büyüme faktörlerinin salınımının artması ile açıklanabilir (Geerling ve ark., 2005).

Otolog serumun içeriğinde yer alan büyüme faktörlerinin bir bölümünün 24 saatlik bekleme sonunda % 50'den fazla oranda azaldığı gösterilmiştir (Bradley ve ark., 2009). Şüphesiz en etkin otolog serum her gün taze olarak hazırlanandır. Ancak otolog serumun her gün yeniden hazırlanması hastanın damarına her gün işlem yapılması,

aynı iş gücünü her gün harcaması nedeniyle rutinde uygulanabilir görünmemektedir (Eğrilmez, 2010). EGF, TGF, fibronektin gibi büyüme ve yara iyileşme faktörlerinin 4°C’de 1 aya, -20°C’de 3 aya kadar saklanabilmesi sebebiyle günlük dozlara bölünmüş çok sayıda serumun bir defada hazırlanması daha uygulanabilir olarak kabul edilmiştir. (Geerling ve ark., 2005; Tsubota ve ark., 1999).

2.9.3. Göbek Kordon Serumu

Göbek kordon kanı serumu, oküler yüzey üzerine iyileştirici etkileri olan EGF, A vitamini, TGF- β , IGF-1, P maddesi, NGF gibi faktörlere sahiptir. İçerdiği EGF, NGF, TGF- β ve P maddesi yoğunlukları periferik kan serumundan yüksek, A vitamini ve IGF-1 düzeyleri ise daha düşüktür. Ancak göbek kordon serumunda bulunan A vitamini düzeyi gözyaşından yüksektir (Choi ve ark., 2007; Vajpayee, 2003). Bazı çalışmalarda akut kimyasal yaralanma sonrası oküler yüzey restorasyonunda kordon kanı serumunun, otolog serum ve yapay gözyaşına göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (Jang, 2012; Vajpayee RB, 2003).

Biyolojik Kan Ürünlerinde Bulunan Büyüme Faktörü ve Sitokinleri

Kornea yüzeyinin bütünlüğü hücresel proliferasyon, farklılaşma, motilite ve apoptozis arasındaki denge sayesinde korunur. Kornea fonksiyonlarının sürdürülebilmesinde epitel, stroma ve endotel tarafından üretilen büyüme faktörleri ve reseptörlerinin kritik önemi vardır. Büyüme faktörleri, oküler yüzeyde epitel hücrelerinin döngüsünü regüle ederek korneal rejenerasyona katkı sağlar (Klenkler ve Sheardown, 2004). Trombositten zengin plazma, otolog serum ve göbek kordon serumunda bulunan bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerinin özellikleri şu şekildedir.

1. *Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)*, trombositlerin α granüllerinde depolanır ve pıhtılaşma sırasında salınarak tüm yara iyileşmelerinde önemli rol oynar. PDGF trombositler için birincil büyüme faktörü olmasına rağmen monositler, makrofajlar, düz kas hücreleri ve diğer endotelial hücreler tarafından da sentezlenip salınırlar. Trombositlerin kan pıhtısında bulunması nedeniyle yara iyileşmesinde

PDGF birincil büyüme faktörü olarak salınarak revaskülarizasyonu ve kollajen sentezini destekler. Yara bölgesinde trombositler degranülasyona uğrayarak PDGF'nin yara bölgesinde dağılmasını sağlar. PDGF'nin etkinliği diğer büyüme faktörlerinin varlığına da bağlıdır. PDGF düz kas hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar ve lökositler için kuvvetli bir kemoakraktif özelliğe sahiptir. PDGF kemikte DNA ve protein sentezini uyarır ve kemik rezorpsiyonunu da başlatır. PDGF hedef aldığı hücrelerde yüzey reseptörlerine bağlanarak etkinliğini göstermeye başlar. Bu bağlanma yüksek enerjili fosfat bağının oluşması, sitoplazmik sinyal proteinlerinin uyarıları ile mitozis, anjiyogenezis ve makrofajların aktivasyonu gibi spesifik olaylar gerçekleşir. İyileşme hücrelerinde mitozis, anjiyogenezis, makrofaj aktivasyonu ile diğer büyüme faktörlerinin salınımı ve hücrelerin aktivasyonu gibi özel görevler üstlenir (Beccheroni ve ark. 2003; Carlson ve ark. 1998; Kupp ve ark. 2003).

2. *Fibronektin*; plazma, beyin-omurilik sıvısı, amniyotik sıvı, tükürük, humor aköz ve gözyaşı gibi vücut sıvılarında bulunan yüksek molekül ağırlığına sahip bir glikoproteindir. Hücre adezyonunda, migrasyonunda ve farklılaşmasında rol önemli oynar. Lökosit ve makrofajların fagositik aktivitelerini arttırarak etki gösterir. Fibronektin, oküler yüzeyde bulunan korneal yaraların iyileşmesinde önemli rol oynar. Oküler yüzey hasarlanmalarında vücudun yanıtı gözyaşı miktarında artma ve konjunktival damarlarda dilatasyondur. Oküler yüzeyde meydana gelen doku hasarında konjunktival damarlarda meydana gelen dilatasyon ile plazmada bulunan fibronektin, prekorneal gözyaşı tabakasına sızar. Buna ek olarak korneal yara iyileşmesi sırasında korneal epitel hücreleri ve keratositler tarafından da fibronektin üretimi olmaktadır (Balerio-Lukas, 1996).

3. *Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF- β)*; birbirlerine disülfid bağları ile bağlı iki zincirli bir polipeptit olup kemikte ve trombositlerde yüksek yoğunluklarda bulunur (Carlson ve ark., 1998). Bunun yanında osteoblastlar, makrofajlar ve diğer bazı hücrelerde de bulunur ve salgılanır. TGF- β otokrin ve parakrin mekanizmaların her ikisinde de görev alan düzenleyici bir moleküldür. Trombositler veya makrofajlar tarafında salındığında TGF- β 'nın etkinliklerini fibroblastlar, kemik iliği kök hücreleri, endotelial hücreler ve preosteoblastları içeren komşu hücreler üzerinde gösterir. TGF- β , fibronektin, anjiyogenezis,

glikozaminoglikanlar ve konnektif dokudaki kollajen üretimini uyarır. TGF- β , osteoblast öncü hücrelerinin mitogenezisi sağlar (Akçay ve ark. 2004; Carlson ve ark., 1998).

4. *Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)*; endotelial hücreler, fibroblastlar, renal hücreler, mezenşimal hücrelerden kaynaklanan glial hücreler üzerinde mitojenik, proapoptik ve migrasyonu ile farklılaşma aktivitesini destekleyici potansiyele sahiptir. Bunun yanında epitelizasyonu da desteklediği bildirilmiştir (Eppley ve ark., 2004) Ott, 2010'nın yaptığı bir çalışmada trombosit miktarındaki artışa bağlı olarak büyüme faktörlerinin yoğunluğunda yükseldiği ve elde edilen TZP' deki büyüme faktörü yoğunluğunun tam kandan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Enomoto ve ark., 2012'nin yaptığı çalışmada ise TZP'deki büyüme faktörü yoğunluğunun kan serumununkinden 2-3 kat fazla olduğu bildirilmiştir.

5. *Sinir Büyüme Faktörü (NGF)*; glial hücre kaynaklı nörotropik faktör, nörotropin-3 ve 4 gibi nörotropik faktörler ve reseptörleri kornea epitelinde bulunur. Bu faktörler kornea epitelinin proliferasyonuna ve duysal fonksiyonuna destek olur (Völcker, 2000). Korneal sinirler, kornea fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli olup korneadaki bir innervasyon kaybı, epitel metabolizmasına zarar vererek ülserasyona yol açar. Sinirlerden salgılanan nörotropinler doku homeostazisinde önemlidir (Aloe, 1998). NGF, proliferasyonu ve diferansiyasyonu artırır. Ancak etkinliği EGF'ye göre çok daha azdır (Kruse ve ark., 1993).

6. *P maddesi (PM)*; duysal sinir liflerinden salınan bir nöropeptittir. Nörotransmitter ve nöromodülatör olarak görev yapmaktadır ve oküler dokular üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. PM ve IGF-1'nin tek başına kornea epitel hücre göçüne etkisi olmadığı halde kombinasyonlarının sinerjistik olarak kornea epitel hücre göçünü arttırdığı gösterilmiştir. Nörotrofik keratopatiye bağlı persistan korneal epitel defektinin IGF-1 ve SP içeren göz damlası ile etkili bir şekilde tedavi edildiği gösterilmiştir (Nishida, 2012).

7. *Keratinosit Büyüme Faktörü (KGF)*; fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesinden, 28 kDa molekül ağırlığına sahip bir polipeptiddir. Kornea epitel hücrelerinde bulunur. EbF, FbF ve TGF- α ile aynı uyarı yolağını kullanır (Rubin ve ark., 1989). KGF, heparine bağlanır ve ihtiyaç durumunda salınmak üzere ekstra sellüler matriks’de depolanır. KGF reseptörleri yalnızca kornea epitelinde bulunur, ancak KGF transkripsiyonu stromada gerçekleşir (Iguchi ve ark., 2000). KGF, kornea epitel hücrelerine parakrin yolla etki eder. KGF, kornea epitel hücrelerinin migrasyon ve diferansiasyonunu etkilemeden selektif olarak proliferasyonu uyarır. Korneal hasarın olmadığı durumlarda da KGF’nin bazal ekspresyonun devam etmesi korneal epitel bütünlüğünün sürdürülmesini sağlar (Chen ve ark., 1999).

8. *Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)*; 90 kDa molekül ağırlığında ekstrasellüler matrikse bağlanan glikoproteindir. Korneal epitel hücreleri üzerindeki etkilerini c-Met trozin kinaz protoonkogen HGF reseptörü (HGFR) ile gerçekleştirir. HGFR aktivasyonu; epitel hücrelerinde proliferasyonu, motiliteyi ve fibroblast benzeri fenotipe dönüşümü uyarır. HGF, temel olarak stromal fibroblastlarda üretilir. Gözyaşında (200 pg/ml) ve lakrimal bezde bulunur. Kornea epitel hücrelerini parakrin yolla etkiler ve korneal epitelin sağlığının sürdürülmesine katkıda bulunur (Chen ve ark., 1999)

9. *Trombosit Kaynaklı Epidermal Büyüme Faktörü (PDEGF)*; epidermal rejenerasyonu ve anjiyogenezisi uyarır. Dermal fibroblast ve keratinosit proliferasyonunu uyararak yara iyileşmesini düzenler ve hızlandırır. PDEGF, diğer büyüme faktörlerinin üretimini ve etkilerini destekler (Carlson ve ark., 1998; Kupp ve ark., 2003).

10. *Trombosit Kaynaklı Anjiyogenezis Faktörü (TKAF)*; *invivo* olarak vaskülarizasyonu indüklemeye kapasitesine sahip olan bir faktör olup vasküler endotelial hücreleri direkt ve indirekt yollarla stimüle eder ve devaskülarize doku içerisine kan damarlarının invazyonuna yardımcı olur. IGF-I, TGF - β , TGF - α (Transforming Growth Factor- Alfa), PDGF, bFbF (basic Fibroblast Growth Factor), PDEGF ve IL-1 β (İnterlökin-1 Beta) gibi sitokin ve büyüme faktörlerini düzenler. Bu

faktör hipoksi durumlarında bol miktarda salınmaktadır (Carlson ve ark., 1998; Kupp ve ark., 2003).

11. Trombosit Faktör 4 (TF-4); nötrofiller için kemoakraktan olup α granüllerinden salınarak nötrofillerin yara bölgesine ulaşmasından kısmı olarak sorumludur. Bunun yanında, fibroblastlar için kemoakraktan olarak hareket eder ve kuvvetli bir antiheparin ajanıdır. (Dhillon ve ark., 2012)

12. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF); endoteliyal hücre proliferasyonu, kollajen sentezi, anjiyogenezis, matriks sentezi ve epitelizasyonu uyarıcı etki gösterir (He ve ark. 2009; Klepeis ve ark., 2002). FGF, yüksek afiniteli tirozin kinaz reseptörüne bağlanır. Epitel, endotel ve stroma için mitojeniktir (Aoki ve ark., 2001).

13. Sitokinler; hücre büyümesi, farklılaşması, bağışıklık, inflamasyon, yara iyileşmesi ve apoptozis gibi birçok fonksiyonu olan düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Korneanın hasarlanmasından sonra dakikalar içinde salınımı başlar. İnterlökin-1 (IL-1), kornea yara iyileşmesinde en önemli role sahip sitokindir. IL-1 α ve β 'nın mRNA'ları ve proteinleri kornea epiteli, IL-1 reseptörleri ise keratositlerden ve korneal fibroblastlar tarafından sentezlenir. Yalnızca korneanın hasarlandığı durumlarda keratositlerde ve myofibroblastlarda IL-1 saptanır. Hasarlanmış epitel hücrelerinden salınan IL-1 ve TNF- α Fas/Fas ligand sistemini aracılığı ile keratosit ve fibroblast apoptozunu indükler. IL-1, keratositler tarafından üretilen HGF ve KGF'nin primer düzenleyicisidir. HGF ve KGF, keratosit ve myofibroblastlardan salınır. Stroma ve epitel arasındaki ilişkiyi düzenler. Epitel hücrelerinin proliferasyonunu, hareketini ve farklılaşmasını sağlar. Hasarlanma sonrasında IL-1, HGF ve KGF'nin üretimini uyarak epitel hücrelerinin tamir sürecini düzenler. Keratositler tarafından üretilen kollajenaz, metalloproteinaz gibi enzimlerin üretimini artırır. Bu enzimler ile korneal yara iyileşmesi sırasında kollajende remodeling sağlanır (Wilson ve ark., 1999).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Hayvan materyalini, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezinden temin edilen 120 Yeni Zelanda Tavşanı (*Oryctolagus Cuniculus*) ile göbek kordon serumunun elde edilmesinde kullanmak üzere Fakültemiz Hayvan Hastanesine güç doğum şikâyetiyle getirilen Pırıt ırkı bir koyun oluşturdu. Çalışma, MAKÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığının **19.07.2018** tarih ve **371** sayılı izni ile gerçekleştirildi.

3.1.2. Muayenede Kullanılan Gereçler

Çalışmaya dahil edilecek tavşanların genel klinik ve göz muayenesinde (oftalmoskopi, schirmer testi, jones testi, fluorescein boyama, tonometri) kullanılan gereçler aşağıda sıralandı.

- Direk oftalmoskop (Heine beta 200, Almanya)
- Schirmer test sribi (Erc schirmer tear test strip, Türkiye)
- Korneal boyama ve Jones testi için fluorescein sodyum (Erc fluorescein test strip, Türkiye)
- Schiötz tonometre (Eickemeyer veterinary equipment, İngiltere)

3.1.3. Anestezide Kullanılan Gereçler

Çalışmadaki tavşanların penetran keratopastisinin anestezi için kullanılan gereçler:

- 22 G'lik angiocut (Kit kath, Beybi)
- Butorfanol (Butomidor 10 mg/ml, İnterhas),
- Ksilazin (Rompun % 2, Bayer)
- Ketamin (Ketasol % 10, İnterhas)
- Proparakain (Alcaine % 0.5 mg/ml, Alkon)

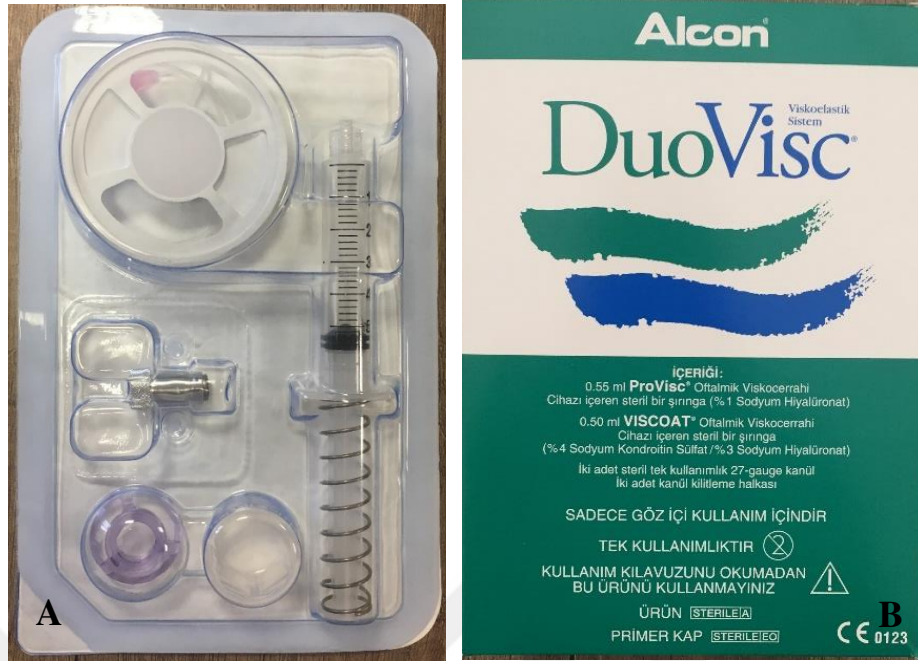
- Oksijen konsantratörü (Respironics Ever Flo, Philips)
- Hastabaşı monitörü (BLT m9000 hastabaşı monitörü, biolight meditech)
- Sıcak su termoforu

3.1.4. Penetran Keratoplastide Kullanılan Gereçler

3.1.4.1. Donör korneanın elde edilmesinde kullanılan gereçler

Çalışmada penetran keratoplastide kullanılacak olan donör korneanın elde edilmesinde kullanılan gereçler:

- Ksilazin (Rompun % 2, Bayer)
- Ketamin (Ketasol % 10, İnterhas)
- Pentobarbital sodyum (Nembutal, Ceva)
- % 5’lik Polivinilpirolidon iyot (Batticon, Adeka ilaç)
- Steril göz serviyeti
- Bistüri ucu (11 numara bistri ucu, Plusmed medikal)
- Eğri uçlu kornea makası (McGuire korneal makası, Storz)
- Steril cam petri kabı
- Fosfat tampon çözeltisi (BSS göz içi irrigasyon solüsyonu, Alkon)
- Vakumlu punch trepan (CORONET® Donor Corneal Trephine Vacuum Punch, Network Medical Products) (Şekil 3.1-A)
- Steril viskoelastik (Duovisc, Alkon) (Şekil 3.1-B)



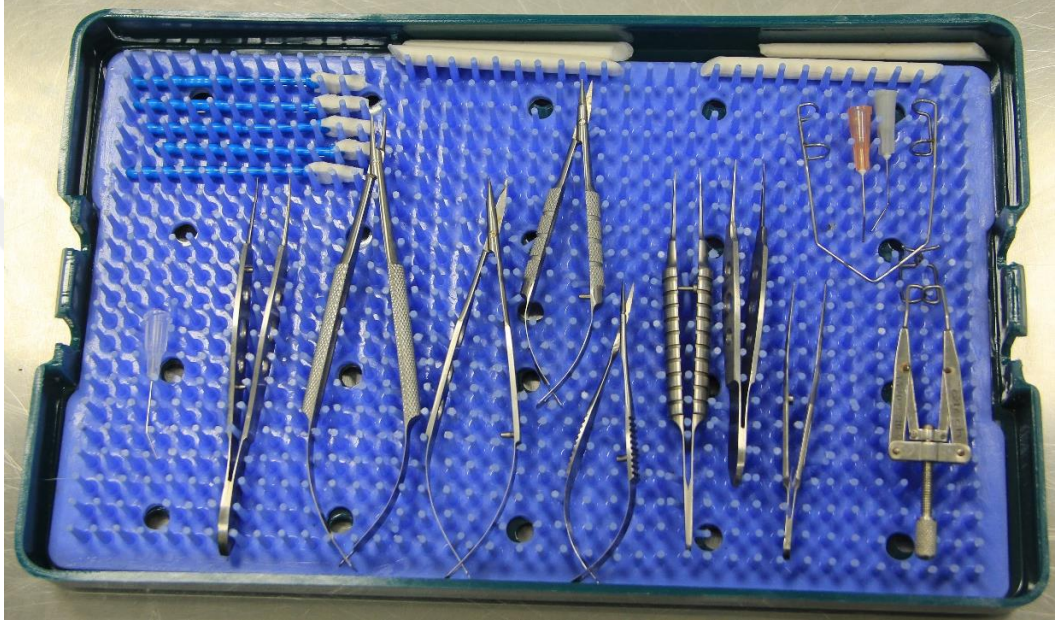
Şekil 3.1. 7.25 mm çapında vakumlu punch trepan (A) ve viskoelastik (B).

3.1.4.2. Operasyon öncesi, sırası ve sonrası dönemde kullanılan gereçler

Çalışmada tavşanların penetran keratoplastisi öncesi, sırası ve operasyon sonrası dönemde kullanılan gereçler:

- % 5 moksifloksasin topikal antibiyotik damla (Vigamox, Alcon)
- % 2’lik pilokarpin (Pilosed % 2, Bilim ilaç)
- % 20’lik mannitol (PF % 20 mannitol, Polifarma)
- Steril göz serviyeti
- % 5’lik Polivinilpirolidon iyot (Batticon, Adeka ilaç)
- Keratoplasti mikrocerrahi seti (Şekil 3.2)
- Operasyon mikroskobu (SETA Corporation) (Şekil 3.3)
- Kornea trepanı (CORONET® Recipient Corneal Vacuum Trephine, Network Medical) (Şekil 3.4)
- Viskoelastik (Duovisc, Alcon) (Şekil 3.1-B)
- 10-0 naylon sütür (US-1002LZN, Uiol)
- 2, 5, 10 ml enjektör (Beybi)

- % 0.1 deksametazon (Onadron, İbrahim Etem Ulugay)
- Trombositten zengin plazma kiti (Tlab PRP kiti, T-Biyoteknoloji) (Şekil 3.5)
- Otolog kan serumu ve göbek kordon serumu için kan tüpü (Vacutainer, BD)
- Santrifüj Cihazı (NF 800R, Nüve).



Şekil 3.2. Penetran keratoplastide kullanılan mikrocerrahi seti.



Şekil 3.3. Operasyon mikroskobu



Şekil 3.4. 7 mm çapındaki alıcı kornea vakum trepanı (CORONET® Recipient Corneal Vacuum Trephine)



Şekil 3.5. Trombositten zengin plazma kiti.

3.1.5. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Boyamada Kullanılan Gereçler

Çalışmadaki tavşanların keratoplastisi sonrası enoküle edilen gözlerin histopatolojik ve immunohistokimyasal boyamasında kullanılan gereçler:

Histopatolojik boyama gereçleri:

- % 10'luk nötral tamponlu formaldehit
- Doku takip kasedi (Marienfeld)
- Otomatik doku takip cihazı (ASP 3005S, Leica)
- Parafin dağıtıcı (EG-1120, Leica)
- Mikrotom (2155, Leica)
- % 90, % 80, % 70'lik alkol
- Hematoksilen-Eozin boya (Merck)
- Lam, lamel (İsolab)

İmmunohistokimyasal boyama gereçleri

- Poli-l-lizinli lam (APES solüsyonu ile hazırlandı)
- Ksilol
- % 3'lük H₂O₂
- PBS
- Sitrat buffer (PH: 6)
- Otoklav (OT 4060, Nüve)
- Protein bloklama solüsyonu (Vector Lab Cat No: S-1012 2.5% Normal Goat Serum Blocking Solution)
- Primer sulandırıcı (Large Volume UltrAb Diluent, TA-125-UD; Lab Vision)
- Primer antikor (CD8 alpha Antibody, NB100-64021, 0.1 mg, Novus Biologicals; Anti-CD4 antibody [KEN4] BD Biosciences 553625; MHC Class II Antibody (TH14B), NBP2-61026, 0.1 mg, Novus Biologicals)
- Sekonder antikor (Goat anti-mouse IgG (H+L), biotin conjugate SA00004-1),
- Streptavidin-peroksidaz (Vector Lab Cat. No: SA-5704 Streptavidin, Horseradish Peroxidase)
- Kromojen AEC (TA-060-SA LabVision/ThermoScientific AEC Chromogen & Substrate System)
- Mayer hematoksilen (MERCK 109249 Mayer hemalum)
- Su bazı lamel yapıştırıcı (TA-060-UG LabVision/ThermoScientific Vision Mount 60ml)
- Mikroskop (BX51, Olympus)
- Mikroskop kamerası (DP74; Olympus)

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Hayvanlarının Gruplaması

Çalışmaya dahil edilecek tavşanlar, genel klinik ve göz muayenesinden (inspeksiyon, direk oftalmoskopi, schirmer testi, jones testi, fluorescein boyama, Schiötz tonometri) geçirildi (Şekil 3.6, Şekil 3.7 ve Şekil 3.8) ve neticede sağlıklı olduğu tespit edilen 120 tavşan çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 120 tavşan, aşağıdaki şekilde gruplara ayrıldı ve sağ kulaklarına tanıttıcı bilgilerin yer aldığı küpe takıldı.

- 1- Penetran kertoplasti sonrası TZP uygulanan grup (TZP) [20 adet]
- 2- Penetran kertoplasti sonrası OKS uygulanan grup (OKS) [20 adet]
- 3- Penetran kertoplasti sonrası GKS uygulanan grup (GKS) [20 adet]
- 4- Penetran kertoplasti sonrası bir uygulama yapılmayan grup (PK) [20 adet]
- 5- Kontrol grubu (Penetran keratoplasti yapılan tavşanların diğer gözlerinden rasgele elde edilen 20 adet).
- 6- Donör korneaların elde edildiği Donör Grubu (40 adet).

Penetran keratoplasti uygulanan TZP, OKS, GKS ve PK’da yer alan tavşanlar; kendi içerisinde postoperatif 7, 14, 21 ve 84 gün süreyle takip edilmesi sonrası ötanazi edilerek histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemenin gerçekleştirileceği beşerli alt gruplara ayrıldı



Şekil 3.6. Yeni Zelanda tavşanında preoperatif göz muayenesi.



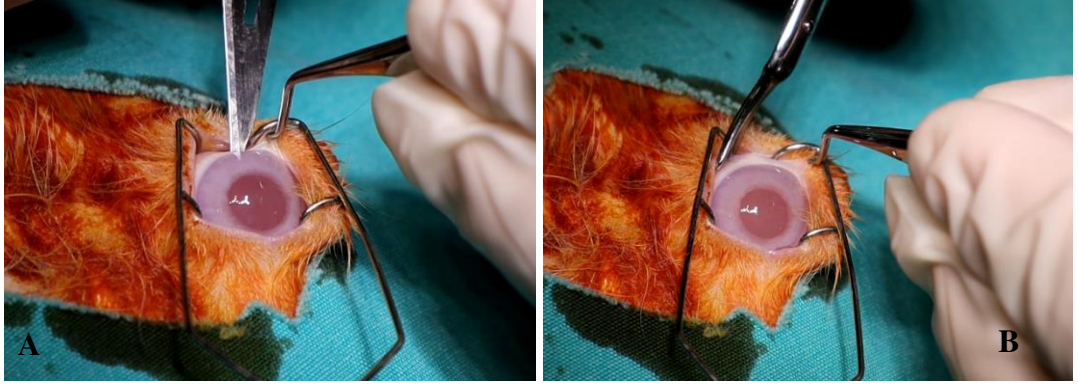
Şekil 3.7. Yeni Zelanda tavşanına Schirmer (A) ve fluorescein (B) testinin uygulanışı.



Şekil 3.8. Yeni Zelanda tavşanında Jones testi (A) ve Schiötz tonometri (B) ile göz içi basıncının ölçülmesi.

3.2.2. Donör Korneanın Elde Edilmesi

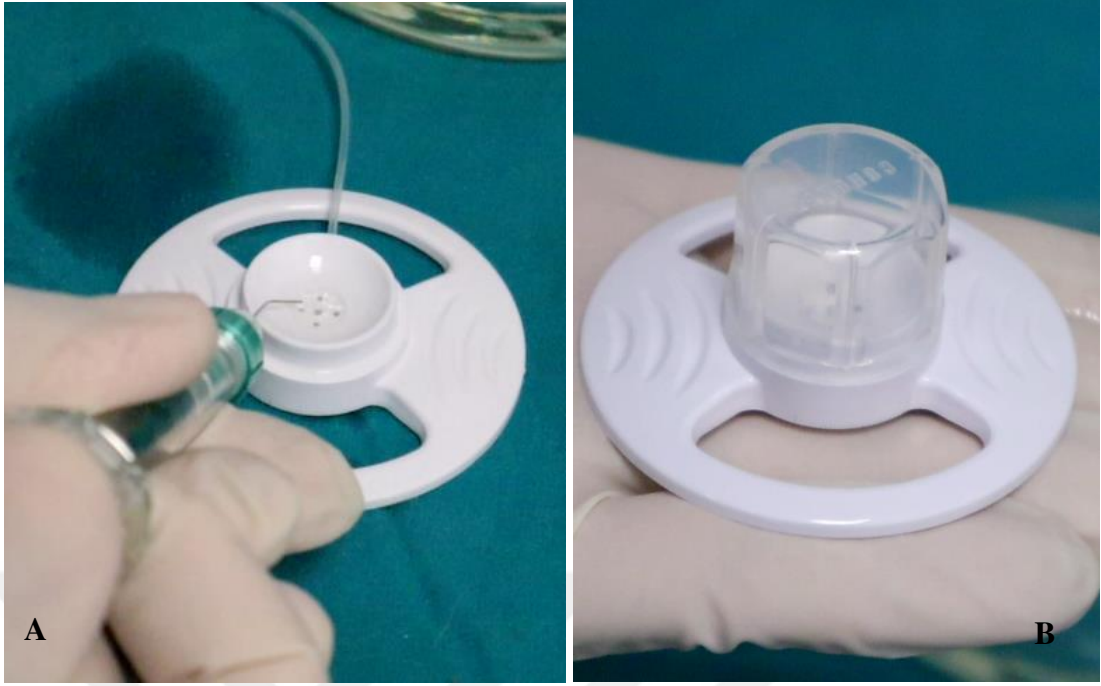
Tavşanların preanestezisi ve sedasyonu için kas içi yolla 0.1 mg/kg dozda 5 mg/kg dozda ksilazin uygulandı. Sedasyonun sağlanması ardından anestezi, 50 mg/kg dozda ketamin HCL'ün kas içi yolla uygulaması ile gerçekleştirildi. Derin anestezi sağlandığında damar içi uygulanan pentobartital sodyum ile ötenazi uygulandı. Göz kapaklarına spekulum yerleştirilmesinin ardından 11 numara bistüri ile göz küresinin pars plana bölgesine stab ensizyon uygulandı (Şekil 3.9-A). Ensizyon bölgesinden eğri kornea makası ile girildi ve tüm kornea çevresince kesilerek kornea göz küresinden ayrıldı (Şekil 3.9-B)6. Bu şekilde elde edilen kornea, steril petri kabı içinde bulunan fosfat tampon çözeltisi (PBS) içine bırakıldı ve bir vakumlu punch trepan (CORONET®) kullanılarak 7.25 mm çapında kornea kesildi (Şekil 3.10). Vakumun giderilmesini takiben donör korneanın epitel ve endotel kısımlarına viskoelastik uygulandı ve kapağı kapatılarak nakledilmek üzere muhafaza edildi (Şekil 3.11).



Şekil 3.9. Bistüri ile göz küresinin pars plana bölgesine stab ensizyon (A) ve yapılan ensizyon bölgesinden başlayarak eğri kornea makası kullanılarak tüm kornea çevresine dairesel kesi (B) uygulaması.



Şekil 3.10. Kornenin punch trepan yatağına yerleştirilerek vakumlanması (A) ve rehberle yerleştirilen trepan yardımıyla 7.25 mm çapında kesilmesi (B).



Şekil 3.11. Verici korneanın kesme işlemi sonrası viskoelastik ile kaplanması (A) ve kapak yardımıyla uygulama anına kadar saklanması (B).

3.2.3. Penetran Keratoplasti

3.2.3.1. Operasyon öncesi uygulamalar

Penetran keratoplastiden 2 gün önce tavşanlara günde 4 kez olacak şekilde % 5 moksifloksasin topikal antibiyotik damla uygulandı. Operasyondan 12 saat önce başlayarak gıda alımı kısıtlaması yapıldı. Operasyonda pupillada miyozis sağlamak için cerrahi girişimden 1 saat önce başlanarak, her 15 dakikada bir toplamda 3 kere olmak üzere % 2'lik pilokarpin kullanıldı. Bu sayede operasyon boyunca lensin olası travmalardan korunması hedeflendi.

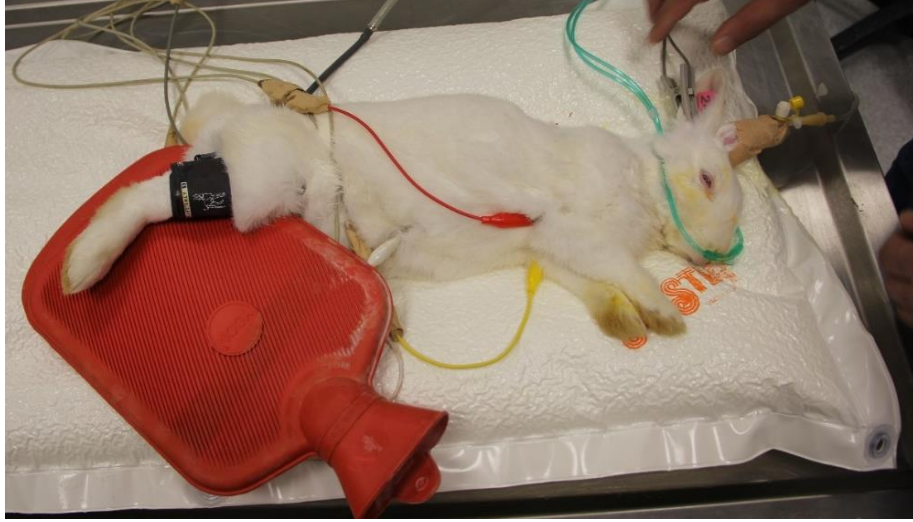
3.2.3.2. Anestezi protokolü

Penetran keratoplasti yapılacak olan tavşanların anestezisi öncesi lateral kulak venalarına 22 numara angiocut yerleştirilerek damar yolu açıldı (Şekil 3.12). Katererizasyonu takiben pozitif vitreus basıncını azaltmak amacıyla intravenöz yolla % 20'lik mannitol solüsyonundan 1 g/kg dozunda uygulandı. Tavşanların

preanestezisi ve sedasyonu için kas içi yolla 0.1 mg/kg dozda butorfanol, 5 mg/kg dozda ksilazin uygulandı. Sedasyonun sağlanması ardından anestezi, 50 mg/kg dozda ketamin HCL'ün kas içi yolla uygulaması ile gerçekleştirildi. Gözün lokal anestezisi ise topikal 2-3 damla proparakain uygulaması ile sağlandı. Tüm tavşanlara anestezi boyunca nazal oksijenasyon uygulandı. Anestezi sürecinde hastanın yaşam fonksiyonlarını takip etmek için hastabaşı monitörü ile tavşan monitorize edilerek nabız, solunum, pulse oksimetre değerleri takip edildi (Şekil 3.13).



Şekil 3.12. Yeni Zelanda tavşanının lateral kulak venasına angiocut yerleştirilmesi (A) ve sabitlenmesi (B).



Şekil 3.13. Anestezi sürecinde nazal oksijenizasyon, sıcak su torbasıyla ısıtma uygulamaları ve arteriyel kan basıncı, nabız, solunum, elektrokardiyografi, pulse oksimetre ile yaşam fonksiyonlarının takip edilmesi.

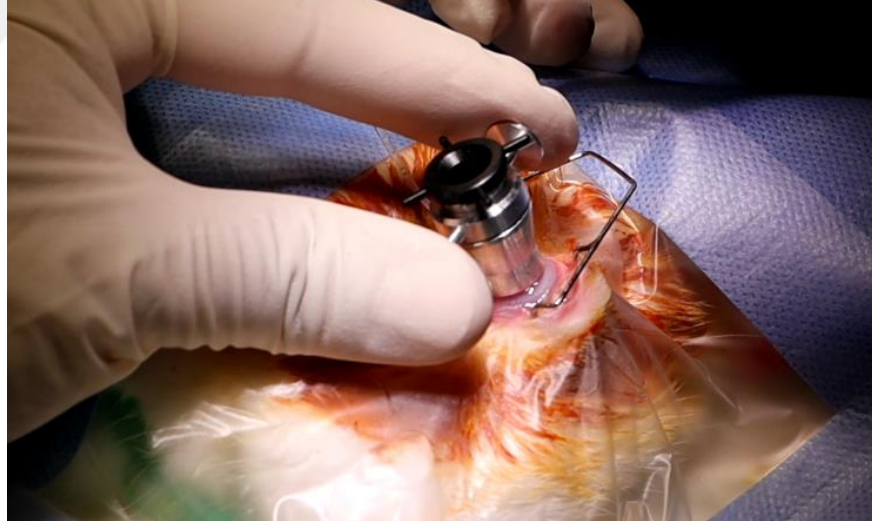
3.2.3.3. İntra-operatif uygulamalar

Göz çevresi, göz kapağı ve kirpikleri içerecek şekilde % 5'lik polivinilpirolidon iyot emdirilmiş gazlı bez ile temizlendi. Konjunktival boşluk, 1/20 sulandırılmış polivinilpirolidon iyot ile yıkanması sonrası göz çevresi, yapışkanlı steril serviyet ile sınırlandırıldı. Göz kapaklarına spekulumun yerleştirilmesinin ardından (Şekil 3.14) trepanın bıçağı mikroskop altında sıfırlandı ve trepan kornea üzerinde ortalanıp korneayı işaretlemek için hafifçe bastırıldı ve merkezde olduğundan emin olmak için trepan uzaklaştırıldı (Şekil 3.15). Operasyona bu aşamadan sonra 6 kat büyütmede operasyon mikroskobu altında devam edildi. 7 mm çapındaki alıcı kornea vakum trepanı saat yönünün tersine 3 çeyrek tur çevrildi. Kornea merkezine yerleştirilen trepana vakum uygulandı, saat yönünde 3 çeyrek tur dönüşle sıfır noktasına geri getirildi. Trepan Descement membrana gelinceye kadar saat yönünde 4-5 çeyrek tur ilerletildi (Şekil 3.16). Sonra vakum giderilerek trepan çıkartıldı. Ön kameraya mikrocerrahi bıçakla kontrollü bir şekilde girildi. Ön kameraya viskoelastik verilerek ön kameranın dolması sağlandı. Colibri forseps kullanılarak korneanın kenarı kaldırıldı, iris düzlemine paralel şekilde kornea makası (sağ-sol) kullanılarak kornea kesilip çıkartıldı (Şekil 3.17). Ön kamerayı tekrar şekillendirmek, lens ve donör

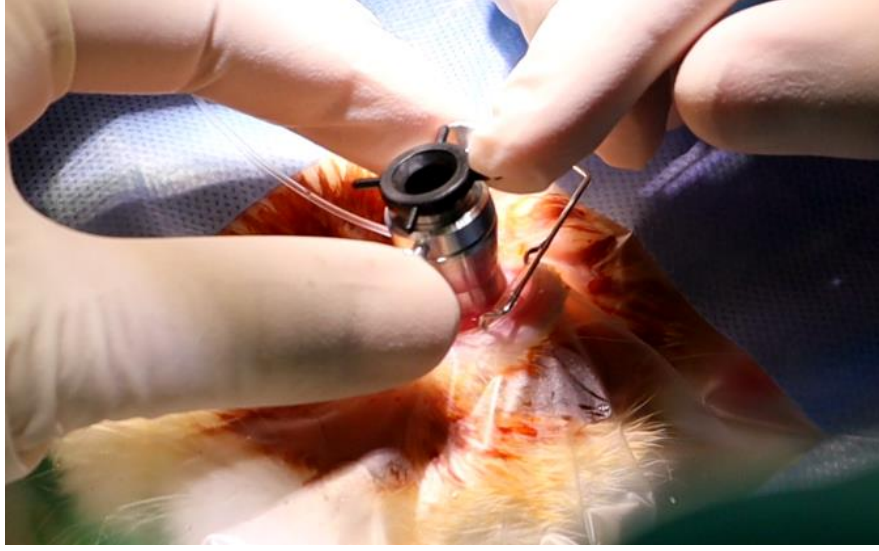
endotelini korumak amacıyla ön kamera açısına viskoelastik uygulandı. Donör kornea alıcı yatak üzerine epitel katmanı dışta olacak şekilde yerleştirildi (Şekil 3.18).



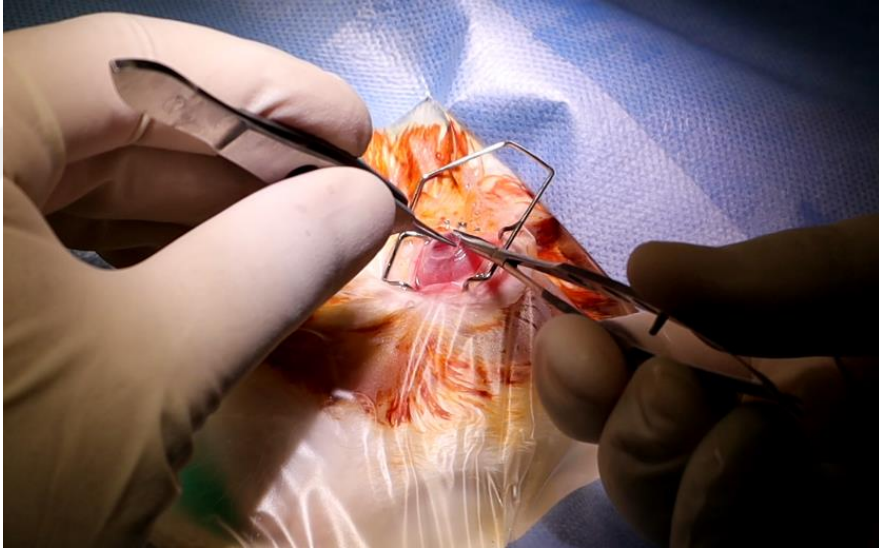
Şekil 3.14. Antisepsis uygulanmış göz küresinin serviyet ile sınırlandırılması ve göz kapaklarının spekulum ile açılması.



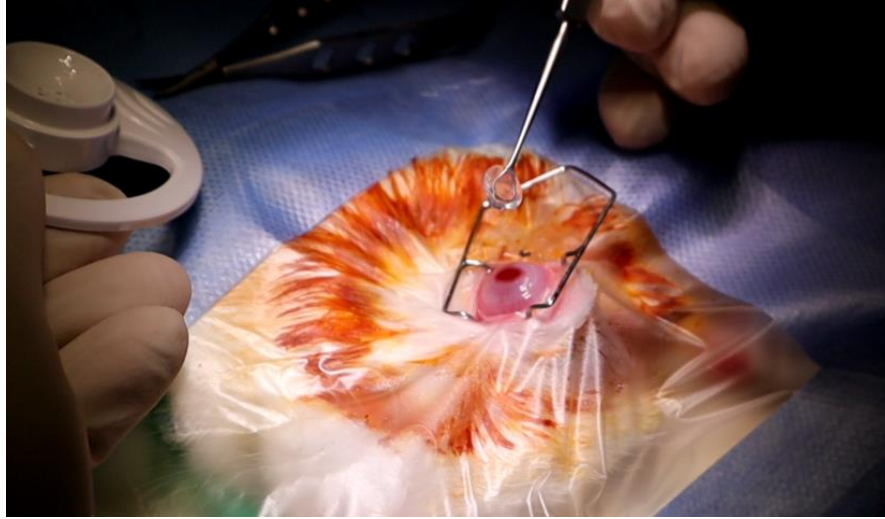
Şekil 3.15. 7 mm çapındaki alıcı kornea vakum trepanın kornea üzerine yerleştirilmesi



Şekil 3.16. 7 mm çapındaki alıcı kornea vakum trepanı ile korneanın kesilmesi.



Şekil 3.17. Alıcı korneanın kenarının colibri forseps ile kaldırılarak, iris düzlemine paralel olarak kornea makası (sağ-sol) yardımıyla kesilmesi.

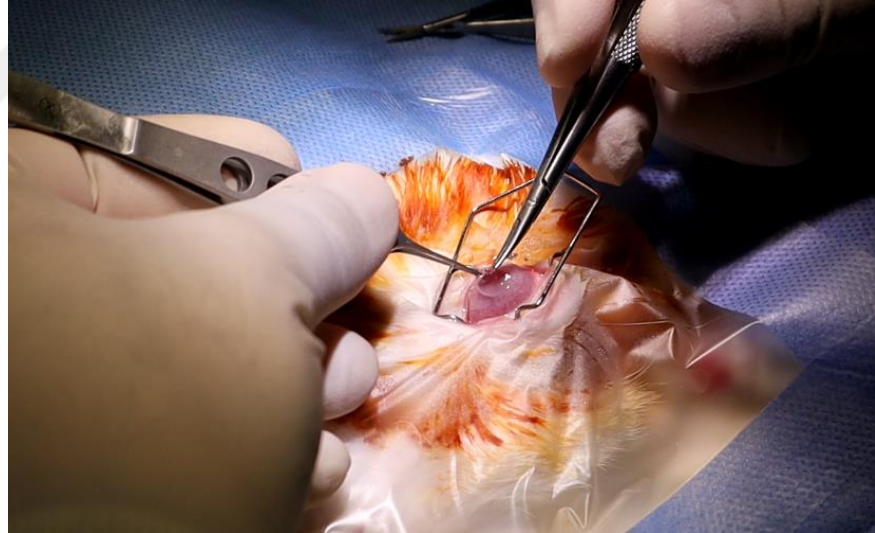


Şekil 3.18. Verici korneanın alıcı kornea yatağına lens loop yardımıyla yerleştirilmesi.

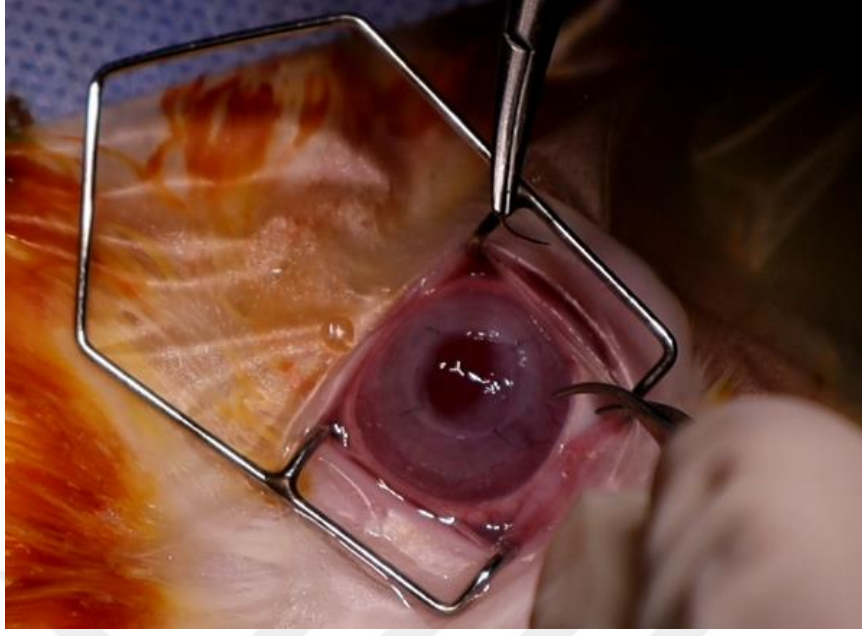
Donör kornea colibri forsepsi kullanılarak radyal ve eşit uzunlukta 16 adet 10-0 naylon dikişle sağlamlaştırıldı. Dikişler sırasıyla saat 12, 6, 9, 3 hizasında atılıp, kalan 12 dikiş ise hep bu dikişlerin arasına olacak şekilde uygulandı (Şekil 3.19-20-21-22). Dikişler yara kenarlarının 0.75-1 mm uzağında ve derinliğini ise kornea kalınlığının % 90'ı kadar olması sağlandı. Sütür bağlama tekniği olarak 3-1-1 şeklindeki cerrahi düğüm tekniği kullanıldı. Vannas makası kullanılarak düğüm uçları kesildi. Ön kamerayı doldurmak için dengeli tuz solüsyonu veya viskoelastik uygulandı. Düğüm uçları viskoelastik sürülüp yıkandıktan sonra bağlama forsepsiyle alıcı tarafına gömüldü. İşlem sonrası ön kameradaki viskoelastik uzaklaştırılarak ön kamera BSS solüsyonu ile doldurulup, subkonjunktival deksametazon (2mg/0.5ml), sefazolin (100mg/0.5ml) enjeksiyonu yapıldı.



Şekil 3.19. Penetran keratoplasti sırasında saat 12 yönünde ilk dikişin uygulanması.



Şekil 3.20. Penetran keratoplasti sırasında saat 6 yönünde ikinci dikişin uygulanması.



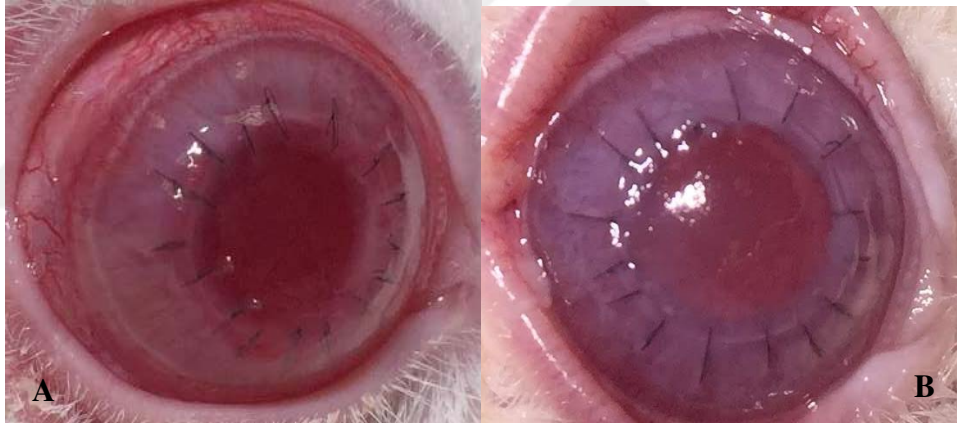
Şekil 3.21. Penetran keratoplasti sırasında ilk dört (kardinal) dikişin uygulanması.



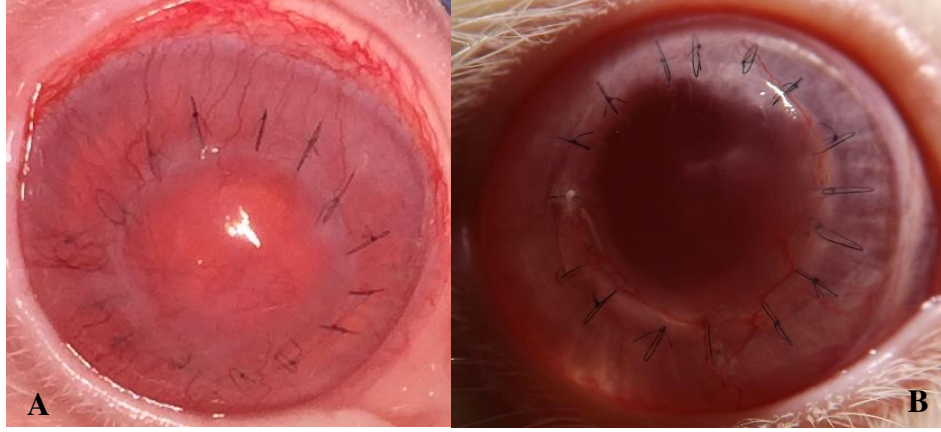
Şekil 3.22. Penetran keratoplasti sonrası korneanın görünümü.

3.2.3.4. Postoperatif Uygulamalar

Penetran keratoplasti uygulanan TZP, OKS ve GKS'da yer alan tavşanlara; enükleasyon yapılacağı postoperatif 7, 14, 21 ve 84 güne kadar, içinde yer aldığı gruba göre TZP, OKS ya da GKS günde altı kez topikal olarak uygulandı. Bunun yanında tüm tavşanların (PK dahil) keratoplasti yapılan gözlerine; topikal antibiyotik (% 5 moksifloksasin damla) ve % 1 deksametazon damla, 3 hafta süreyle günde 4 kere uygulanırken topikal immünmodilatör olarak % 0.05 siklosporin damla, günde 3 hafta süreyle günde 2 kere olacak şekilde uygulandı. Postoperatif dönemde yapılan klinik muayenelerde elde edilen (korneal opasite, korneal vaskülarizasyon ve korneal boyanma) (Şekil 3.23-24-25) bulgular kaydedildi.



Şekil 3.23. OKS-8 (A) ve PK-8 (B) numaralı Yeni Zelanda tavşanlarının postoperatif klinik muayeneleri sırasındaki şeffaf kornea görünümü.



Şekil 3.24. TZP-10 (A) ve GKS-9 (B) numaralı Yeni Zelanda tavşanlarının postoperatif klinik muayeneleri sırasındaki korneal vaskülarizasyonunun görünümü.



Şekil 3.25. GKS-4 (A) ve TZP-5 (B) numaralı Yeni Zelanda tavşanlarının postoperatif klinik muayenelerindeki sırasıyla korneal opasite ve korneal boyanmanın görünümü.

3.2.4. Trombosit Zengin Plazmanın Hazırlanışı

TZP için gerekli olan kan, TZP kiti içerisinde bulunan flebotomi seti kullanılarak tüplere toplam 18 ml kan alındı (Şekil 3.26). Tüpler açılır rotorlu santrifüj cihazı kullanılarak 1.500 G ile 8 dk boyunca santrifüj edildi. Tüp içeriğinin gözle görülür bir şekilde 3 katmanından en altta kalan koyu kırmızı katman kırmızı kan hücrelerinden oluşur. Hemen üzerindeki buffy coat katmanı, çok ince olup beyaz kan hücreleri ve trombositlerin kümелendiği ve toplam kanın % 1'in den daha az olan bir alandır. En

üst katman ise açık sarı renkte olup gözle ayrılamayan iki katmandan oluşur. TZP, bu açık sarı katmanın alt bölümünde yani buffy coat katmanının hemen üzerindeki 2ml'lik bölümdür. Bu kısmın alınması, set içeriğindeki uzun iğne kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3.27). 5ml'lik enjektöre toplanan TZP, uzun iğne çıkarılmadan re-süspansiyon tüpüne aktarıldı. Bu tüp 5 ml olup her iki tüpten elde edilecek toplam 4 ml TZP bu tüpe aktarıldı. Tüp yan çevrilerek 30sn - 1dk boyunca el ile nazıkçe çalkalandı. Hemen kullanılacak TZP kısmı taze olarak + 4 C° de, kalan TZP ise 1 ml' lik PCR tüplerine aktarılarak -20 C° de saklandı.



Şekil 3.26. Trombositten zengin plazma hazırlamak için vena jugularisten kan alımı.



Şekil 3.27. Uzun iğne kullanılarak buffy coat katmanının hemen üzerindeki 2 ml'lik TZP kısmının aspire edilmesi

3.2.5. Göbek Kordon Serumunun Hazırlanışı

Göbek kordon kanı, kontrollü olarak gebe bırakılan Yeni Zelanda tavşanından yeterli miktarda elde edilemedi. Bunun üzerine çalışmada kullanılacak olan göbek kordon kanı; Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine güç doğum sebebiyle getirilen ve sezeryana alınan bir koyunun yavrularından elde edildi (Şekil 3.28). Vena umbilikalisten alınan kanın onbeş dakika 3000 devirde santrifüj edilmesi sonrası göbek kordon serumu elde edildi ve -20 C° de muhafaza edildi.



Şekil 3.28. Sezaryen operasyonu sırasında kuzunun vena umbilikalisinden kan alımı.

3.2.6. Otolog Kan Serumunun Hazırlanışı

Otolog serum uygulanacak tavşanların vena jugularislerinden 20 ml kan alınarak kan tüpüne aktarıldı (Şekil 3.29). Kanlar laboratuvara taşınarak +4 C° de 2 saat bekletildi. 15 dakika süreyle 3000 devir gücünde yapılan santrifüjün ardından elde edilen kan serumları izotonik % 0.9 NaCl ile 1/3 oranında sulandırılarak hemen kullanılacak kısmı +4 C°, ilerki süreçte kullanılacaklar ise -20 C° de saklandı.



Şekil 3.29. Otolog kan serumu hazırlamak için vena jugularisten kan alımı.

3.2.7. Göz Küresinin Enükleasyonu

Keratoplasti uygulanan tavşanlar; postoperatif 7, 14, 21, 28 ve 84. günlerde ötenazi edildi ve ötenazi sonrası göz küreleri enükle edildi. (Şekil 3.30, Şekil 3.31). Alınan göz küresi içine 1ml % 10'luk nötral tamponlu formaldehit enjekte edilmesi (Şekil 3.32) sonrasında gözler, içinde % 10'luk nötral tamponlu formaldehit bulunan numune taşıma kabında histopatolojik ve immunohistokimyasal değerlendirme için patoloji laboratuvarına gönderildi.



Şekil 3.30. OKS 22 numaralı Yeni Zelanda tavşanının ötenazi yapılarak enükleasyona hazırlanması.



Şekil 3.31. OKS 22 numaralı Yeni Zelanda tavşanının sağ gözünün enükleasyonu.



Şekil 3.32. PK 9 numaralı Yeni Zelanda tavşanının sağ göz küresine enükleasyonu sonrası göz içine % 10'luk tamponlanmış formaldehit enjeksiyonu.

3.2.8. Histopatolojik Muayene

Çalışmadaki tavşanların penetran keratoplasti yapılan gözlerinin enükleasyonu ile elde edilen göz küreleri, % 10'luk nötral tamponlu formaldehit içerisinde bir gün süreyle tespit edildi. Tespiti takiben gözler uzunlamasına ikiye kesilerek kasetlere alındı. Kasetler otomatik takip cihazı ile rutin takip protokollerinden geçirildi. Takip sonrası dokular parafine gömüldü ve mikrotomda 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Lam üzerine alınan dokular deparafinizasyon işlemi için ksilolden geçirildi. Ardından rehidrasyon işlemi için dokular sırasıyla % 90, % 80, % 70'lik alkollerden geçirilerek suya alındı. Dokular Hematoksilen-Eozin solüsyonunda boyandı. Boyamayı takiben lamalar entellan kullanılarak lamel ile kapatıldı. Histopatolojik kesitlerde donör ve alıcı korneasının bağlantı bölgelerinde; kornea kalınlığı, damar sayısı, yangısal hücre sayısı, stromal nekroz, paralel lamella, stromal bütünlük, stromal overgrowth, epitel restorasyonu, endotel bütünlüğü, epitel kalınlığı, nedbe dokusu, Descement membran bütünlüğü, ruptur ve epitelyal downgrowth yönünden incelemeler yapıldı.

Muayene sırasında kornea kalınlığı, damar sayısı, yangısal hücre sayısı, epitel kalınlığı ölçüldü. Kollajen fibrillerin dağılımı birbirlerine paralellik göstermelerine göre 0-3 arasında (0; birbirlerine paralel, 1; hafif dağınık, 2; orta derecede dağınık, 3; ileri derecede dağınık) skorlandı. Dokularda stromal nekroz, stromal bütünlük, stromal overgrowth, epitel onarım, endotel bütünlük, nedbe dokusu, Descement membran bütünlüğü ve epitelyal downgrowth bulunup bulunmadığı muayene edildi. Elde edilen mikroskopi bulguları form üzerine not edildi ve fotoğraflanarak kayıt altına alındı

3.2.9. İmmunohistokimyasal Muayene

Çalışmada penetran keratoplasti sonrası uygulanan biyolojik ajanların (GKS, OKS ve TZP) nakli gerçekleştirilen korneanın postoperatif doku uyumunda hangi ölçüde etkili olabildiğini anlamak amacıyla immunohistokimyasal olarak MHC-II, CD4+ ve CD8+ düzeyleri incelendi.

Bu amaçla çalışmada immunohistokimya boyama işlemi, ana hatları ile aşağıdaki sırayla gerçekleştirildi.

1- Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom ile elde edilen 5 µm'lik kesitler APES solüsyonu kullanılarak hazırlanan poli-l-lizinli lamlara çekildi.

2- Deparafinizasyon işlemi için kesitler 2 defa 10'ar dk süre ile ksilolden geçirildikten sonra, 100 derecelik alkolde 5 dk x 2, 90, 80 ve 70 derecelik alkollerde 5'er dk süre ile rehidre edildi, ardından dokular 5 dk distile su içerisinde yıkandı.

3- Endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için lamlar nemli odacığa alınıp % 3'lük H₂O₂ uygulandı ve ardından dokular 5'er dk süre ile 2 defa PBS ile yıkandı.

4- Her bir antikor için üretici tarafından önerilen antijen açığa çıkarma işlemi uygulandı. Buna göre her üç antikor için de ısı işlemiyle antijen açığa çıkarma işlemi yapıldı. Bu amaçla dokular sitrat buffer (pH:6) içerisinde 121 derecede 15 dakika otoklavda tutuldu.

5- Dokular 5'er dk süre ile 2 defa PBS ile yıkandı.

6- Protein bloklama solüsyonu dokuların üzerini kapatacak şekilde eklendi ve 30 dk oda ısısında inkübe edildi.

7- Protein bloklama solüsyonu uzaklaştırıldıktan sonra yıkama işlemi yapılmaksızın lamaların üstüne uygun oranda sulandırıcı ile sulandırılmış primer antikorlar konularak dokular bir gece boyunca inkübasyona bırakıldı. Her üç antikor için de 1:1000 sulandırma oranı kullanıldı. İnkübasyonu takiben primer antikor uzaklaştırıldı ve lamalar 5'er dk süre ile 2 defa PBS ile yıkandı.

8- Sekonder antikor 1/500 oranında sulandırılarak dokuların üzerini kapatacak şekilde uygulandı ve 60 dk oda ısısında inkübe edildi. Ardından lamalar 5'er dk süre ile 2 defa PBS ile yıkandı.

9- Lamalar üzerine streptavidin-peroksidaz (Vector Lab Cat. No: SA-5704 Streptavidin, Horseradish Peroxidase) eklendi ve 60 dk oda ısısında inkübe edildi. Ardından lamalar 5'er dk süre ile 2 defa PBS ile yıkandı.

10- Lamalar üzerine kromojen olarak 15-30 dakika boyunca AEC uygulandı, ardından lamalar akar suda 5 dk yıkandı.

11- Mayer hematoksilende çekirdekler mavileşinceye kadar (25-30 sn) karşı boyama yapıldıktan sonra lamalar akar suda 5 dk yıkandı.

12- Lamalar havada kurutmayı takiben, su bazı yapıştırıcı kullanılarak lamelle kapatıldı.

Boyama sonrası korneal iyileşme bölgelerinde 40x büyütmede 3 farklı alanda immun pozitif hücreler sayılarak form üzerine not edildi ve fotoğraflanarak kayıt altına alındı.

3.2.10. İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm değişkenler önemlilik testlerine geçilmeden önce normallik yönünden parametrik test varsayımlarından *Shapiro Wilk testi*, varyansların homojenliği yönünden ise *Levene testi* ile incelendi. İlgili parametrelerin alt gruplar, gruplar ve haftalar arasındaki farklılığın belirlenmesinde *Kruskal-Wallis* testinden yararlanıldı. İlgili nitel değişkenlerin gruplar ve haftalar açısından ilişkisi *Ki-kare*

analizi ile yapıldı. Muayene parametrelerinin alt gruplar, gruplar ve haftalar yönünden değerlendirilmesinde *Kruskal-Wallis* testi kullanıldı. Yangısal hücre sayısı, CD4+, CD8+, MHC-II, damar sayısı, kornea kalınlığı, epitel kalınlığı ve opasite arasındaki ilişki *Spearman* korelasyon katsayısı ile belirlendi. Tüm istatistiksel analizler minimum % 5 hata payı ile incelendi. SPSS for Windows 14.01 (Lisans No: 9869264) paket programından yararlanıldı.



4. BULGULAR

Yapılan çalışmada Yeni Zelanda tavşanlarında deneysel keratoplasti sonrası göze topikal olarak damlatılan biyolojik ajanların (TZP, OKS ve GKS) korneal iyileşme üzerine etkileri klinik, histopatolojik ve immunohistokimyasal muayene bulguları olarak üç ana başlıkta ele alındı.

4.1. Postoperatif Klinik Muayene Bulguları

Çalışmadaki PK, TZP, OKS ve GKS uygulama gruplarında yer alan tavşanların postoperatif klinik muayenesinde keratoplasti yapılan gözler; korneal opasite, korneal vaskülarizasyon, korneal boyanma bakımından incelendi. Elde edilen bulgular; uygulama grupları (PK, OKS, TZP, GKS) ve haftalara göre uygulama grupları (1 hafta [PK-1, OKS-1, TZP-1, GKS-1], 2 hafta [PK-2, OKS-2, TZP-2, GKS-2], 3 hafta [PK-3, OKS-3, TZP-3, GKS-3], 12 hafta [PK-12, OKS-12, TZP-12, GKS-12]) olarak ele alındı.

4.1.1. Korneal Opasite

Çalışmada keratoplasti uygulanan tavşanların ötenazi öncesi yapılan son klinik muayenelerinden elde edilen korneal opasite skoru değerleri ortalamaları (korneanın saydamlığını kaybederek göz küresine gelen ışığı değişik derecelerde engellemesi [Şekil 4.1-2]), alt uygulama gruplarına göre Tablo 4.1’de, uygulama gruplarına göre Tablo 4.2’de ve haftalara göre uygulama gruplarında ise Tablo 4.3’de verildi.

Keratoplasti sonrası tavşanların son muayenesinde, korneal opasite skorları bakımından alt uygulama grupları arasında (Tablo 4.1, Şekil 4.3), uygulama grupları arasında (Tablo 4.2, Şekil 4.4) ve haftalara göre uygulama grupları arasında (Tablo 4.3, Şekil 4.5) istatistiksel olarak herhangi bir farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.1. OKS grubunda yer alan 10 numaralı Yeni Zelanda tavşanının korneasında opasitenin 14. günündeki görünümü.

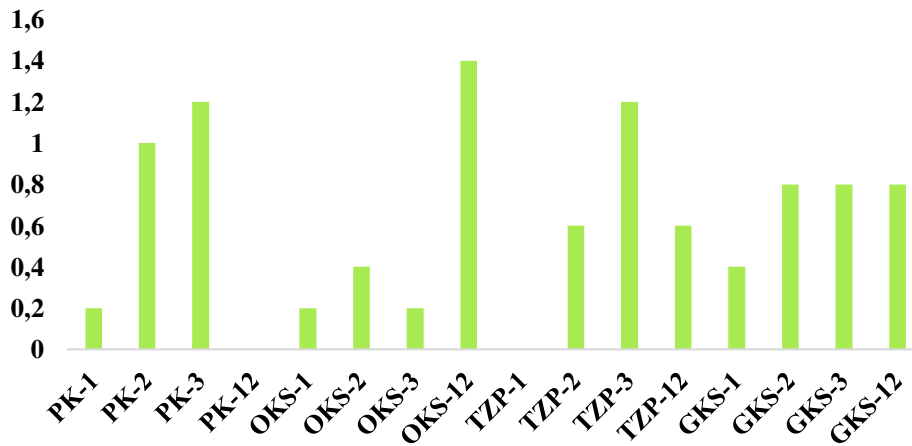


Şekil 4.2. OKS grubundaki 8 numaralı Yeni Zelanda tavşanında korneanın postoperatif dönemdeki şeffaf görünümü.

Tablo 4.1. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal opasite değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
PK-1	5	0,20	0,45	0,20	0,00	0,00	1,00
PK-2	5	1,00	1,00	0,45	1,00	0,00	2,00
PK-3	5	1,20	1,30	0,58	1,00	0,00	3,00
PK-12	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
OKS-1	5	0,20	0,45	0,20	0,00	0,00	1,00
OKS-2	5	0,40	0,55	0,24	0,00	0,00	1,00
OKS-3	5	0,20	0,45	0,20	0,00	0,00	1,00
OKS-12	5	1,40	1,14	0,51	1,00	0,00	3,00
TZP-1	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TZP-2	5	0,60	0,55	0,24	1,00	0,00	1,00
TZP-3	5	1,20	1,10	0,49	1,00	0,00	3,00
TZP-12	5	0,60	0,55	0,24	1,00	0,00	1,00
GKS-1	5	0,40	0,55	0,24	0,00	0,00	1,00
GKS-2	5	0,80	1,30	0,58	0,00	0,00	3,00
GKS-3	5	0,80	1,10	0,49	0,00	0,00	2,00
GKS-12	5	0,80	0,84	0,37	1,00	0,00	2,00

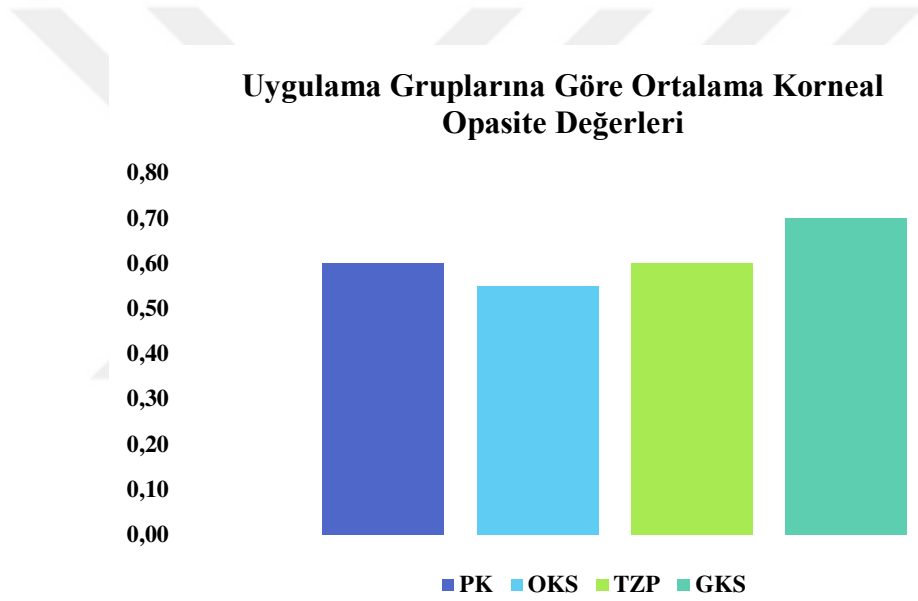
Alt Uygulama Gruplarına Göre Ortalama Korneal Opasite Bulguları



Şekil 4.3. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal opasite bulguları grafiği.

Tablo 4.2. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal opasite değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
PK	20	0,60	0,94	0,21	0,00	0,00	3,00
OKS	20	0,55	0,83	0,18	0,00	0,00	3,00
TZP	20	0,60	0,75	0,17	0,50	0,00	3,00
GKS	20	0,70	0,92	0,21	0,00	0,00	3,00

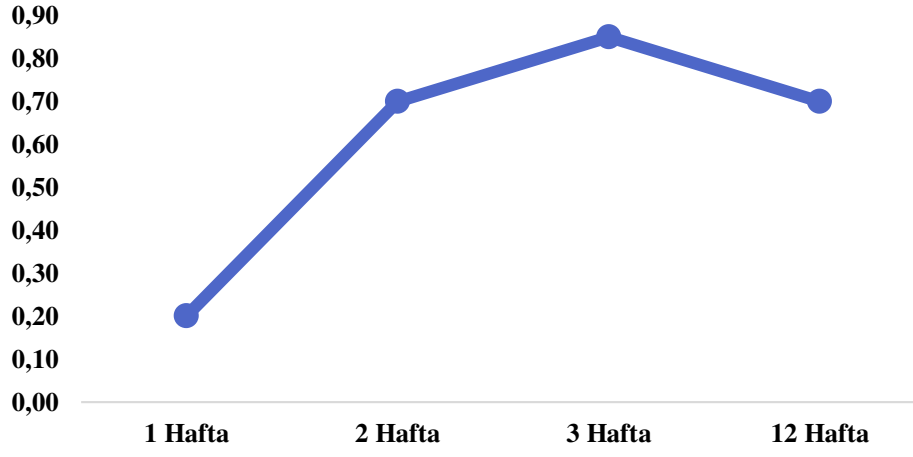


Şekil 4.4. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal opasite değerleri grafiği.

Tablo 4.3. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal opasite değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
1 Hafta	20	0,20	0,41	0,09	0,00	0,00	1,00
2 Hafta	20	0,70	0,86	0,19	0,50	0,00	3,00
3 Hafta	20	0,85	1,04	0,23	0,50	0,00	3,00
12 Hafta	20	0,70	0,86	0,19	0,50	0,00	3,00

Uygulama Gruplarına Göre Ortalama Korneal Opasite Bulguları



Şekil 4.5. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal opasite bulguları grafiği.

4.1.2. Korneal Vaskülarizasyon

Yapılan çalışmada Yeni Zelanda tavşanlarının ötenazi öncesi yapılan klinik muayenelerde elde edilen vaskülarizasyon skoru değerleri ortalamaları (korneada görülen kan damarlarına göre [Şekil 4.6-7]); alt uygulama gruplarına göre Tablo 4.4’de, uygulama gruplarına göre Tablo 4.5’de ve haftalara göre uygulama gruplarında ise Tablo 4.6’da verildi.

Yapılan muayene sırasında korneal vaskülarizasyon skorları bakımından alt uygulama grupları arasında (Tablo 4.4, Şekil 4.8) ve uygulama grupları arasında (Tablo 4.5, Şekil 4.9) istatistiksel olarak herhangi bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Korneal vaskülarizasyonun haftalara göre değerlendirilmesinde 3 ve 12 haftalık grupların ortalamaları 1 haftalık grupların ortalamasına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.6, Şekil 4.10) ($p<0,05$).



Şekil 4.6. GKS uygulama grubunda yer alan 5 numaralı Yeni Zelanda tavşanında korneal vaskülarizasyonun postoperatif 21. gündeki görünümü.

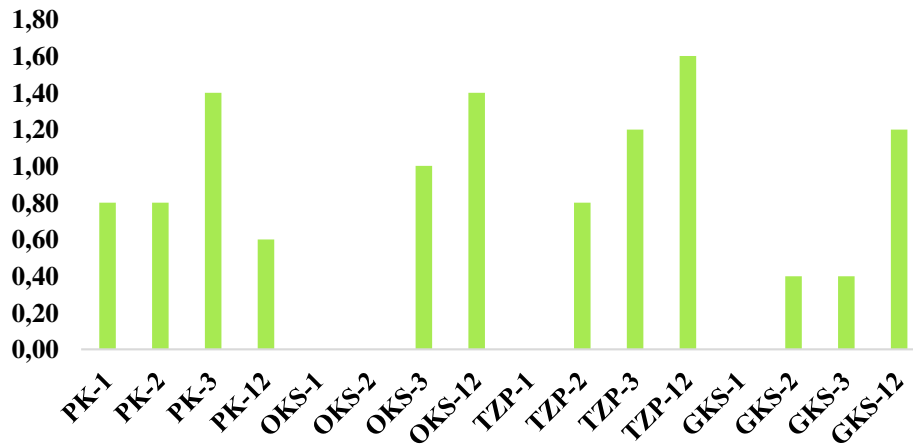


Şekil 4.7. GKS uygulama grubunda yer alan 6 numaralı Yeni Zelanda tavşanında avasküler korneanın postoperatif 84. gündeki görünümü.

Tablo 4.4. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal vaskülarizasyon değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
PK-1	5	0,80	0,45	0,20	1,00	0,00	1,00	abc
PK-2	5	0,80	0,45	0,20	1,00	0,00	1,00	abc
PK-3	5	1,40	1,14	0,51	1,00	0,00	3,00	ab
PK-12	5	0,60	0,89	0,40	0,00	0,00	2,00	abc
OKS-1	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
OKS-2	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
OKS-3	5	1,00	1,00	0,45	1,00	0,00	2,00	abc
OKS-12	5	1,40	0,89	0,40	1,00	1,00	3,00	ab
TZP-1	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
TZP-2	5	0,80	0,84	0,37	1,00	0,00	2,00	abc
TZP-3	5	1,20	1,10	0,49	1,00	0,00	3,00	ab
TZP-12	5	1,60	1,34	0,60	1,00	0,00	3,00	a
GKS-1	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
GKS-2	5	0,40	0,89	0,40	0,00	0,00	2,00	bc
GKS-3	5	0,40	0,55	0,24	0,00	0,00	1,00	bc
GKS-12	5	1,20	0,84	0,37	1,00	0,00	2,00	ab

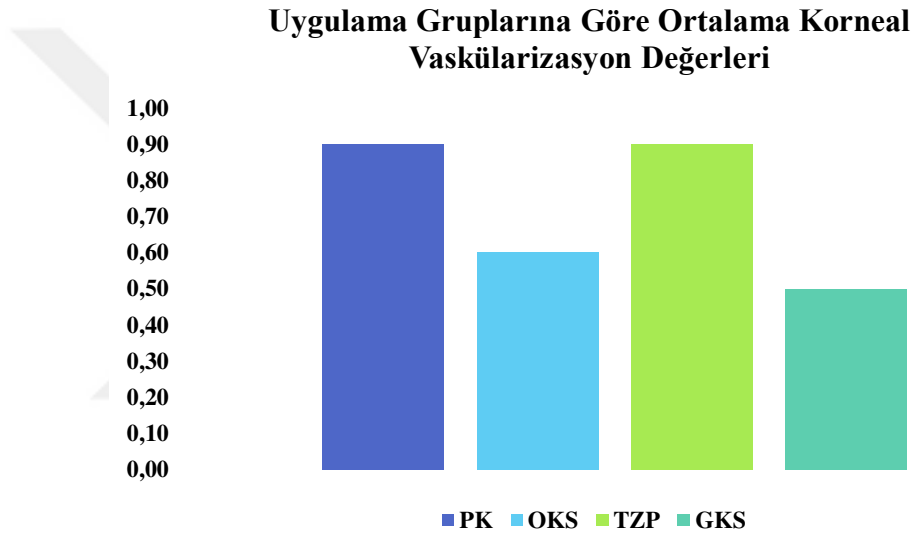
Alt Uygulama Gruplarına Göre Ortalama Korneal Vaskülarizasyon Değerleri



Şekil 4.8. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal vaskülarizasyon değerleri grafiği.

Tablo 4.5. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal vaskülarizasyon değerleri.

Grup	N	Arit.	Std.	Std.	Medyan	Min.	Maks.
		Ort.	Sapma	Hata			
PK	20	0,90	0,79	0,18	1,00	0,00	3,00
OKS	20	0,60	0,88	0,20	0,00	0,00	3,00
TZP	20	0,90	1,07	0,24	1,00	0,00	3,00
GKS	20	0,50	0,76	0,17	0,00	0,00	2,00

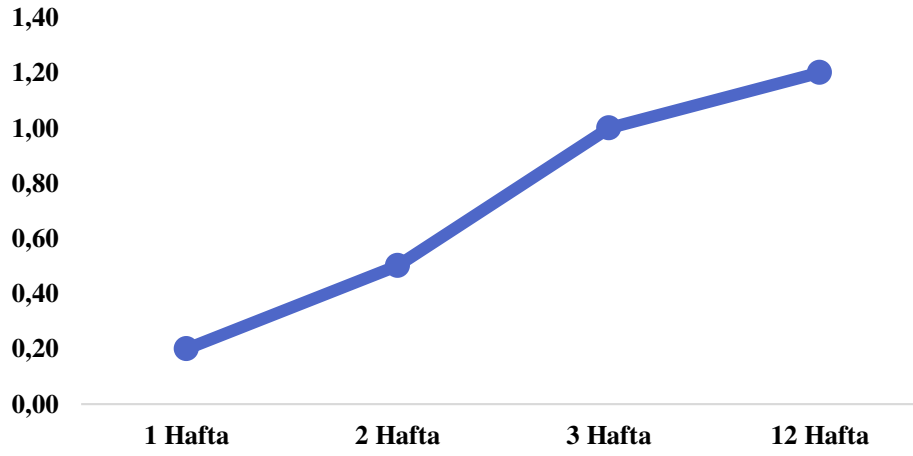


Şekil 4.9. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal vaskülarizasyon değerleri grafiği.

Tablo 4.6. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal vaskülarizasyon değerleri.

Grup	N	Arit.	Std.	Std.	Medyan	Min.	Maks.	Harf
		Ort.	Sapma	Hata				
1 Hafta	20	0,20	0,41	0,09	0,00	0,00	1,00	b
2 Hafta	20	0,50	0,69	0,15	0,00	0,00	2,00	ab
3 Hafta	20	1,00	0,97	0,22	1,00	0,00	3,00	a
12 Hafta	20	1,20	1,01	0,22	1,00	0,00	3,00	a

Haftalara Göre Uygulama Gruplarında Ortalama Korneal Vaskülarizasyon Değerleri.



Şekil 4.10. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal vaskülarizasyon değerleri.

4.1.3. Korneal Boyanma

Çalışmadaki tavşanların ötenazi öncesi yapılan klinik muayenelerinde elde edilen korneal boyanma skoru değerleri ortalamaları (Şekil 4.11), alt uygulama gruplarına göre Tablo 4.7’de, uygulama gruplarına göre Tablo 4.8’de ve haftalara göre uygulama gruplarında ise Tablo 4.9’de verildi.

Yapılan muayene sırasında korneal boyanma skoru değerleri bakımından alt uygulama grupları arasında TZP-1 grubu OKS-1, PK-1 ve GKS-1 gruplarına göre (Tablo 4.7, Şekil 4.12), uygulama gruplarına göre ise TZP grubu GKS, OKS ve PK gruplarına göre yüksek ve anlamlı bulundu (Tablo 4.8, Şekil 4.13) ($p<0,05$). Korneal boyanmanın haftalara göre değerlendirilmesinde 1 haftalık grupların ortalamaları 12 haftalık grupların ortalamasına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.9, Şekil 4.14) ($p<0,05$).

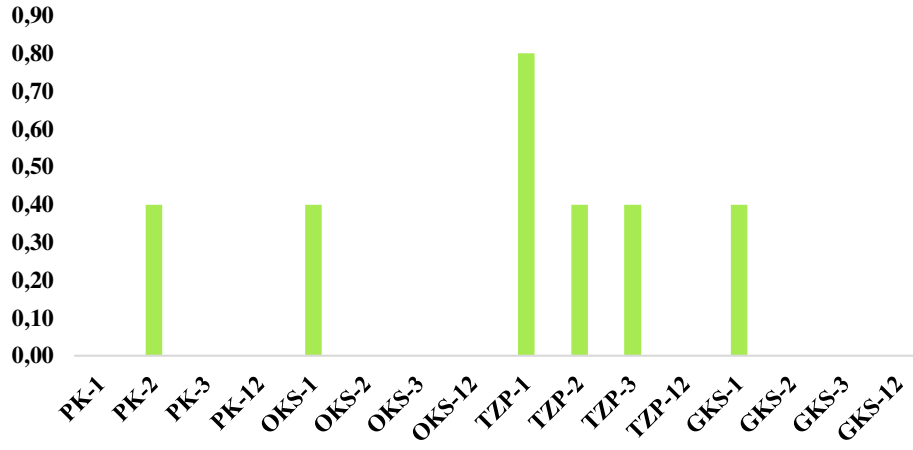


Şekil 4.11. OKS uygulama grubunda yer alan 3 numaralı Yeni Zelanda tavşanında korneanın fluorescein ile boyanması.

Tablo 4.7. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal boyanma değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
PK-1	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	b
PK-2	5	0,40	0,89	0,40	0,00	0,00	2,00	ab
PK-3	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	b
PK-12	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	b
OKS-1	5	0,40	0,89	0,40	0,00	0,00	2,00	ab
OKS-2	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	b
OKS-3	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	b
OKS-12	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	b
TZP-1	5	0,80	0,45	0,20	1,00	0,00	1,00	a
TZP-2	5	0,40	0,55	0,24	0,00	0,00	1,00	ab
TZP-3	5	0,40	0,89	0,40	0,00	0,00	2,00	ab
TZP-12	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	b
GKS-1	5	0,40	0,55	0,24	0,00	0,00	1,00	ab
GKS-2	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	b
GKS-3	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	b
GKS-12	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	b

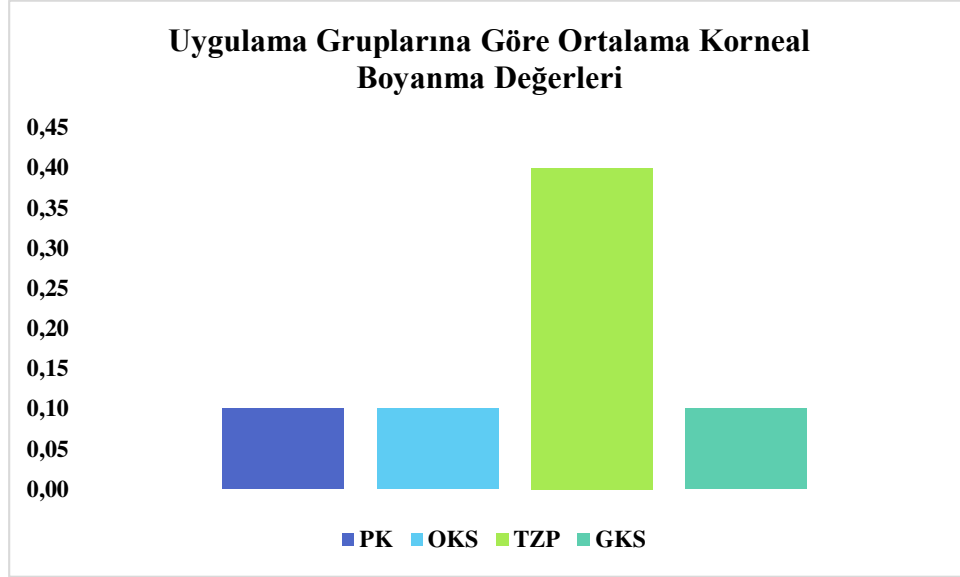
Alt Uygulama Gruplarına Göre Ortalama Korneal Boyanma Değerleri



Şekil 4.12. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal boyanma değerleri grafiği.

Tablo 4.8. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal boyanma değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
PK	20	0,10	0,45	0,10	0,00	0,00	2,00	b
OKS	20	0,10	0,45	0,10	0,00	0,00	2,00	b
TZP	20	0,40	0,60	0,13	0,00	0,00	2,00	a
GKS	20	0,10	0,31	0,07	0,00	0,00	1,00	b

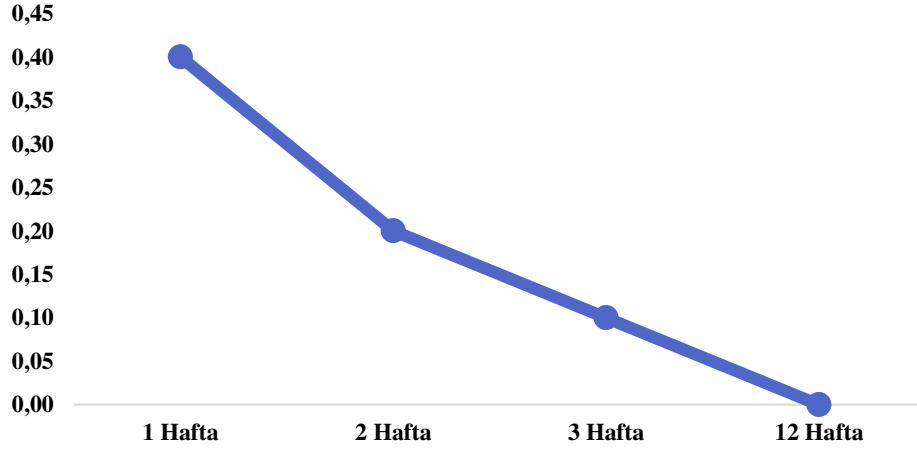


Şekil 4.13. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal boyanma değerleri grafiği

Tablo 4.9. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal boyanma değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
1 Hafta	20	0,40	0,60	0,13	0,00	0,00	2,00	a
2 Hafta	20	0,20	0,52	0,12	0,00	0,00	2,00	ab
3 Hafta	20	0,10	0,45	0,10	0,00	0,00	2,00	ab
12 Hafta	20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	b

Haftalara Göre Uygulama Gruplarında Ortalama Korneal Boyanma Değerleri



Şekil 4.14. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal boyanma değerleri grafiği.

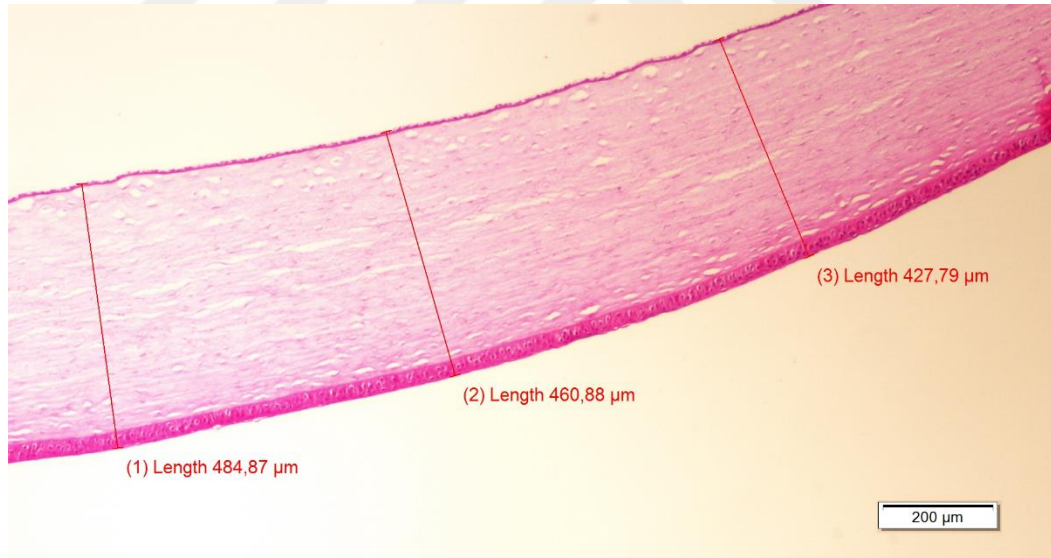
4.2. Histopatolojik Muayene Bulguları

Çalışmada yer alan PK, TZP, OKS ve GKS uygulama gruplarındaki tavşanlarda elde edilen kornealar histopatolojik olarak; kornea kalınlığı, vaskülarizasyon (damar sayısı), yangı (yangısal hücre sayısı), stromal lamellar dizilim, epitel kalınlık, stromal nekroz, stromal bütünlük, stromal overgrowth, epitel restorasyon, endotel bütünlük, nedbe dokusu, Descement membran bütünlüğü ve epitelyal downgrowth bakımından incelendi. Elde edilen bulgular; haftalara göre alt uygulama grupları (PK-1, PK-2, PK-3, PK-12, OKS-1, OKS-2, OKS-3, OKS-12, TZP-1, TZP-2, TZP-3, TZP-12, GKS-1, GKS-2, GKS-3, GKS-12, Kontrol), uygulama grupları (PK, OKS, TZP, GKS) ve haftalara göre uygulama grupları (1 hafta [PK-1, OKS-1, TZP-1, GKS-1], 2 hafta [PK-2, OKS-2, TZP-2, GKS-2], 3 hafta [PK-3, OKS-3, TZP-3, GKS-3], 12 hafta [PK-12, OKS-12, TZP-12, GKS-12]) olarak değerlendirildi.

4.2.1. Korneal Kalınlık

Çalışmada, tavşanların ilgili gözlerin enükleasyonu ile elde edilen kornealarının ortalama kalınlık değerleri (anterior epiteliumdan posterior endotel yüzeye kadarki bölge [Şekil 4.15]) alt uygulama gruplarına göre Tablo 4.10' de, uygulama gruplarına göre Tablo 4.11' de ve haftalara göre uygulama grupları Tablo 4.12'de verildi.

Enükleasyon sonrası elde edilen korneaların alt uygulama gruplarının ortalama kalınlık değerleri; PK-2 (884.93 μm), PK-3 (858,66 μm), OKS-3 (845,20 μm), TZP-1 (873,86 μm), TZP-2 (806.73 μm) ve GKS-12 (797,86 μm) gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlam teşkil edecek ölçüde yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.10 ve Şekil 4.16).

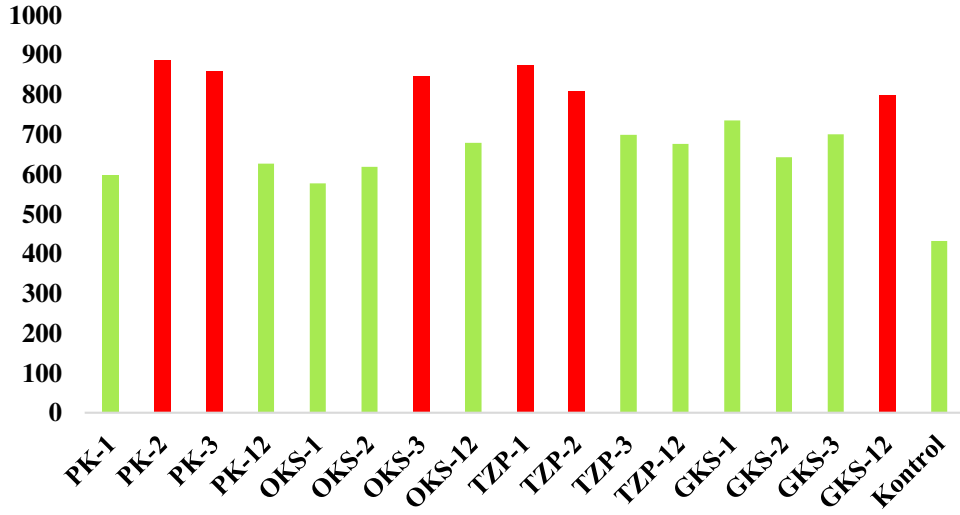


Şekil 4.15. Kontrol grubunda yer alan 12 numaralı tavşanda kornea kalınlığının ölçüldüğü histopatolojik görünüm (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).

Tablo 4.10. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal kalınlık değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
PK-1	5	597,93	188,26	84,19	677,33	262,00	697,66	ab
PK-2	5	884,93	131,82	58,95	923,00	730,66	1042,00	a
PK-3	5	858,66	350,32	156,67	780,33	571,00	1431,33	a
PK-12	5	625,80	102,02	45,62	625,00	510,66	766,33	ab
OKS-1	5	576,33	180,83	80,87	458,66	429,00	811,33	ab
OKS-2	5	618,06	109,64	49,03	609,00	466,33	770,66	ab
OKS-3	5	845,20	338,43	151,35	787,00	457,00	1376,33	a
OKS-12	5	678,13	218,99	97,94	760,00	377,33	913,33	ab
TZP-1	5	873,86	149,32	66,78	911,66	705,66	1055,33	a
TZP-2	5	806,73	208,94	93,44	893,66	453,33	990,66	a
TZP-3	5	699,20	280,37	125,38	619,00	443,66	1118,00	ab
TZP-12	5	675,86	197,87	88,49	674,33	479,66	935,33	ab
GKS-1	5	734,20	201,75	90,22	722,00	462,33	968,33	ab
GKS-2	5	642,86	152,42	68,16	649,66	447,66	865,66	ab
GKS-3	5	699,40	227,15	101,59	745,66	332,33	914,66	ab
GKS-12	5	797,86	220,34	98,54	821,33	523,33	1038,00	a
Kontrol	10	431,60	133,63	42,26	380,83	281,33	676,66	b

Alt Uygulama Gruplarının Kornea Kalınlığı Bulguları

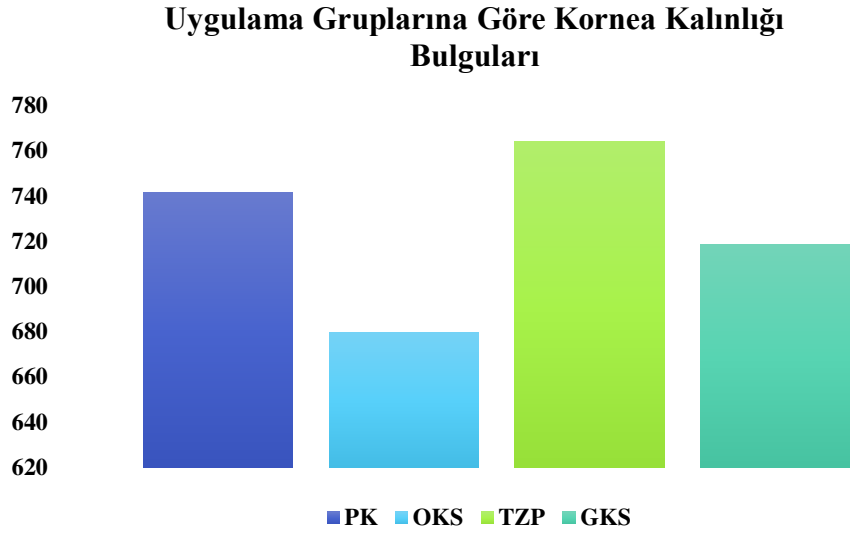


Şekil 4.16. Alt uygulama gruplarının ortalama korneal kalınlık değerleri grafiği

Çalışmadaki uygulama gruplarının toplam korneal kalınlık ortalama değerleri arasında (Tablo 4.11, Şekil 4.17) ve haftalara göre uygulama gruplarının toplam korneal kalınlık ortalama değerleri arasında (Tablo 4.12, Şekil 4.18), istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.11. Uygulama gruplarında ortalama korneal kalınlık değerleri.

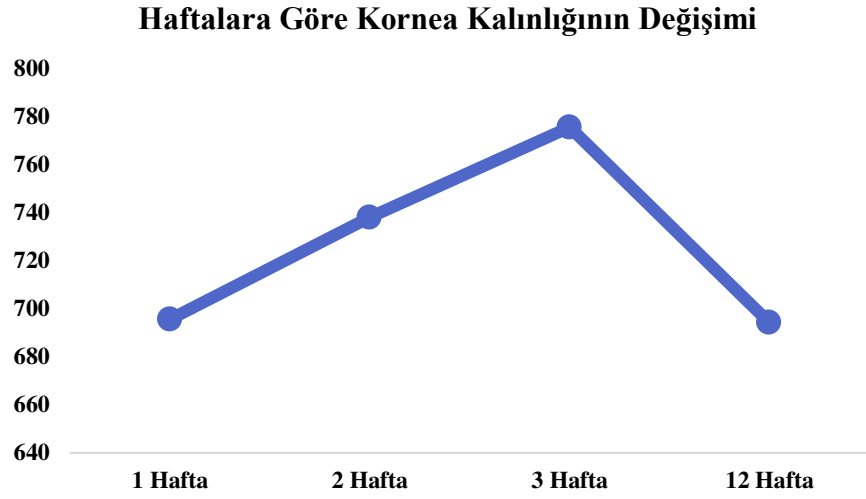
Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
PK	20	741,83	239,00	53,44	693,83	262,00	1431,33
OKS	20	679,43	233,76	52,27	679,00	377,33	1376,33
TZP	20	763,91	213,26	47,69	799,83	443,66	1118,00
GKS	20	718,58	194,60	43,51	697,67	332,33	1038,00



Şekil 4.17. Uygulama gruplarına göre ortalama kornea kalınlığı değerleri grafiği

Tablo 4.12. Haftalara göre tüm uygulama gruplarının toplam korneal kalınlık ortalama değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
1 Hafta	20	695,58	206,44	46,16	701,66	262,00	1055,33
2 Hafta	20	738,15	182,65	40,84	749,16	447,66	1042,00
3 Hafta	20	775,61	288,99	64,62	763,00	332,33	1431,33
12 Hafta	20	694,41	186,99	41,81	676,17	377,33	1038,00

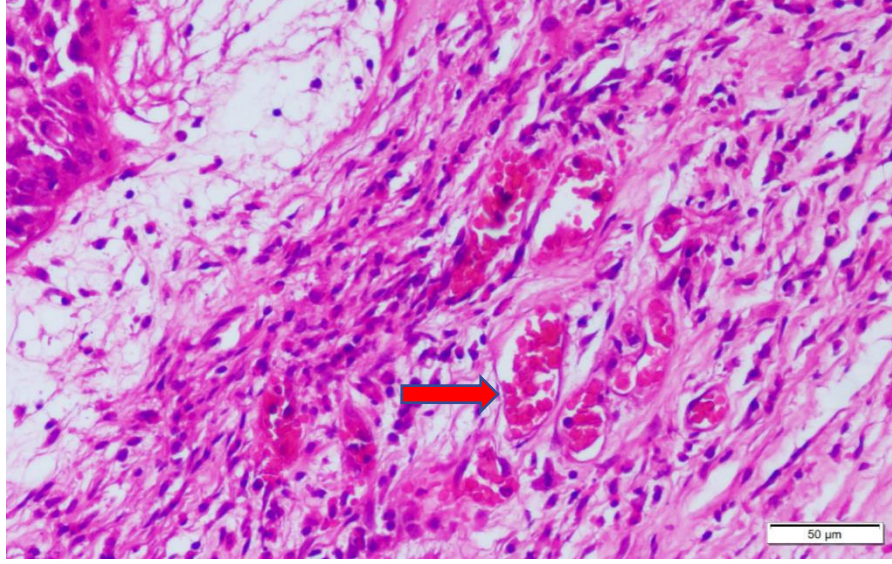


Şekil 4.18. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama kornea kalınlığı değişim grafiği

4.2.2. Korneal Damar Sayısı

Çalışmadaki tavşanların PK sonrası korneaların histopatolojik muayenesi ile tespit edilen ortalama korneal damar sayıları (Şekil 4.19); alt uygulama gruplarına göre Tablo 4.13’ de, uygulama gruplarına göre Tablo 4.14’ de ve haftalara göre uygulama grupları ise Tablo 4.15’da paylaşıldı.

Histopatolojik muayenede korneaların alt uygulama gruplarına göre damar sayısı ortalama değerleri; PK-3 (22,8), PK-12 (30), OKS-3 (27), gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulundu (Tablo 4.13, Şekil 4.20) ($p<0,05$).

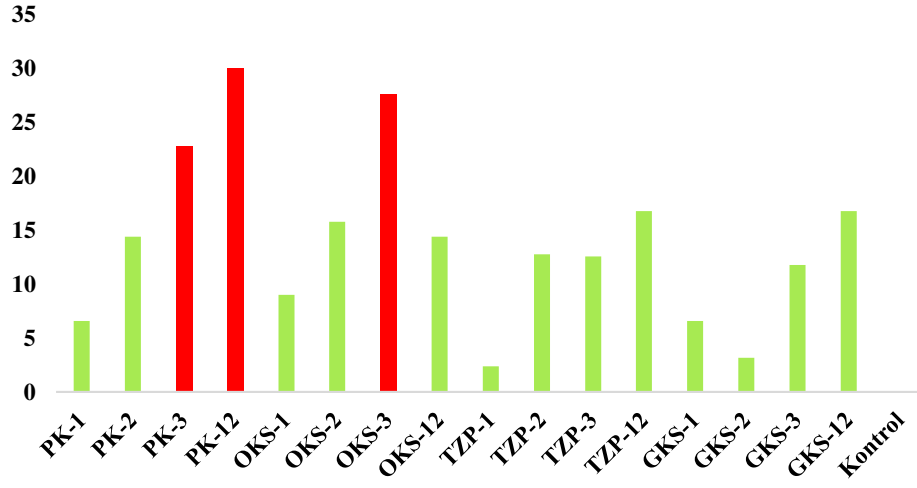


Şekil 4.19. OKS uygulama grubunda yer alan 16 numaralı Yeni Zelanda tavşanında histolojik olarak korneal damarların görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 200x).

Tablo 4.13. Alt uygulama gruplarında ortalama korneal damar sayısı değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
PK-1	5	6,60	8,32	3,72	5,00	0,00	21,00	cd
PK-2	5	14,40	9,79	4,38	13,00	5,00	25,00	abcd
PK-3	5	22,80	21,95	9,82	24,00	1,00	54,00	abc
PK-12	5	30,00	31,69	14,17	18,00	8,00	85,00	a
OKS-1	5	9,00	8,15	3,65	6,00	0,00	21,00	bcd
OKS-2	5	15,80	9,34	4,18	17,00	2,00	28,00	abcd
OKS-3	5	27,60	20,57	9,20	27,00	0,00	58,00	ab
OKS-12	5	14,40	13,28	5,94	20,00	0,00	30,00	abcd
TZP-1	5	2,40	3,58	1,60	0,00	0,00	8,00	cd
TZP-2	5	12,80	17,31	7,74	5,00	0,00	42,00	abcd
TZP-3	5	12,60	12,99	5,81	13,00	0,00	30,00	abcd
TZP-12	5	16,80	13,74	6,14	25,00	0,00	30,00	abcd
GKS-1	5	6,60	3,36	1,50	8,00	3,00	10,00	cd
GKS-2	5	3,20	4,55	2,03	2,00	0,00	11,00	cd
GKS-3	5	11,80	16,30	7,29	3,00	0,00	39,00	abcd
GKS-12	5	16,80	10,83	4,84	16,00	2,00	32,00	abcd
Kontrol	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	d

Alt Uygulama Gruplarının Damar Sayısı Bulguları



Şekil 4.20. Alt uygulama gruplarında ortalama korneal damar sayısı grafiği

Penetran keratoplasti uygulanan gruplarına göre damar sayısı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.14 Şekil 4.21) ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal damar sayısı değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
PK	20	18,45	20,71	4,63	12,00	0,00	85,00
OKS	20	16,70	14,39	3,22	17,50	0,00	58,00
TZP	20	11,15	13,07	2,92	4,50	0,00	42,00
GKS	20	9,60	10,74	2,40	5,50	0,00	39,00

Uygulama Gruplarına Göre Damar Sayısı Bulguları



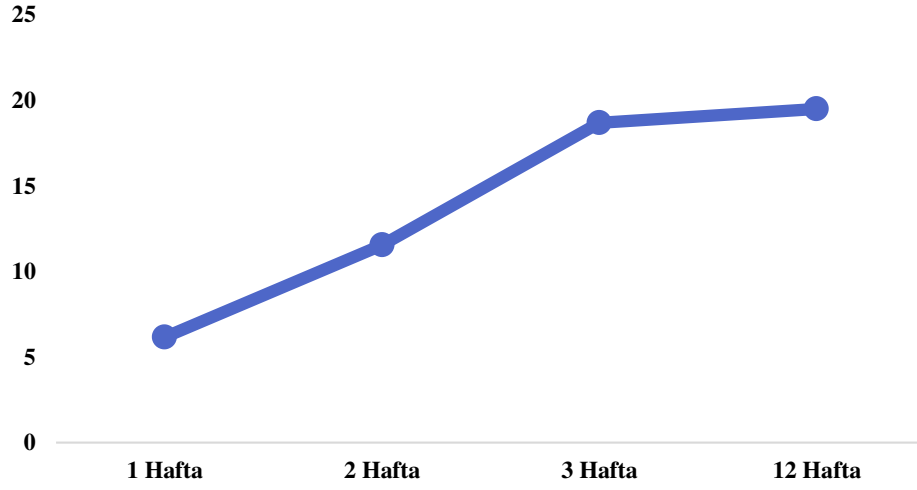
Şekil 4.21. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal damar sayısı grafiği

Haftalara göre uygulama gruplarında damar sayısı bakımından gruplar arasında 1 hafta damar sayısı ile 3 ve 12 hafta bulguları arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edildi ve postoperatif dönemde süreç ilerledikçe damar sayısının arttığı saptandı (Tablo 4.15, Şekil 4.22) ($p < 0,05$).

Tablo 4.15. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal damar sayısı değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
1 Hafta	20	6,15	6,29	1,41	5,00	0,00	21,00	b
2 Hafta	20	11,55	11,47	2,57	8,00	0,00	42,00	ab
3 Hafta	20	18,70	18,15	4,06	17,50	0,00	58,00	a
12 Hafta	20	19,50	18,78	4,20	19,00	0,00	85,00	a

Haftalara Göre Damar Sayısı Bulgularının Değişimi

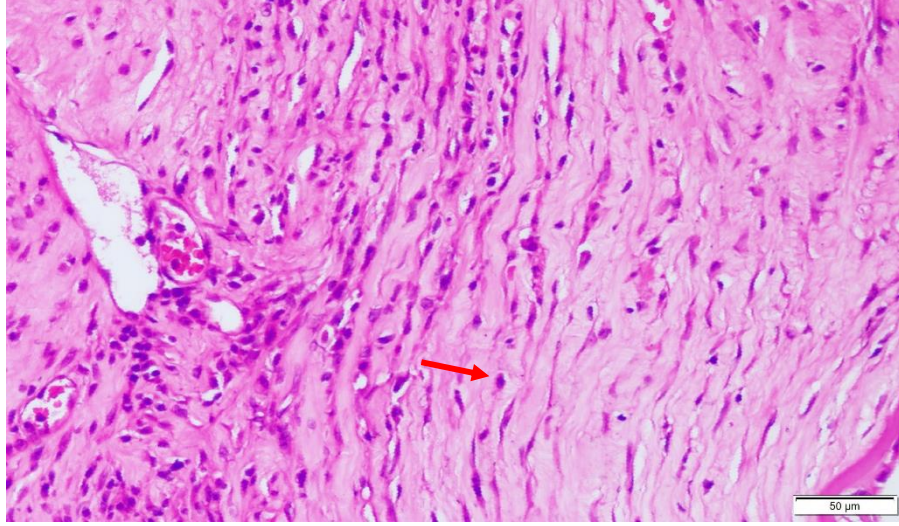


Şekil 4.22. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal damar sayısı grafiği.

4.2.3. Yangısal Hücre Sayısı

Histopatolojik muayenede elde edilen ortalama korneadaki yangısal hücre sayısı değerleri (Şekil 4.23), alt uygulama gruplarına göre Tablo 4.16’ da, uygulama gruplarına göre değerleri Tablo 4.17’ de ve haftalarına göre ise Tablo 4.18’de paylaşıldı.

Yangısal hücre sayısı bakımından alt uygulama grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. TZP-12, OKS-12, GKS-12 gruplarının ortalamaları, kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.16, Şekil 4.24) ($p<0,05$).

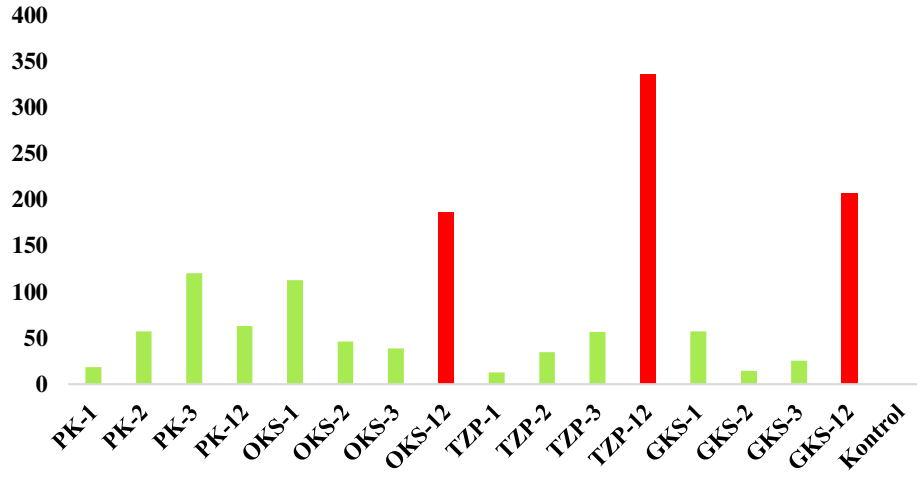


Şekil 4.23. GKS grubundaki 9 numaralı Yeni Zelanda tavşanın korneasında yangı hücrelerinin görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 200x).

Tablo 4.16. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneadaki yangısal hücre sayısı değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
PK-1	5	18,40	17,90	8,00	13,00	0,00	46,00	d
PK-2	5	57,00	56,50	25,27	25,00	11,00	147,00	bcd
PK-3	5	120,40	126,08	56,38	86,00	5,00	300,00	bcd
PK-12	5	63,00	41,50	18,56	56,00	3,00	114,00	bcd
OKS-1	5	113,00	216,63	96,88	27,00	1,00	500,00	bcd
OKS-2	5	46,20	53,95	24,13	20,00	8,00	140,00	cd
OKS-3	5	38,80	49,17	21,99	21,00	1,00	125,00	cd
OKS-12	5	187,00	144,64	64,68	200,00	5,00	400,00	bc
TZP-1	5	12,60	14,72	6,58	13,00	0,00	36,00	d
TZP-2	5	34,80	45,33	20,27	24,00	0,00	110,00	cd
TZP-3	5	56,60	42,74	19,11	70,00	0,00	105,00	bcd
TZP-12	5	336,60	301,72	134,93	297,00	1,00	825,00	a
GKS-1	5	57,20	80,58	36,04	27,00	7,00	200,00	bcd
GKS-2	5	14,20	15,12	6,76	8,00	3,00	40,00	d
GKS-3	5	25,20	32,64	14,60	10,00	0,00	80,00	d
GKS-12	5	206,60	140,69	62,92	300,00	12,00	315,00	ab
Kontrol	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	d

Alt Uygulama Gruplarına Göre Yangısal Hücre Sayıları



Şekil 4.24. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneadaki yangısal hücre sayıları grafiği

Yapılan istatistiksel değerlendirmede yangısal hücre sayısı bakımından uygulama grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (Tablo 4.17, Şekil 4.25) ($p>0,05$).

Tablo 4.17. Uygulama gruplarına göre ortalama korneadaki yangısal hücre sayısı değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
PK	20	64,70	76,46	17,10	35,50	0,00	300,00
OKS	20	96,25	138,47	30,96	27,00	1,00	500,00
TZP	20	110,15	195,64	43,75	31,00	0,00	825,00
GKS	20	75,80	109,87	24,57	21,50	0,00	315,00

Uygulama Gruplarına Göre Yangısal Hücre Sayısı

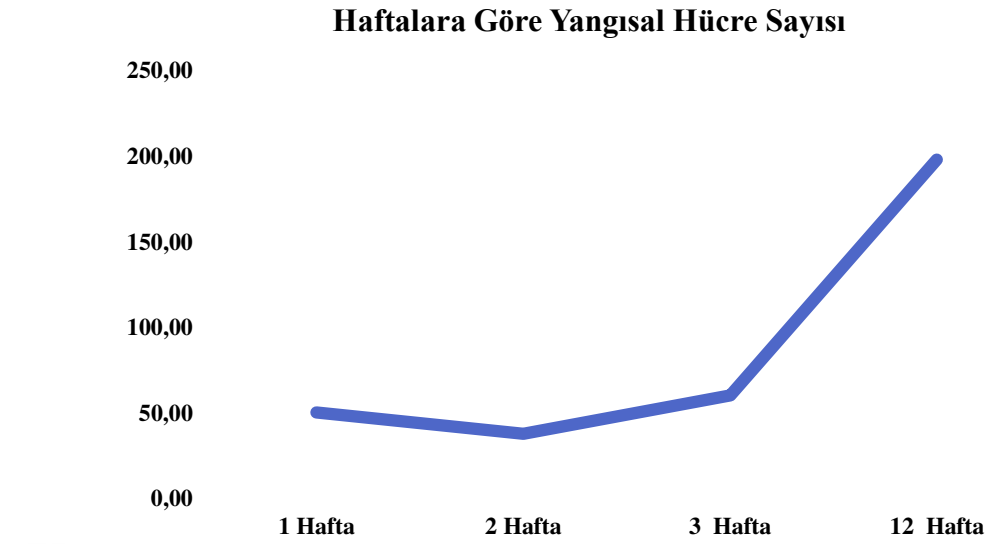


Şekil 4.25. Uygulama gruplarına göre ortalama korneadaki yangısal hücre sayısı grafiği.

Yangısal hücre sayısı açısından haftalara göre uygulama grupları arasında 12 hafta bulguları 1 hafta, 2 hafta ve 3 hafta bulgularına göre istatistiksel olarak yüksek ve anlamlı bulundu (Tablo 4.18, Şekil 4.26) ($p < 0,05$).

Tablo 4.18. Haftalara göre uygulama gruplarındaki ortalama korneadaki yangısal hücre sayısı değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
1 Hafta	20	50,30	114,23	25,54	15,00	0,00	500,00	b
2 Hafta	20	38,05	45,06	10,07	22,00	0,00	147,00	b
3 Hafta	20	60,25	76,58	17,12	26,50	0,00	300,00	b
12 Hafta	20	198,30	194,94	43,59	160,00	1,00	825,00	a

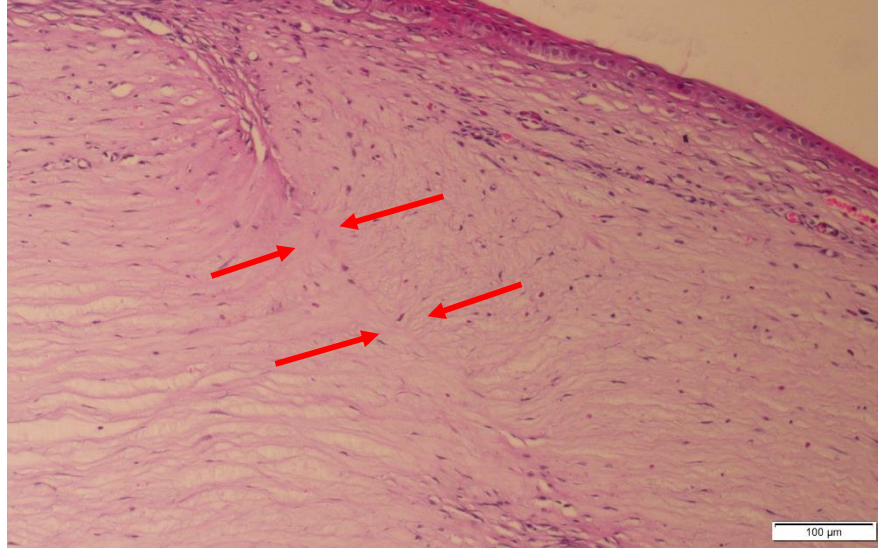


Şekil 4.26. Haftalara göre uygulama gruplarındaki ortalama korneadaki yangısal hücre sayısı grafiği.

4.2.4. Paralel Lamella

Çalışmadaki tavşanlardan elde edilen korneadaki ortalama paralel lamella değerleri (stromadaki lamella dizilimine göre [Şekil 4.27]); alt uygulama gruplarına göre Tablo 4.19’ da, uygulama gruplarına göre Tablo 4.20’ de ve penetran keratoplasti sonrası uygulama haftalarına göre gruplarda ise Tablo 4.21’ de verildi.

Elde edilen haftalara göre paralel lamella değerleri; PK-1, PK-2, PK-3, OKS-2, TZP-1,TZP-2, GKS-1, GKS-2, GKS-3 alt uygulama gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu (Tablo 4.19, Şekil 4.28) ($p<0,05$).

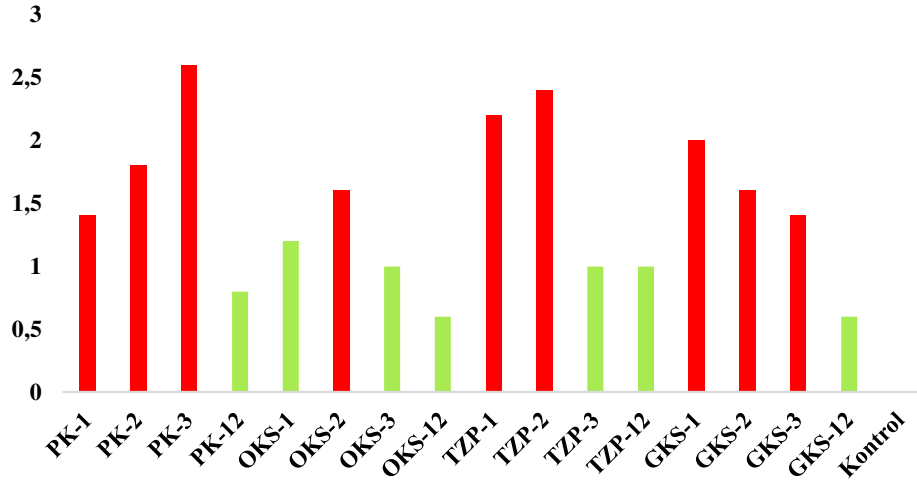


Şekil 4.27. PK uygulama grubunda yer alan 8 numaralı Yeni Zelanda tavşanında korneal lamella dizilimi (Hematoksilen-Eozin boyama, 100x).

Tablo 4.19. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal paralel lamella değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
PK-1	5	1,40	1,52	0,68	1,00	0,00	3,00	abcd
PK-2	5	1,80	0,84	0,37	2,00	1,00	3,00	abcd
PK-3	5	2,60	0,55	0,24	3,00	2,00	3,00	a
PK-12	5	0,80	0,84	0,37	1,00	0,00	2,00	de
OKS-1	5	1,20	1,64	0,73	0,00	0,00	3,00	bcde
OKS-2	5	1,60	1,14	0,51	2,00	0,00	3,00	abcd
OKS-3	5	1,00	1,00	0,45	1,00	0,00	2,00	cde
OKS-12	5	0,60	0,89	0,40	0,00	0,00	2,00	de
TZP-1	5	2,20	0,84	0,37	2,00	1,00	3,00	abc
TZP-2	5	2,40	0,89	0,40	3,00	1,00	3,00	ab
TZP-3	5	1,00	1,22	0,55	1,00	0,00	3,00	cde
TZP-12	5	1,00	0,71	0,32	1,00	0,00	2,00	cde
GKS-1	5	2,00	1,00	0,45	2,00	1,00	3,00	abcd
GKS-2	5	1,60	0,55	0,24	2,00	1,00	2,00	abcd
GKS-3	5	1,40	1,14	0,51	1,00	0,00	3,00	abcd
GKS-12	5	0,60	0,55	0,24	1,00	0,00	1,00	de
Kontrol	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	e

Alt Grupların Paralel Lamella Bulguları



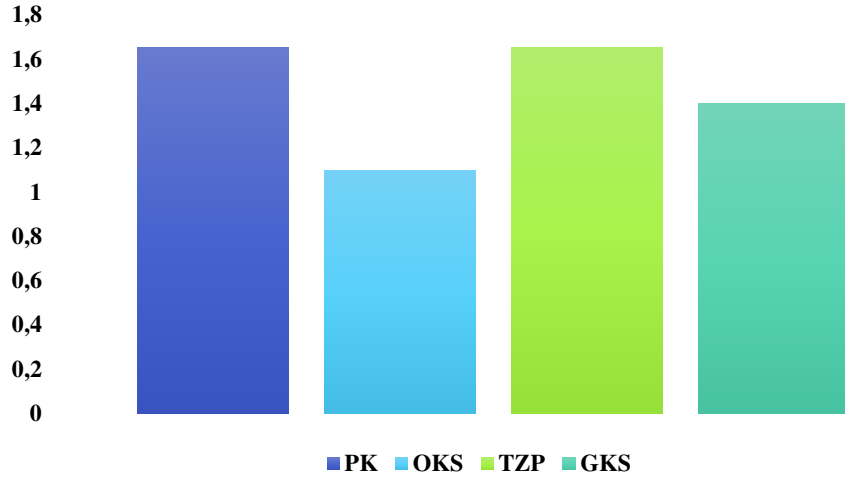
Şekil 4.28. Alt gruplarda ortalama korneal paralel lamella değerleri grafiği.

Penetran keratoplasti uygulama gruplarında paralel lamella bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Tablo 4.20, Şekil 4.29) ($p>0,05$).

Tablo 4.20. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal paralel lamella değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
PK	20	1,65	1,14	0,25	2,00	0,00	3,00
OKS	20	1,10	1,17	0,26	1,00	0,00	3,00
TZP	20	1,65	1,09	0,24	1,50	0,00	3,00
GKS	20	1,40	0,94	0,21	1,00	0,00	3,00

Uygulama Gruplarına Göre Paralel Lamella Bulguları



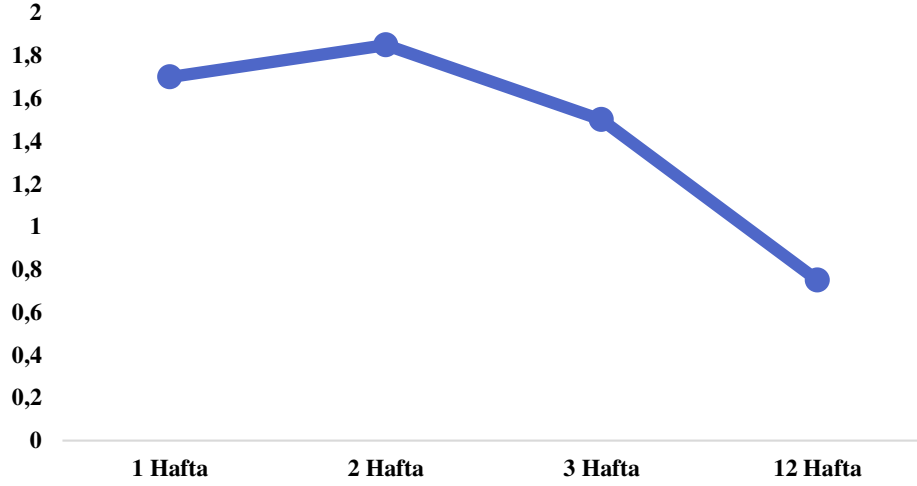
Şekil 4.29. Uygulama gruplarında ortalama korneal paralel lamella değerleri grafiği.

Korneal paralel lamella bakımından haftalara göre uygulama gruplarında 1, 2 ve 3 hafta bulgularının ortalamaları 12 hafta bulgularının ortalamalarına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.21, Şekil 4.30), ($p < 0,05$).

Tablo 4.21. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal paralel lamella bulguları.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
1 Hafta	20	1,70	1,26	0,28	2,00	0,00	3,00	a
2 Hafta	20	1,85	0,88	0,20	2,00	0,00	3,00	a
3 Hafta	20	1,50	1,15	0,26	1,50	0,00	3,00	a
12 Hafta	20	0,75	0,72	0,16	1,00	0,00	2,00	b

Haftalara Göre Paralel Lamella Bulgularının Değişimi

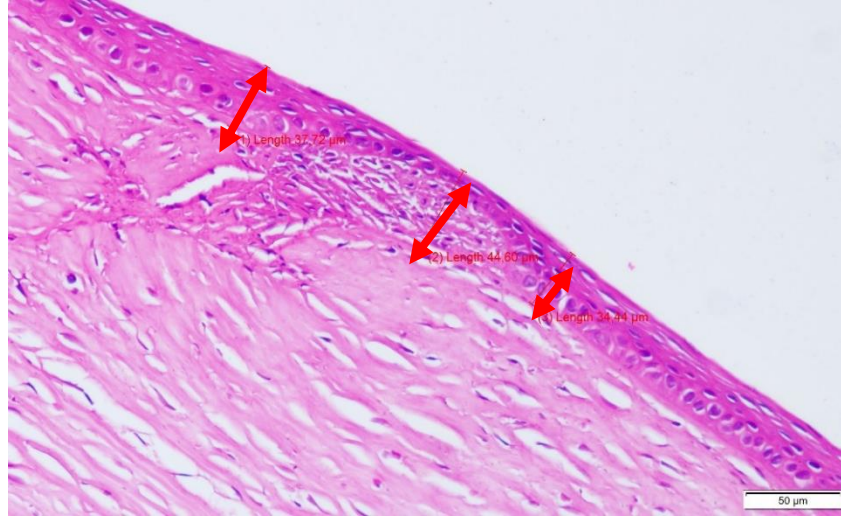


Şekil 4.30. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal paralel lamella değerleri grafiği.

4.2.5. Epitel Kalınlığı

Histopatolojik muayene sırasında elde edilen ortalama korneal epitel kalınlığı değerleri (korneanın epitel katmanının anterioründen posteriörüne kadar olan bölge [Şekil 4.31]); alt uygulama gruplarında Tablo 4.22’ de, uygulama gruplarına göre Tablo 4.23’ de ve penetran keratoplasti sonrası uygulama haftalarına göre ise Tablo 4.24’de paylaşıldı.

Epitel kalınlığı bakımından alt uygulama grupları arasında (Tablo 4.22, Şekil 4.32), uygulama grupları arasında (Tablo 4. 23, Şekil 4.33) ve haftalara göre uygulama grupları arasında (Tablo 4.24, Şekil 4.34) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$).

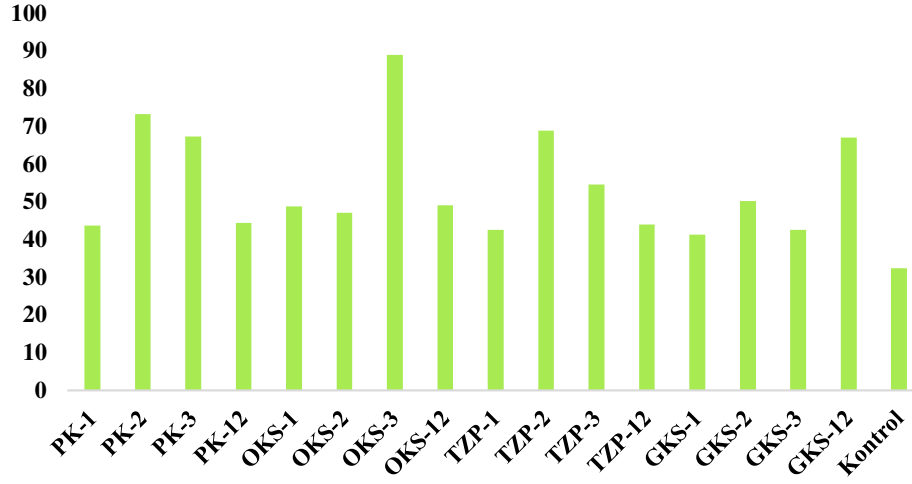


Şekil 4.31. GKS uygulama grunda yer alan 10 numaralı Yeni Zelanda tavşanında kornea epitel kalınlığının histolojik yöntemle ölçülmesi (Hematoksilen-Eozin boyama, 200x).

Tablo 4.22. Alt uygulama gruplarına göre ortalama korneal epitel kalınlık değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
PK-1	5	43,60	31,15	13,93	39,00	6,00	80,00
PK-2	5	73,29	35,36	15,81	80,00	23,46	110,00
PK-3	5	67,29	53,13	23,76	47,00	23,00	152,00
PK-12	5	44,34	25,08	11,21	29,85	24,20	73,33
OKS-1	5	48,80	48,34	21,62	40,00	0,00	130,00
OKS-2	5	47,00	34,81	15,57	48,00	0,00	92,00
OKS-3	5	89,00	73,64	32,93	65,00	26,00	214,00
OKS-12	5	49,00	25,48	11,39	46,00	26,00	90,00
TZP-1	5	42,60	27,59	12,34	40,00	5,00	75,00
TZP-2	5	68,80	38,09	17,03	56,00	30,00	115,00
TZP-3	5	54,60	51,29	22,94	23,00	10,00	120,00
TZP-12	5	44,00	20,43	9,14	50,00	20,00	65,00
GKS-1	5	41,20	7,29	3,26	43,00	33,00	51,00
GKS-2	5	50,20	13,83	6,18	48,00	36,00	73,00
GKS-3	5	42,60	25,18	11,26	30,00	20,00	78,00
GKS-12	5	67,00	38,16	17,06	60,00	38,00	133,00
Kontrol	10	32,30	9,06	2,86	30,50	22,00	55,00

Alt Grupların Epitel Kalınlığı Bulguları



Şekil 4.32. Alt uygulama gruplarında ortalama korneal epitel kalınlık değerleri grafiği

Tablo 4.23. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal epitel kalınlık değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
PK	20	57,13	37,17	8,31	50,00	6,00	152,00
OKS	20	58,45	48,51	10,85	47,00	0,00	214,00
TZP	20	52,50	34,98	7,82	45,00	5,00	120,00
GKS	20	50,25	24,54	5,49	44,00	20,00	133,00

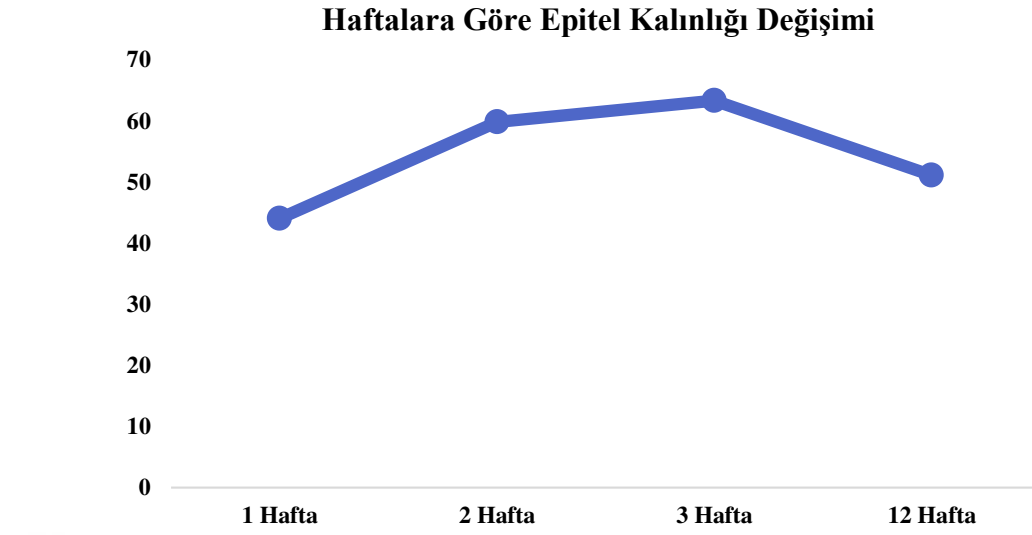
Uygulama Gruplarına Göre Epitel Kalınlığı Bulguları



Şekil 4.33. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal epitel kalınlığı değerleri grafiği

Tablo 4.24. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal epitel kalınlık değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
1 Hafta	20	44,05	29,61	6,62	40,00	0,00	130,00
2 Hafta	20	59,82	31,63	7,07	51,50	0,00	115,00
3 Hafta	20	63,37	52,29	11,69	48,50	10,00	214,00
12 Hafta	20	51,09	27,50	6,15	48,00	20,00	133,00

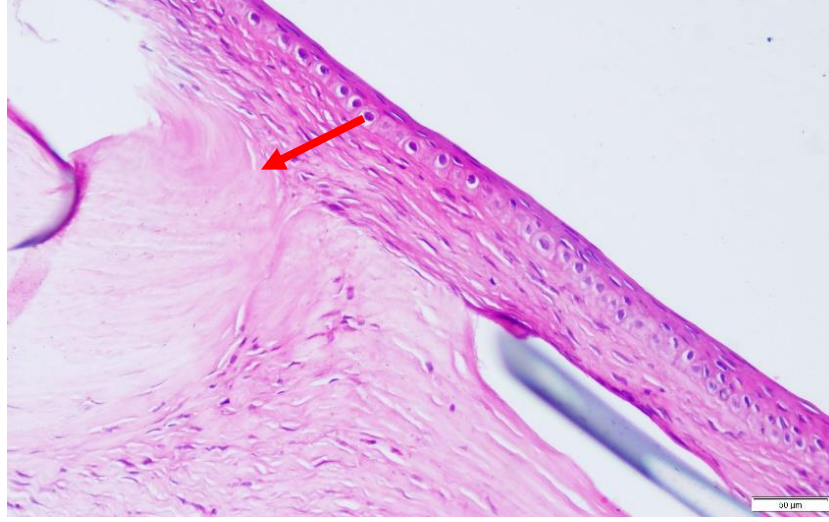


Şekil 4.34. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal epitel kalınlığı grafiği

4.2.6. Stromal Nekroz

Çalışmadaki tavşanlardan elde edilen kornealarda stromal nekrozun var ya da yokluğu (normal lamellar yapının bozularak keratositlerin şiddetli kaybı veya yokluğuna göre [Şekil 4.35]); uygulama gruplarına göre Tablo 4.25’ de ve penetran keratoplasti sonrası uygulama haftalarına göre Tablo 4.26’de verildi.

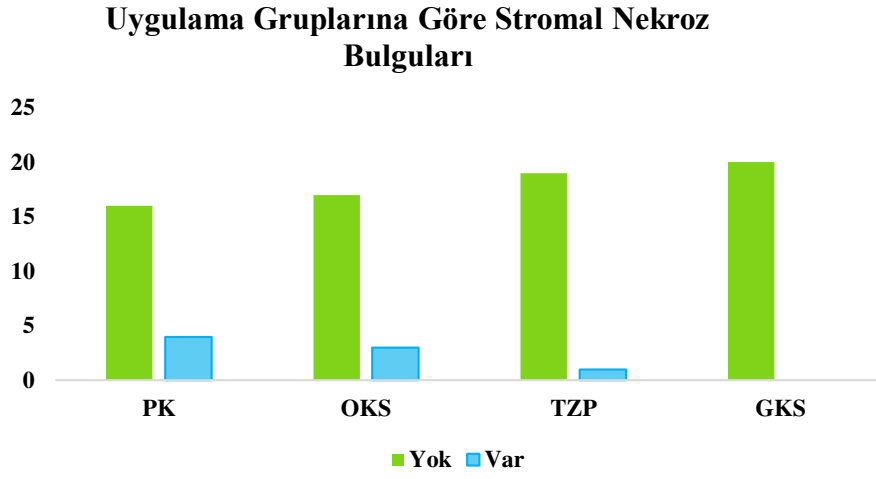
Stromal nekroz bakımından uygulama grupları (Tablo 4.25, Şekil 4.36) ve haftalara göre uygulama gruplarında (Tablo 4.26, Şekil 4.37) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.35. OKS 17 numaralı Yeni Zelanda tavşanında stromal nekrozun görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 200x).

Tablo 4.25. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal stromal nekroz değerleri.

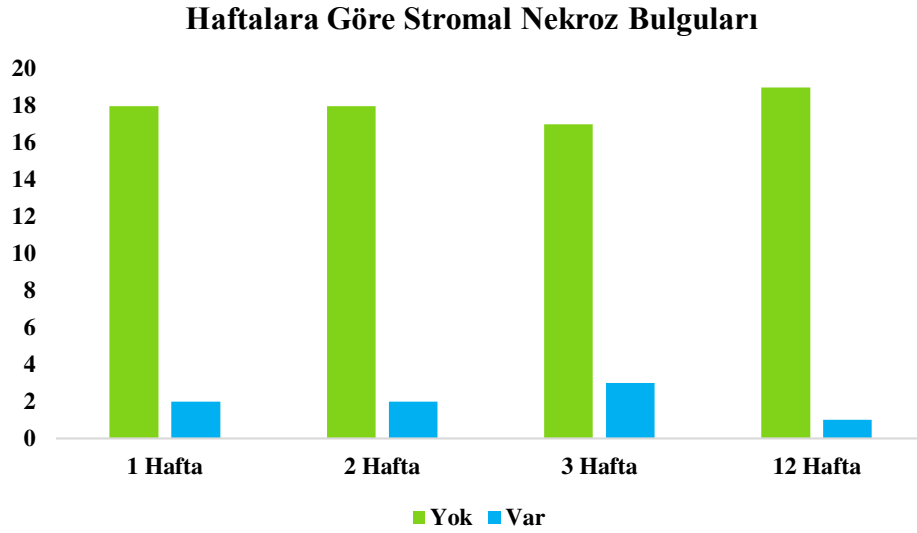
Uygulama Grupları	STROMAL NEKROZ							
	YOK				VAR			
	N	% Stromal nekroz	% Grup	% Toplam	N	% Stromal nekroz	% Grup	% Toplam
PK	16	22,2	80	20	4	50	20	5
OKS	17	23,4	85	21,3	3	37,5	15	3,8
TZP	19	26,4	95	23,8	1	12,5	5	1,3
GKS	20	27,8	100	25	0	0	0	0
Toplam	72	100	90	90	8	100	10	10



Şekil 4.36. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal stromal nekroz değerleri grafiği.

Tablo 4.26. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal stromal nekroz değerleri.

Uygulama Haftaları	STROMAL NEKROZ							
	YOK				VAR			
	N	% Stromal nekroz	% Hafta	% Toplam	N	% Stromal nekroz	% Hafta	% Toplam
1 hafta	18	25	90	22,5	2	25	10	2,5
2 hafta	18	25	90	22,5	2	25	10	2,5
3 hafta	17	23,6	85	21,3	3	37,5	15	3,8
12 hafta	19	26,4	95	23,8	1	12,5	5	1,3
Toplam	72	100	90	90	8	100	10	10

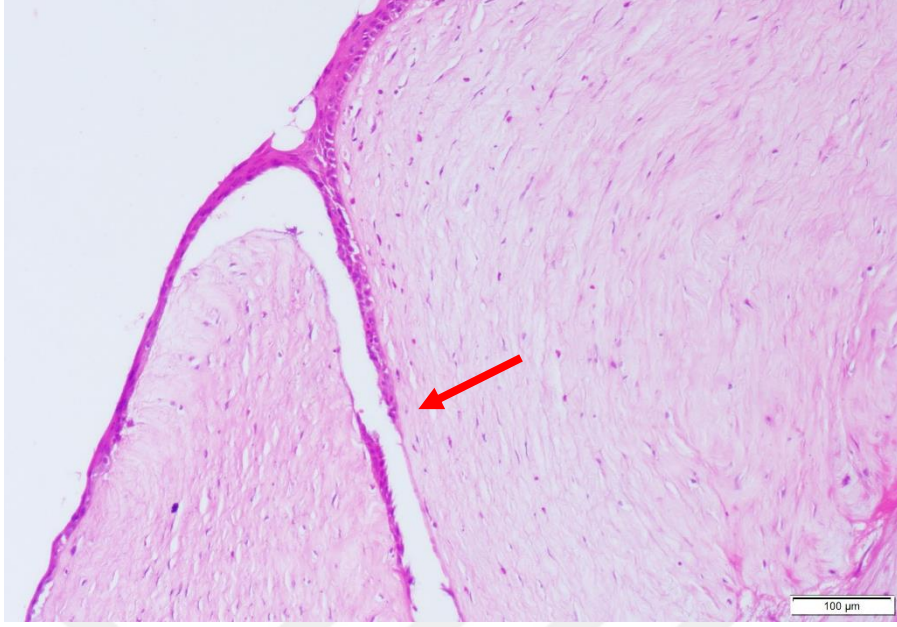


Şekil 4.37. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal stromal nekroz değerleri grafiği

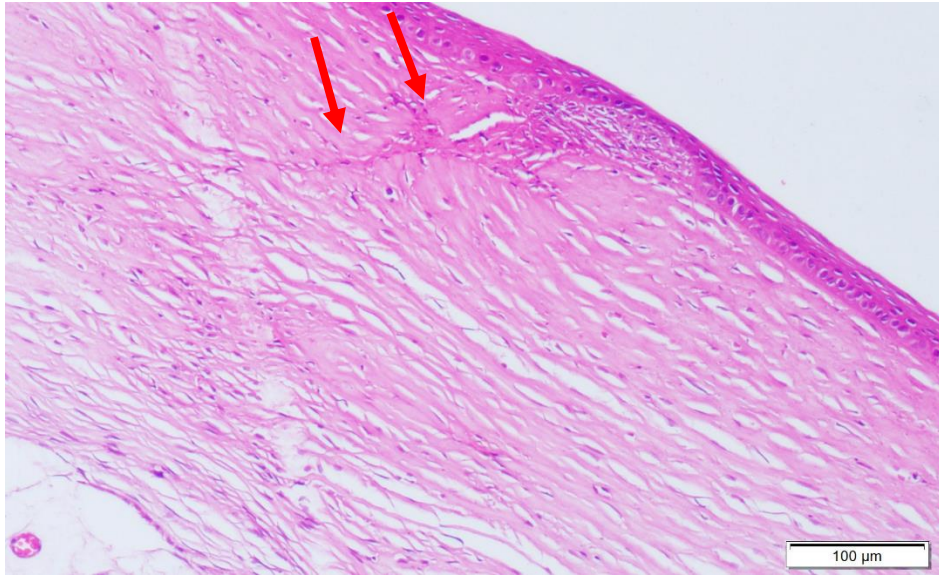
4.2.7. Stromal Bütünlük

Çalışmadan elde edilen kornealarda korneal stromal bütünlüğün var ya da yokluğu (korneal birleşim hattındaki bütünlüğünün var ya da yokluğu [Şekil 4.38-39]); uygulama gruplarına göre Tablo 4.27’ de, penetran keratoplasti sonrası uygulama haftalarına göre Tablo 4.28’da verildi.

Korneal stromal bütünlük bakımından uygulama grupları (Tablo 4.27, Şekil 4.40) ($p>0,05$) ve haftalara göre uygulama gruplarında (Tablo 4.28, Şekil 4.41) ($p=0,051$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.



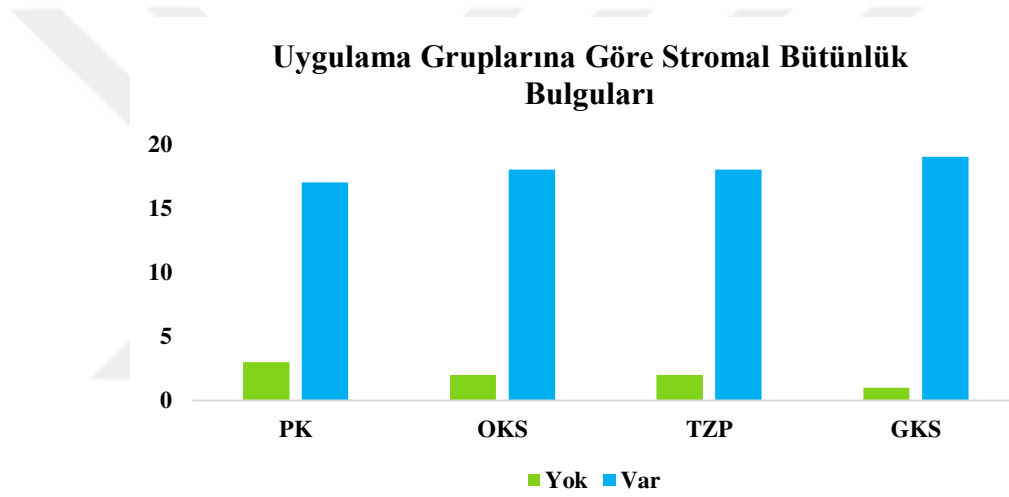
Şekil 4.38. TSP uygulama grubunda yer alan 12 numaralı Yeni Zelanda tavşanında stromal bütünlüğü sağlanmamış korneanın histopatolojik görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 100x).



Şekil 4.39. GKS uygulama grubundaki 10 numaralı Yeni Zelanda tavşanında stromal bütünlüğün histopatolojik görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 100x).

Tablo 4.27. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal stromal bütünlük değerleri.

Uygulama Grupları	STROMAL BÜTÜNLÜK							
	YOK				VAR			
	N	% Stromal bütünlük	% Grup	% Toplam	N	% Stromal bütünlük	% Grup	% Toplam
PK	3	37,5	15	3,8	17	23,6	85	21,3
OKS	2	25	10	2,5	18	25	90	22,5
TZP	2	25	10	2,5	18	25	90	22,5
GKS	1	12,5	5	1,3	19	26,4	95	23,8
Toplam	8	100	10	10	72	100	90	90

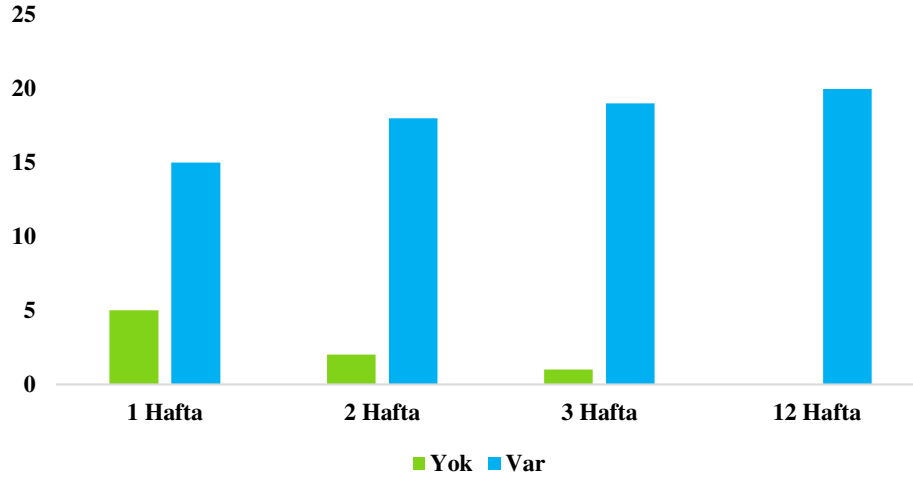


Şekil 4.40. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal stromal bütünlük değerleri grafiği

Tablo 4.28. Haftalara göre uygulama gruplarındaki stromal bütünlük bulguları.

Uygulama Haftaları	STROMAL BÜTÜNLÜK							
	YOK				VAR			
	N	% Stromal bütünlük	% Hafta	% Toplam	N	% Stromal bütünlük	% Hafta	% Toplam
1 hafta	5	62,5	25	6,3	15	20,8	75	18,8
2 hafta	2	25	10	2,5	18	25	90	22,5
3 hafta	1	12,5	5	1,3	19	26,4	95	23,8
12 hafta	0	0	0	0	20	27,8	100	25
Toplam	8	100	10	10	72	100	90	90

Haftalara Göre Stromal Bütünlük Bulguları

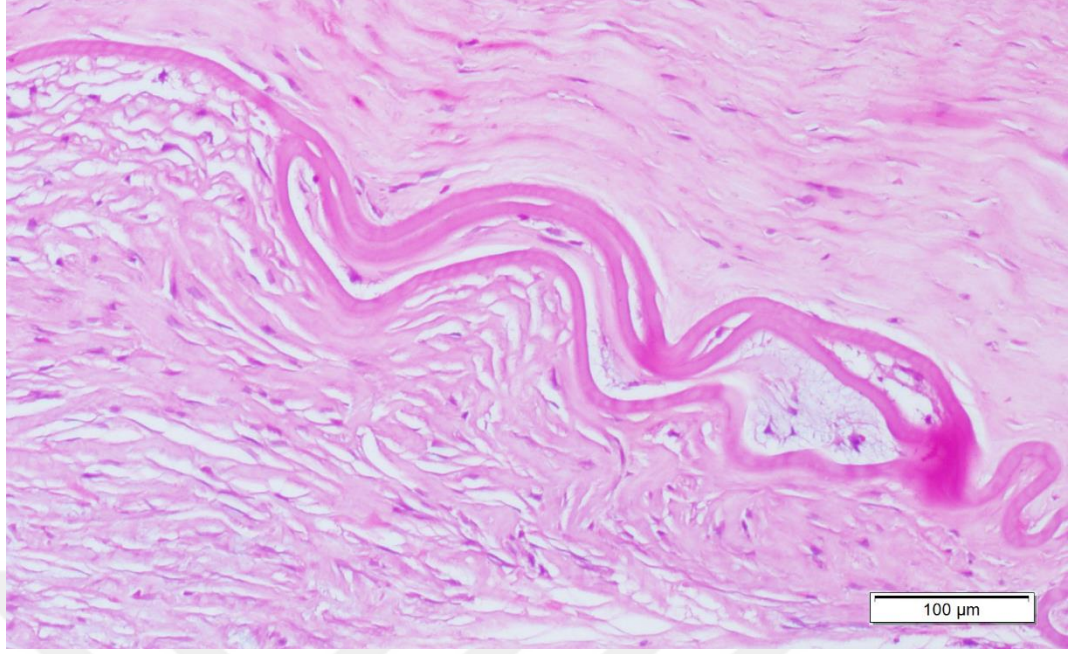


Şekil 4.41. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal stromal bütünlük değerleri grafiği.

4.2.8. Stromal Overgrowth

Korneaların histopatolojik muayenesinde ortalama stromal overgrowth'un mevcudiyeti (Descement membranının altına doğru şekillenen stromal üremeler [Şekil 4.42]), uygulama gruplarına göre Tablo 4.29'da, penetran keratoplasti sonrası uygulama haftalarına göre Tablo 4.30'da paylaşıldı.

Uygulama grubuna göre stromal overgrowth bulguları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Tablo 4.29, Şekil 4.43) ($p>0,05$). Haftalara göre incelenmesinde ise 1 hafta (% 2,5), 2 hafta (% 8,8), 3 hafta (% 13,8) ve 12 hafta (% 5) gruplarında stromal overgrowth tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.30, Şekil 4.44) ($p<0,05$).

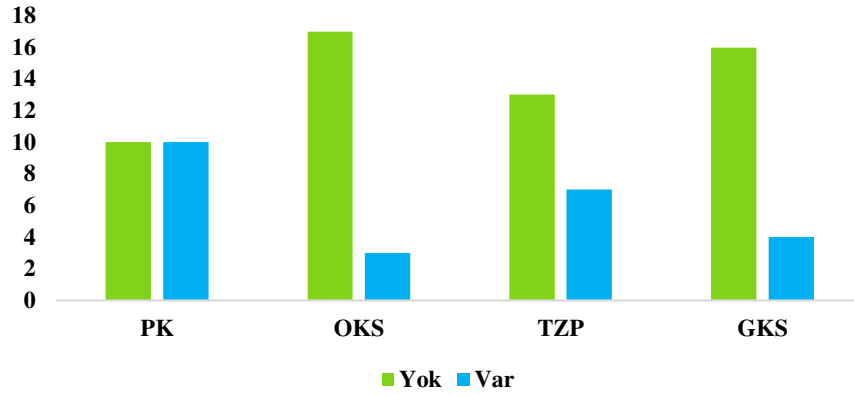


Şekil 4.42. TZP uygulama grubundaki 5 numaralı Yeni Zelanda tavşanında stromal overgrowth görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 100x).

Tablo 4.29. Uygulama gruplarına göre ortalama stromal overgrowth değerleri.

Uygulama Grupları	STROMAL OVERGROWTH							
	YOK				VAR			
	N	% Stromal overgrowth	% Grup	% Toplam	N	% Stromal overgrowth	% Grup	% Toplam
PK	10	17,9	50	12,5	10	41,7	50	12,5
OKS	17	30,4	85	21,3	3	12,5	15	3,8
TZP	13	23,2	65	16,3	7	29,2	35	8,8
GKS	16	28,6	80	20	4	16,7	20	5
Toplam	56	100	70	70	24	100	30	30

Uygulama Gruplarına Göre Stromal Overgrowth Bulguları

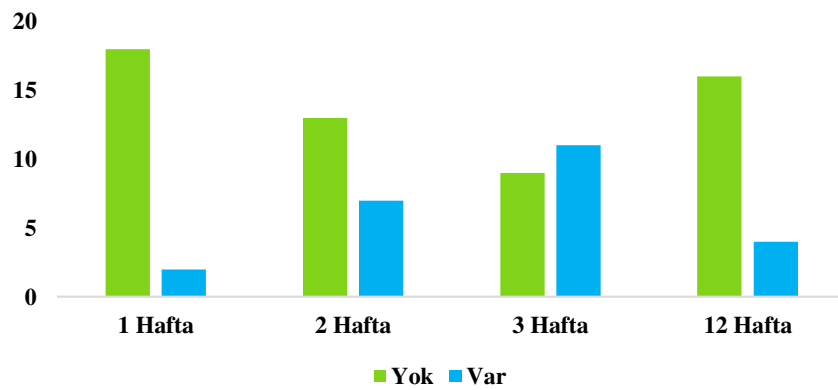


Şekil 4.43. Uygulama gruplarına göre ortalama stromal overgrowth değerleri grafiği

Tablo 4.30. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama stromal overgrowth değerleri.

Uygulama Haftaları	STROMAL OVERGROWTH							
	YOK				VAR			
	N	% Stromal overgrowth	% Hafta	% Toplam	N	% Stromal overgrowth	% Hafta	% Toplam
1 hafta	18	32,1	90	22,5	2	8,3	10	2,5
2 hafta	13	23,2	65	16,3	7	29,2	10	8,8
3 hafta	9	16,1	45	11,3	11	45,8	15	13,8
12 hafta	16	28,6	80	20	4	16,7	5	5
Toplam	56	100	70	70	24	100	10	30

Haftalara Göre Stromal Overgrowth Bulguları

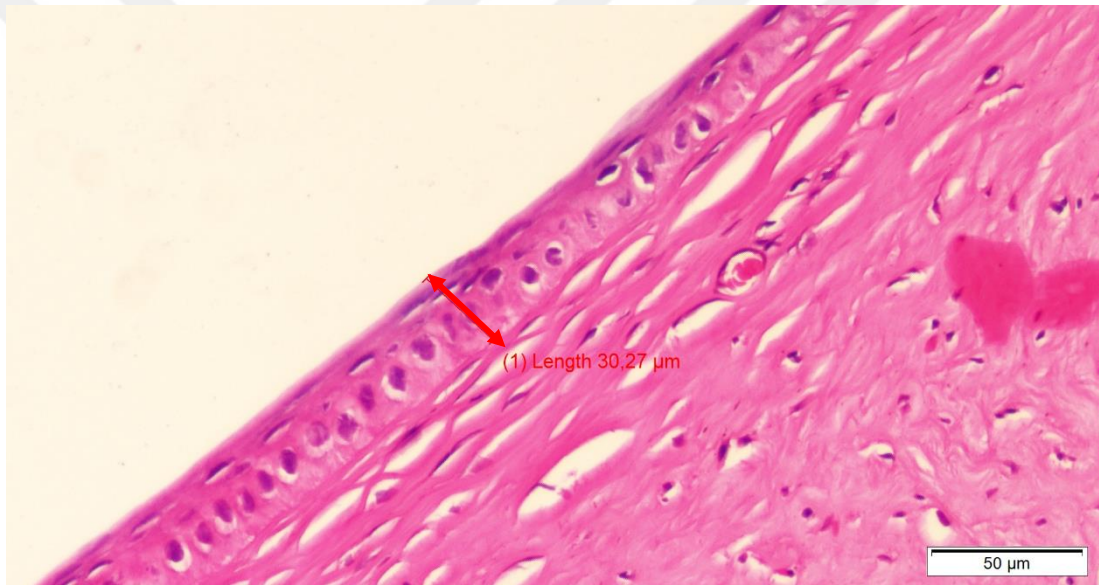


Şekil 4.44. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama stromal overgrowth değerleri grafiği

4.2.9. Epitel Restorasyon

Yapılan histopatolojik muayenede korneal epitel restorasyonun durumu (epitel katmanının iyileşme sürecini tamamlayarak bütünlüğünü sağlaması [Şekil 4.45]), uygulama gruplarına göre Tablo 4.31’ de penetran keratoplasti sonrası uygulama haftalarına göre Tablo 4.32’de verildi.

Korneal epitel restorasyon bakımından uygulama grupları (Tablo 4.22, Şekil 4.46) ve haftalara göre uygulama gruplarında (Tablo 4.23, Şekil 4.47) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

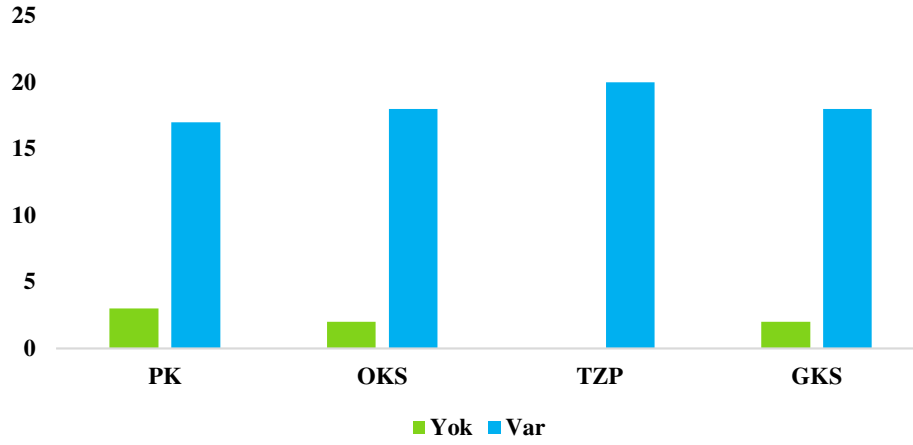


Şekil 4.45. PK uygulama grubunda yer alan 3 numaralı Yeni Zelanda tavşanında epitel restorasyon (Hematoksilen-Eozin boyama, 200x).

Tablo 4.31. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal epitel restorasyon değerleri.

Uygulama Grupları	EPİTEL RESTORASYON							
	YOK				VAR			
	N	% Epitel restorasyon	% Grup	% Toplam	N	% Epitel restorasyon	% Grup	% Toplam
PK	3	42,9	15	3,8	17	23,3	85	21,3
OKS	2	28,6	10	2,5	18	24,7	90	22,5
TZP	0	0	0	0	20	27,4	100	25,
GKS	2	28,6	10	2,5	18	24,7	90	22,5
Toplam	7	100	8,8	8,8	73	100	91,3	91,3

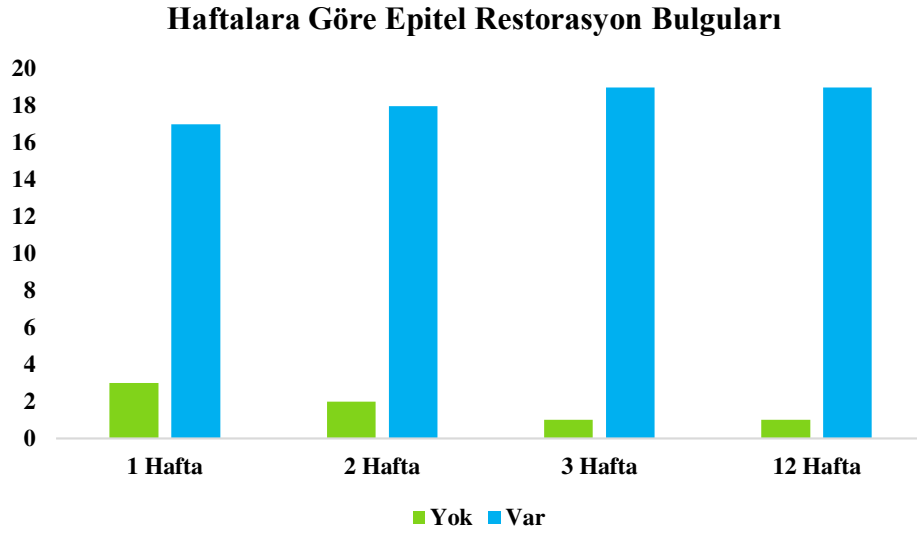
Uygulama Gruplarına Göre Epitel Restorasyon Bulguları



Şekil 4.46. Uygulama gruplarına göre korneal epitel restorasyon değerleri grafiği.

Tablo 4.32. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal epitel restorasyon değerleri.

Uygulama Haftaları	EPİTEL RESTORASYON							
	YOK				VAR			
	N	% Epitel restorasyon	% Hafta	% Toplam	N	% Epitel restorasyon	% Hafta	% Toplam
1 hafta	18	42,9	15	3,8	17	23,3	85	21,3
2 hafta	18	28,6	10	2,5	18	24,7	90	22,5
3 hafta	17	14,3	5	1,3	19	26	95	23,8
12 hafta	19	14,3	5	1,3	19	26	95	23,8
Toplam	72	100	8,8	8,8	73	100	91,3	91,3

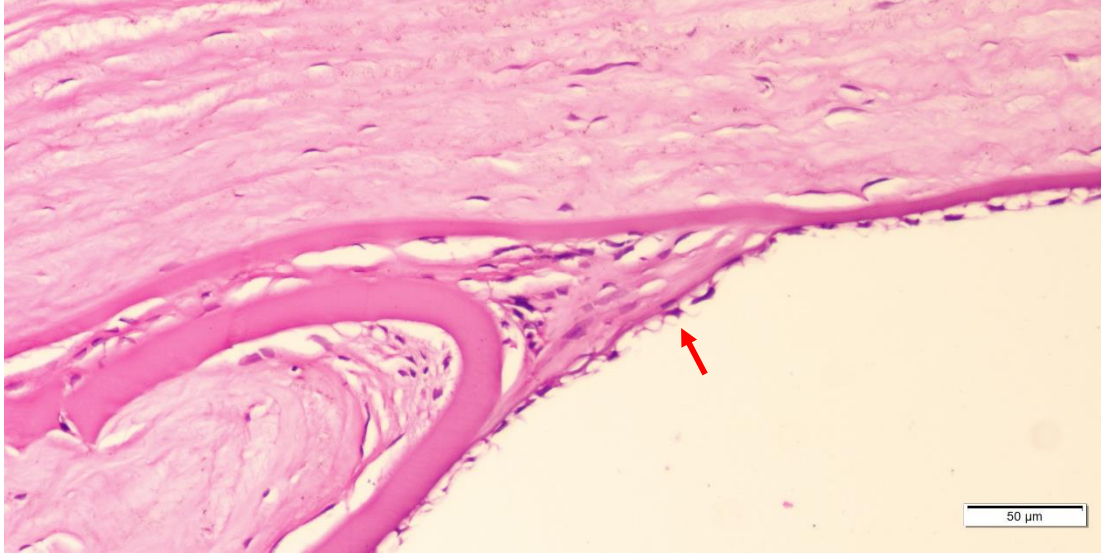


Şekil 4.47. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal epitel restorasyon değerleri grafiği.

4.2.10. Endotel Bütünlüğü

Histopatolojik muayenede korneal endotel bütünlüğün var ya da yokluğu (endotel tabakayı oluşturan hücre dizilimine göre [Şekil 4.48]); uygulama gruplarına göre Tablo 4.33’ de ve penetran keratoplasti sonrası uygulama haftalarına göre ise Tablo 4.34’de verildi.

Korneal endotel bütünlük açısından uygulama grupları (Tablo 4.33, Şekil 4.49) ve haftalara göre uygulama gruplarında (Tablo 4.34, Şekil 4.50) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

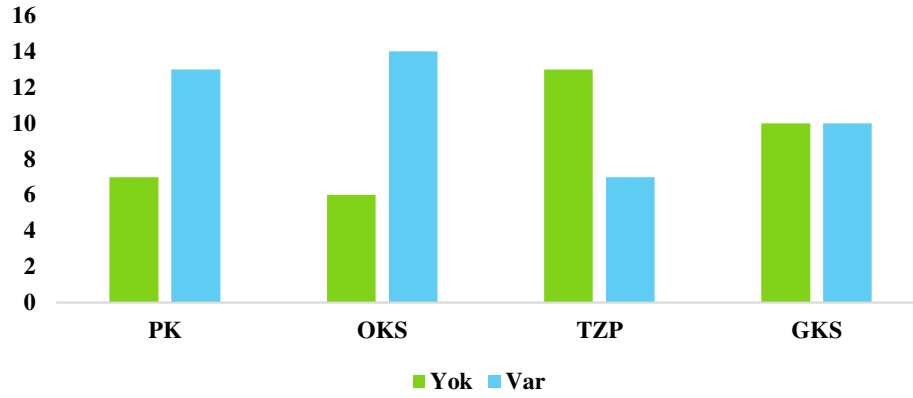


Şekil 4.48. PK 3 numaralı Yeni Zelanda tavşanında endotel bütünlüğün görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 200x).

Tablo 4.33. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal endotel bütünlük değerleri.

Uygulama Grupları	ENDOTEL BÜTÜNLÜĞÜ							
	YOK				VAR			
	N	% Endotel bütünlüğü	% Grup	% Toplam	N	% Endotel bütünlüğü	% Grup	% Toplam
PK	7	19,4	35	8,8	13	29,5	65	16,3
OKS	6	16,7	30	7,5	14	31,8	70	17,5
TZP	13	36,1	65	16,3	7	15,9	35	8,8
GKS	10	27,8	50	12,5	10	22,7	50	12,5
Toplam	36	100	45	45	44	100	55	55

Uygulama Gruplarına Göre Endotel Bütünlük Bulguları

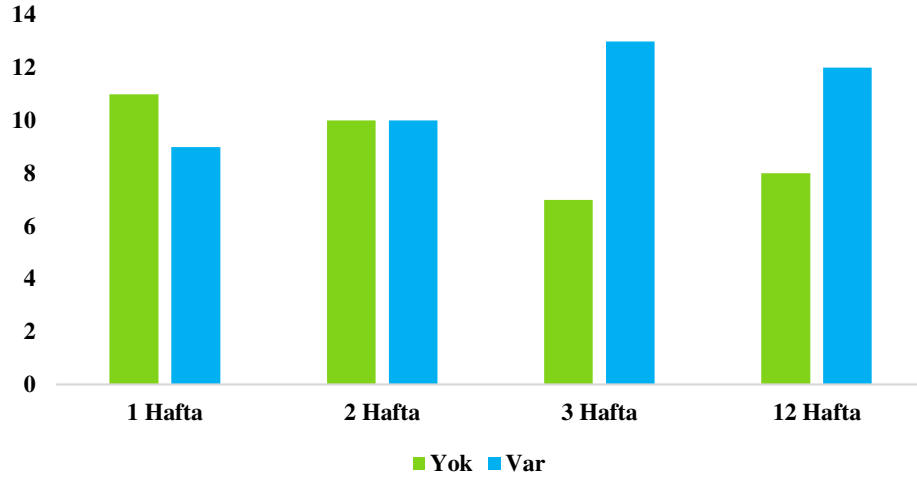


Şekil 4.49. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal endotel bütünlük değerleri grafiği.

Tablo 4.34. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal endotel bütünlük değerleri.

Uygulama Haftaları	ENDOTEL BÜTÜNLÜĞÜ							
	YOK				VAR			
	N	%	Hafta	Toplam	N	%	Hafta	Toplam
		Endotel bütünlüğü				Endotel bütünlüğü		
1 hafta	11	30,6	55	13,8	9	20,5	45	11,3
2 hafta	10	27,8	50	12,5	10	22,7	50	12,5
3 hafta	7	19,4	35	8,8	13	29,5	65	16,3
12 hafta	8	22,2	40	10	12	27,3	60	15
Toplam	36	100	45	45	44	100	55	55

Haftalara Göre Endotel Bütünlük Bulguları



Şekil 4.50. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal endotel bütünlük değerleri grafiği

4.2.11. Nedbe Dokusu

Yapılan histopatolojik muayenede nedbe dokusunun var ya da yokluğu (stromal iyileşme sırasında rejenerasyon yoluyla iyileşmenin sağlanamadığı durumlarda fibrotik iyileşmenin varlığı [Şekil 4.51]), uygulama gruplarına göre Tablo 4.35’de, penetran keratoplasti sonrası uygulama haftalarına göre Tablo 4.36’de verildi.

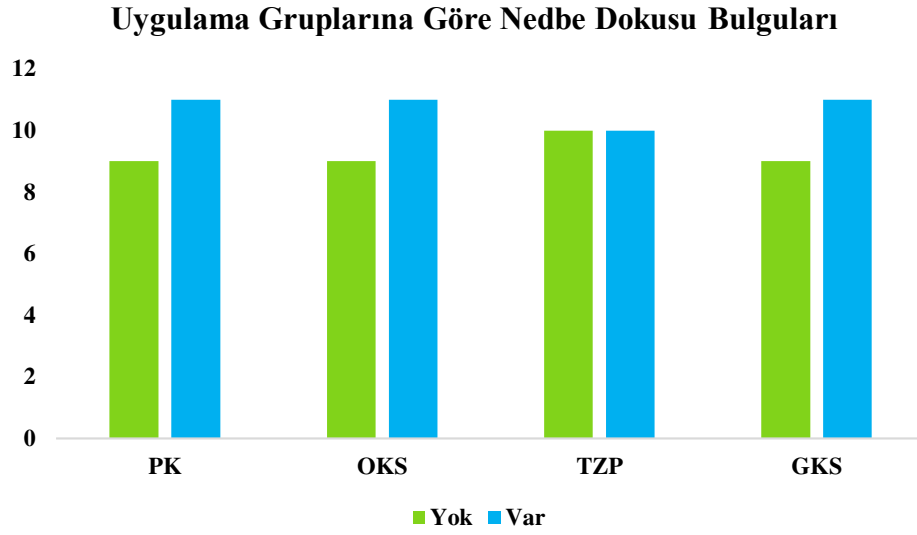
Nedbe dokusu bakımından uygulama grupları arasında (Tablo 4.35, Şekil 4.52) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken ($p>0,05$). haftalara göre (Tablo 4.36, Şekil 4.53) yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$). Haftalara göre tüm gruplarda toplam % 53,8 nedbe dokusu tespit edildi. Haftalara göre 1 hafta (% 20), 2 hafta (% 80), 3 hafta (% 60) ve 12 hafta (% 55) gruplarında nedbe dokusu tespit edildi.



Şekil 4.51. PK grubundaki 8 numaralı Yeni Zelanda tavşanında nedbe dokusunun görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 40x).

Tablo 4.35. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal nedbe dokusu değerleri.

Uygulama Grupları	NEDBE DOKUSU							
	YOK				VAR			
	N	% Nedbe dokusu	% Grup	% Toplam	N	% Nedbe dokusu	% Grup	% Toplam
PK	9	24,3	45	11,3	11	25,6	55	13,8
OKS	9	24,3	45	11,3	11	25,6	55	13,8
TZP	10	27	50	12,5	10	23,3	50	12,5
GKS	9	24,3	45	11,3	11	25,6	55	13,8
Toplam	37	100	46,3	46,3	43	100	53,8	53,8

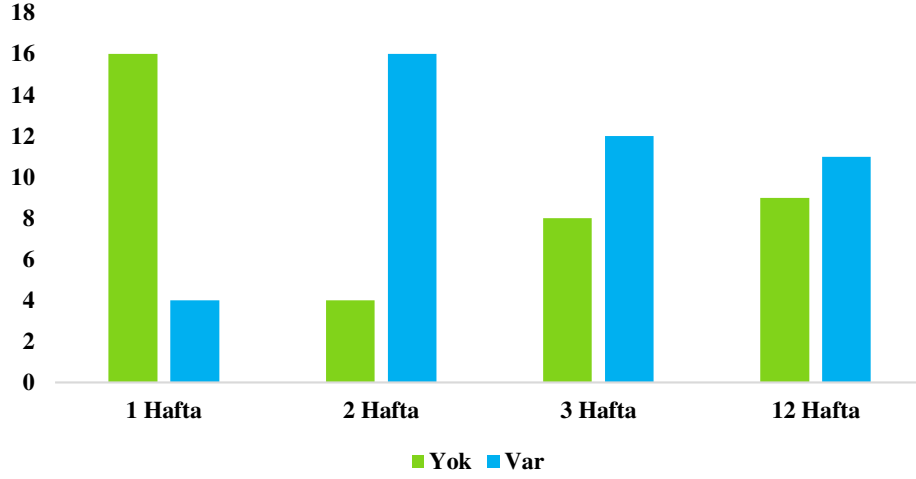


Şekil 4.52. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal nedbe dokusu değerleri grafiği

Tablo 4.36. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal nedbe dokusu değerleri.

Uygulama Haftaları	NEDBE DOKUSU							
	YOK				VAR			
	N	% Nedbe dokusu	% Hafta	% Toplam	N	% Nedbe dokusu	% Hafta	% Toplam
1 hafta	16	43,2	80	20	4	9,3	20	5
2 hafta	4	10,8	20	5	16	37,2	80	20
3 hafta	8	21,6	40	10	12	27,9	60	15
12 hafta	9	24,3	45	11,3	11	25,6	55	13,8
Toplam	37	100	46,3	46,3	43	100	53,8	53,8

Haftalara Göre Nedbe Dokusu Bulguları

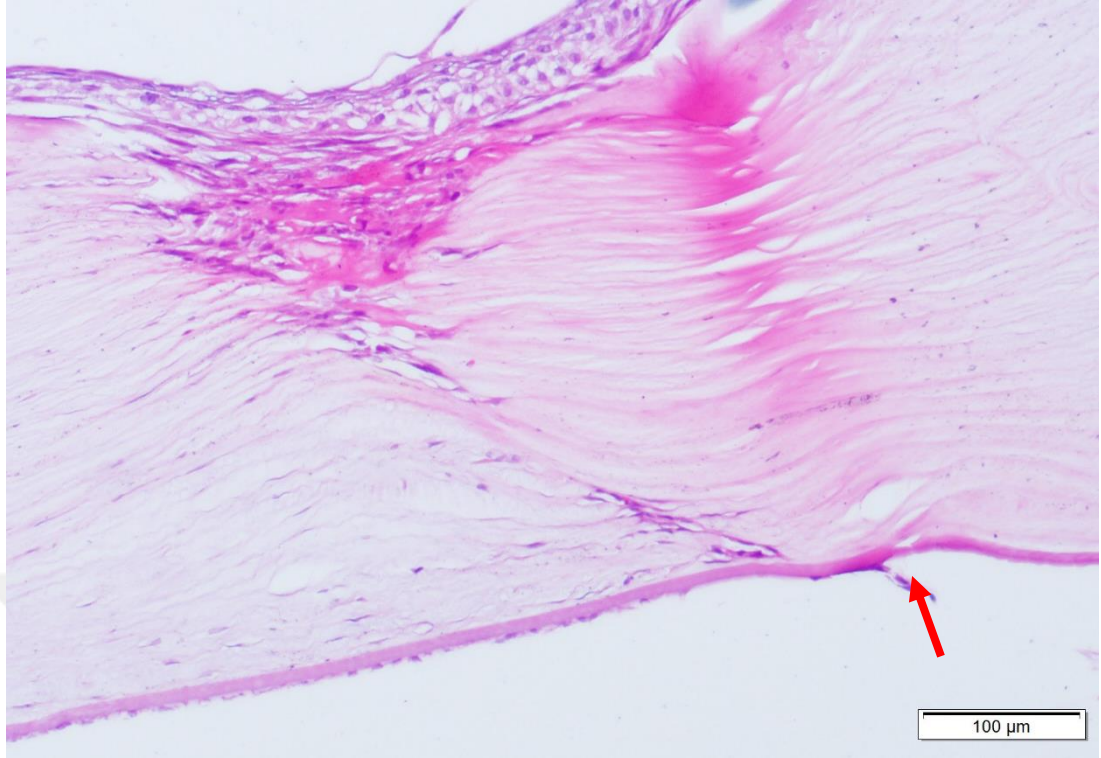


Şekil 4.53. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal nedbe dokusu değerleri grafiği.

4.2.12. Descement Membranı Bütünlüğü

Korneaların histopatolojik muayenesinde ortalama korneal Descement membran bütünlüğü (Descement membranın uç uca gelerek bütünlüğünü sağlaması [Şekil 4.54]), uygulama gruplarına göre Tablo 4.37’de, penetran keratoplasti sonrası uygulama haftalarına göre Tablo 4.38’de paylaşıldı.

Descement membran bütünlüğü bakımından uygulama grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.37, Şekil 4.55). Tüm gruplarda toplam % 16,3 Descement membran bütünlüğü tespit edildi. Uygulama gruplarında sırasıyla PK (% 30), OKS (% 20) GKS (% 15) ve TZP (% 0) Descement membran bütünlüğü gözlemlendi. Haftalara göre yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.28, Şekil 4.56) ($p>0,05$).

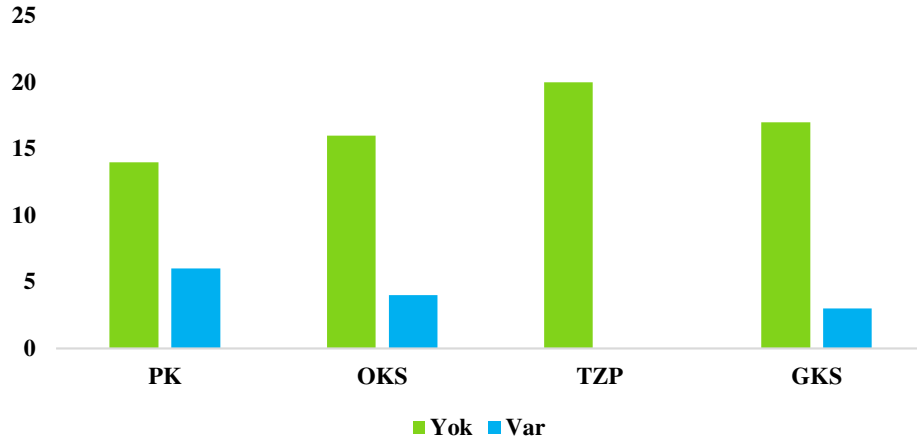


Şekil 4.54. OKS grubunda yer alan 22 numaralı Yeni Zelanda tavşanında Descemet membranı bütünlüğünün görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 100x).

Tablo 4.37. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal Descemet membranı bütünlüğü değerleri.

Uygulama Grupları	DESCEMENT MEMBRANI BÜTÜNLÜĞÜ							
	YOK				VAR			
	N	% Descemet membranı bütünlüğü	% Grup	% Toplam	N	% Descemet membranı bütünlüğü	% Grup	% Toplam
PK	14	20,9	70	17,5	6	46,2	30	7,5
OKS	16	23,9	80	20	4	30,8	20	5
TZP	20	29,9	100	25	0	0	0	0
GKS	17	25,4	85	21,3	3	23,1	15	3,8
Toplam	67	100	83,8	83,8	13	100	16,3	16,3

Uygulama Gruplarına Göre Descement Membran Bütünlüğü Bulguları

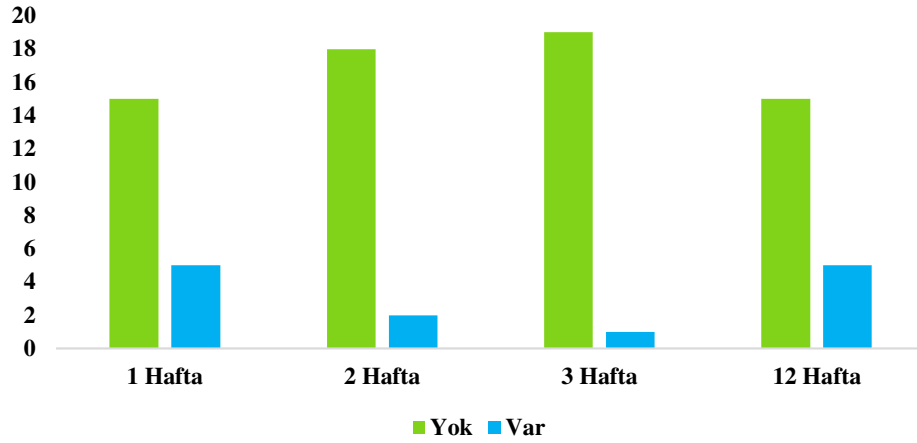


Şekil 4.55. Uygulama gruplarına göre ortalama korneal descement membranı bütünlüğü değerleri grafiği.

Tablo 4.38. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal Descement membranı bütünlüğü değerleri.

Uygulama Haftaları	DESCEMENT MEMBRANI BÜTÜNLÜĞÜ							
	YOK				VAR			
	N	% Descement membranı bütünlüğü	% Hafta	% Toplam	N	% Descement membranı bütünlüğü	% Hafta	% Toplam
1 hafta	15	22,4	75	18,8	5	38,5	25	6,3
2 hafta	18	26,9	90	22,5	2	15,4	10	2,5
3 hafta	19	28,4	95	23,8	1	7,7	5	1,3
12 hafta	15	22,4	75	18,8	5	38,5	25	6,3
Toplam	67	100	83,8	83,8	13	100	16,3	16,3

Haftalara Göre Descement Membran Bütünlüğü Bulguları

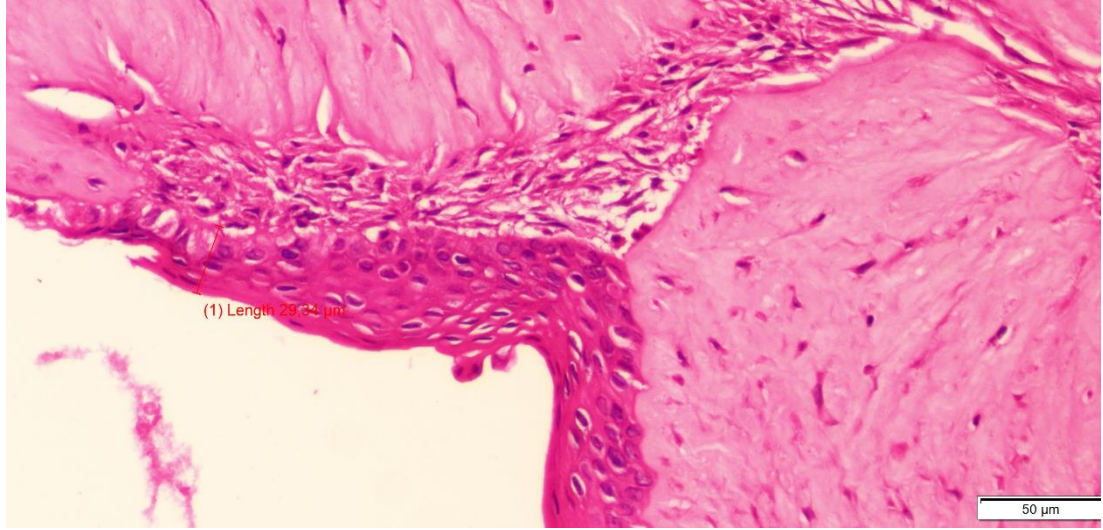


Şekil 4.56. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama korneal descement membranı bütünlüğü değerleri grafiği.

4.2.13. Epitelyal Downgrowth

Korneaların histopatolojik muayenesinde ortalama epitelyal downgrowth'un var ya da yokluğu (epitel katmanın stromaya doğru ilerlemesi [Şekil 4.57]; uygulama gruplarına göre Tablo 4.39' da, penetran keratoplasti sonrası uygulama haftalarına göre Tablo 4.40'de verildi.

Epitelyal downgrowth açısından uygulama grupları (Tablo 4.39, Şekil 4.58) ve haftalara göre uygulama gruplarında (Tablo 4.40, Şekil 4.59) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

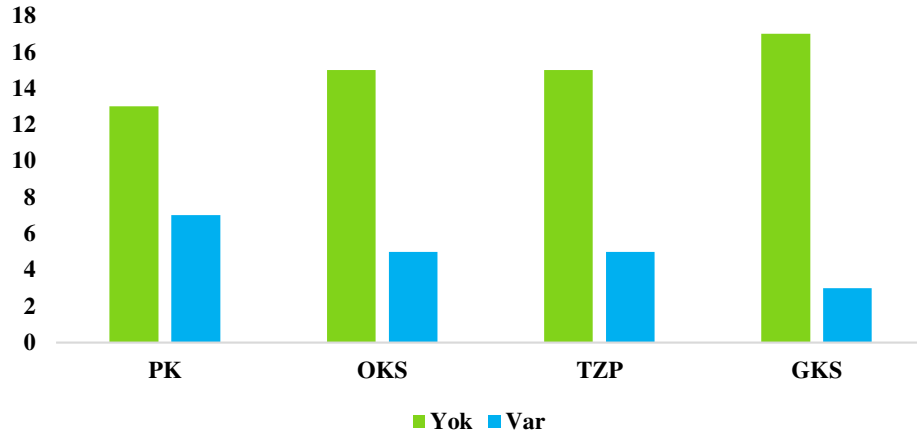


Şekil 4.57. PK uygulama grubunda 5 numaralı Yeni Zelanda tavşanında epiteliyal downgrowth görünümü (Hematoksilen-Eozin boyama, 200x).

Tablo 4.39. Uygulama gruplarına göre ortalama epitel downgrowth değerleri.

Uygulama Grupları	EPİTEL DOWNGROWTH							
	YOK				VAR			
	N	% Epitel downgrowth	% Grup	% Toplam	N	% Epitel downgrowth	% Grup	% Toplam
PK	13	21,7	65	16,3	7	35	35	8,8
OKS	15	25	75	18,8	5	25	25	6,3
TZP	15	25	75	18,8	5	25	25	6,3
GKS	17	28,3	85	21,3	3	15	15	3,8
Toplam	60	100	75	75	20	100	25	25,0

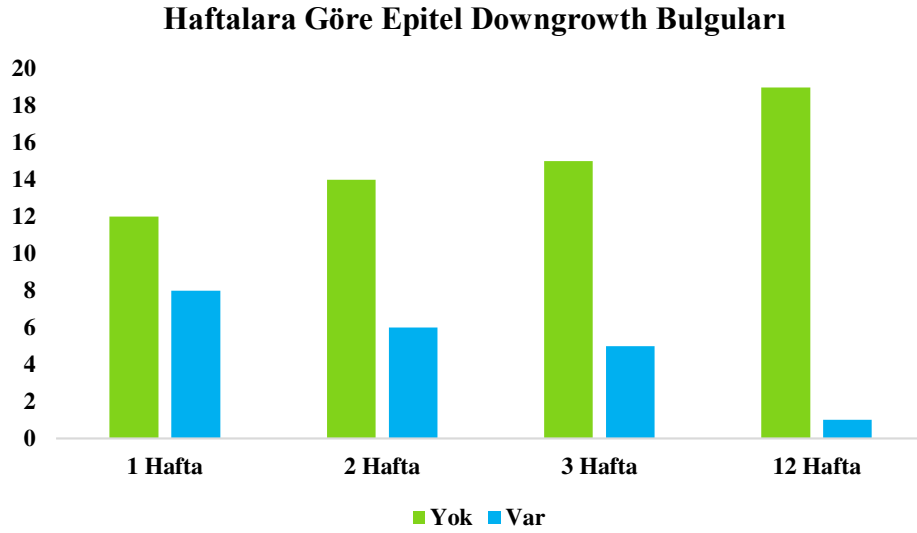
Uygulama Gruplarına Göre Epitel Downgrowth Bulguları



Şekil 4.58. Uygulama gruplarına göre ortalama epitel downgrowth değerleri grafiği.

Tablo 4.40. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama epitel downgrowth değerleri.

Uygulama Haftaları	EPİTEL DOWNGROWTH							
	YOK				VAR			
	N	% Epitel downgrowth	% Hafta	% Toplam	N	% Epitel downgrowth	% Hafta	% Toplam
1 hafta	12	20	60	15	8	40	40	10
2 hafta	14	23,3	70	17,5	6	30	30	7,5
3 hafta	15	25	75	18,8	5	25	25	6,3
12 hafta	19	31,7	95	23,8	1	5	5	1,3
Toplam	60	100	75	75	20	100	25	25



Şekil 4.59. Haftalara göre uygulama gruplarında ortalama epitel downgrowth değerleri grafiği.

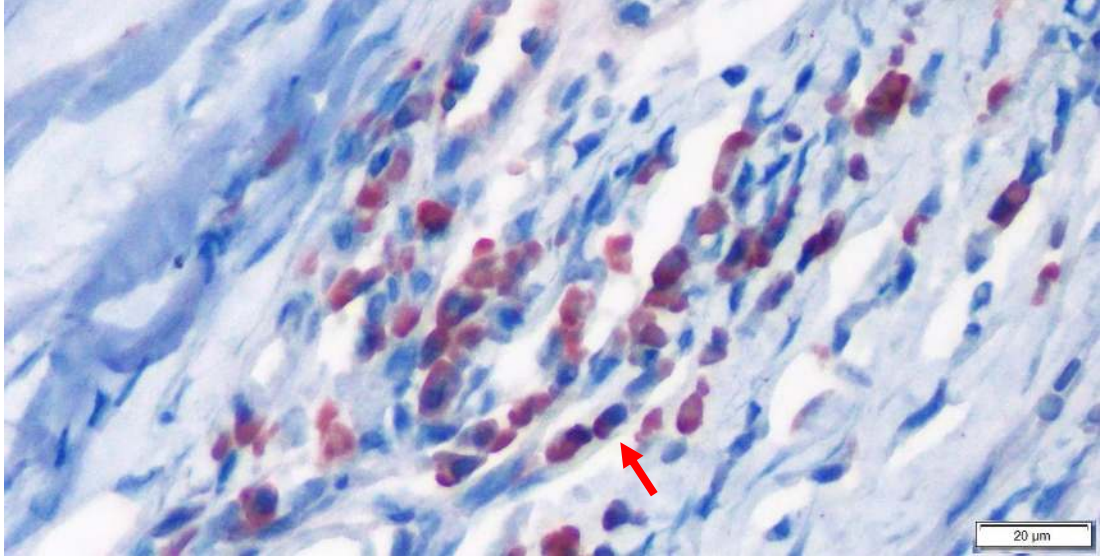
4.3.İmmunohistokimyasal Muayene Bulguları

Çalışmadaki PK, TZP, OKS ve GKS uygulama gruplarından elde edilen kornealar; uygulanan immunohistokimyasal boyamalar sonrası CD4+, CD8+ ve MHC-II bakımından incelendi.

4.3.1. CD4+ Hücreler (Yardımcı T Hücreleri)

Korneaların immunohistokimyasal yöntemlerle boyanmasıyla elde edilen CD4+ hücre sayılarının ortalama değerleri (kahverengi olarak boyanan hücreler [Şekil 4.60]) alt uygulama gruplarına göre Tablo 4.41’de, uygulama gruplarına göre Tablo 4.42’ de ve haftalara göre uygulama grupları ise Tablo 4.43’de paylaşıldı.

CD 4+ sayısı bakımından alt uygulama gruplarının ortalama değerleri; OKS-12 (68), TZP-12 (109,4) ve GKS-12 (54) gruplarının ortalamaları, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu (Tablo 4.41 , Şekil 4.61) ($p<0,05$).

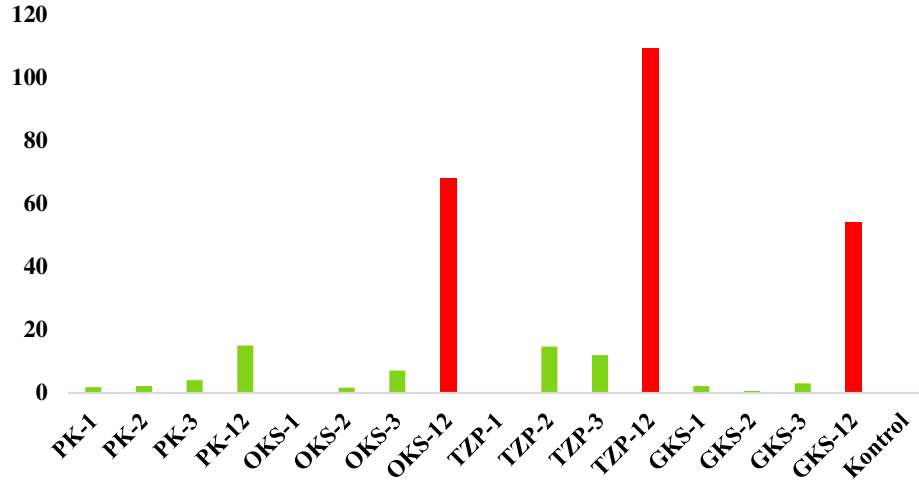


Şekil 4.60. TZP 7 numaralı Yeni Zelanda tavşanın korneasında CD4+ hücrelerin görünümü (Avidin-biotin kompleks metot, AEC, 400x).

Tablo 4.41. Alt uygulama gruplarına göre CD4+ hücre sayılarının ortalama değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
PK-1	5	1,80	3,03	1,36	0,00	0,00	7,00	c
PK-2	5	2,20	2,17	0,97	3,00	0,00	5,00	c
PK-3	5	4,00	4,90	2,19	4,00	0,00	12,00	c
PK-12	5	15,00	10,61	4,74	14,00	0,00	27,00	c
OKS-1	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
OKS-2	5	1,60	1,52	0,68	2,00	0,00	3,00	c
OKS-3	5	7,00	15,65	7,00	0,00	0,00	35,00	c
OKS-12	5	68,00	50,12	22,41	72,00	0,00	128,00	b
TZP-1	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
TZP-2	5	14,60	25,61	11,45	5,00	0,00	60,00	c
TZP-3	5	12,00	20,40	9,12	4,00	0,00	48,00	c
TZP-12	5	109,40	73,69	32,95	106,00	0,00	184,00	a
GKS-1	5	2,20	4,92	2,20	0,00	0,00	11,00	c
GKS-2	5	0,60	1,34	0,60	0,00	0,00	3,00	c
GKS-3	5	3,00	4,47	2,00	0,00	0,00	10,00	c
GKS-12	5	54,00	52,14	23,32	33,00	0,00	134,00	b
Kontrol	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c

Alt Uygulama Gruplarına Göre CD4+ Bulguları



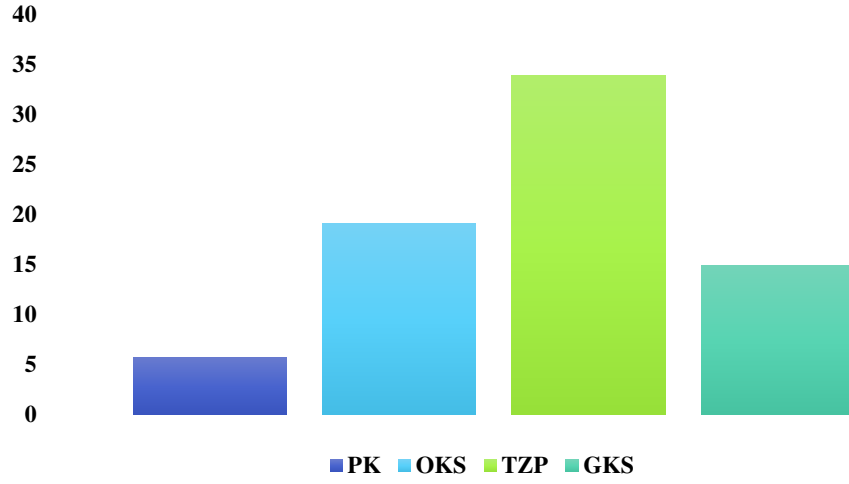
Şekil 4.61. Alt uygulama gruplarına göre CD4+ hücre sayılarının ortalama değerler grafiği.

Çalışmadaki uygulama gruplarının CD4+ hücre sayılarının ortalama değerleri arasında (Tablo 4.42, Şekil 4.62) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmazken ($p>0,05$), haftalara göre uygulama gruplarının CD4+ hücre sayılarının ortalamaları değerlendirildiğinde (Tablo 4.43, Şekil 4.63), 12 hafta bulgularının ortalaması diğer gruplara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.42. Uygulama gruplarına göre CD4+ hücre sayılarının ortalama değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
PK	20	5,75	7,90	1,77	3,00	0,00	27,00
OKS	20	19,15	37,75	8,44	0,00	0,00	128,00
TZP	20	34,00	58,27	13,03	2,00	0,00	184,00
GKS	20	14,95	33,43	7,48	0,00	0,00	134,00

Uygulama Gruplarına Göre CD4+ Bulguları

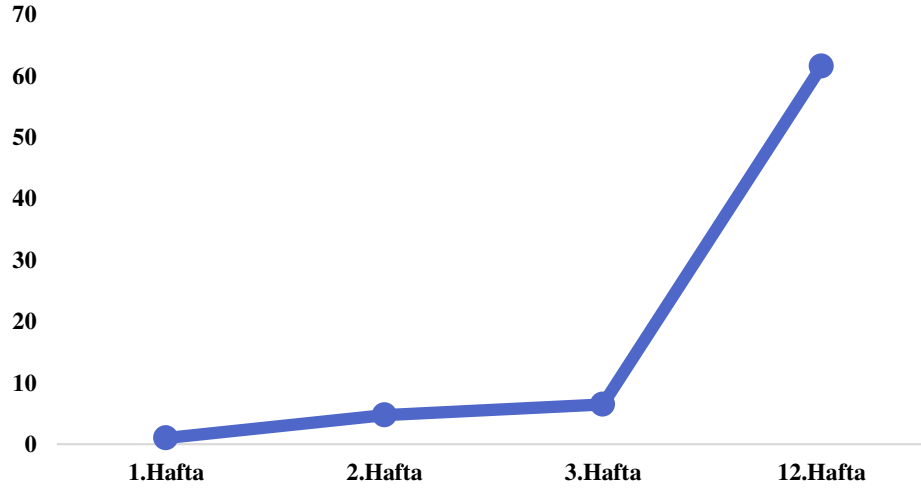


Şekil 4.62. Uygulama gruplarına göre CD4+ hücre sayılarının ortalama değerler grafiği.

Tablo 4.43. Haftalara göre uygulama gruplarında CD4+ hücre sayılarının ortalama değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
1 Hafta	20	1,00	2,85	0,64	0,00	0,00	11,00	b
2 Hafta	20	4,75	13,20	2,95	1,00	0,00	60,00	b
3 Hafta	20	6,50	12,70	2,84	0,00	0,00	48,00	b
12 Hafta	20	61,60	58,88	13,17	36,50	0,00	184,00	a

Haftalara Göre CD4+ Bulguları

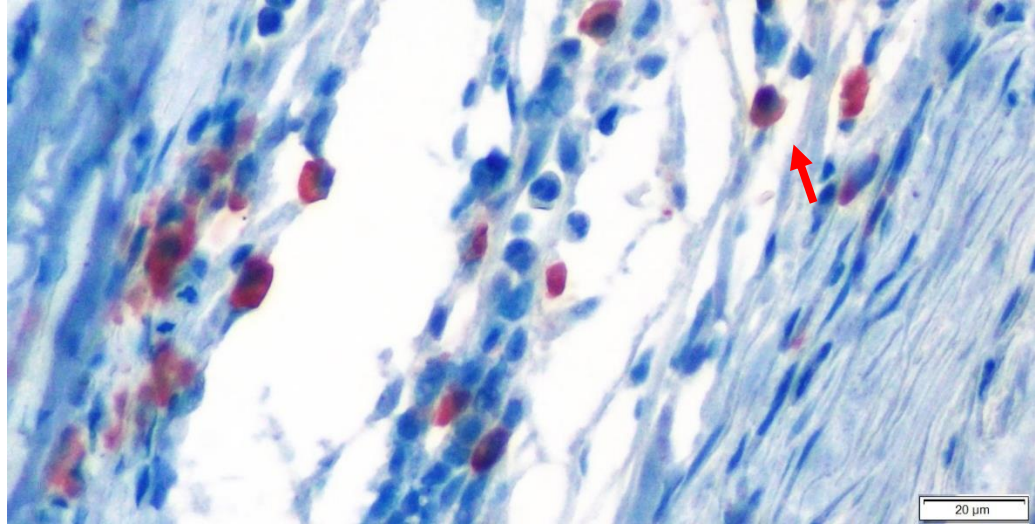


Şekil 4.63. Haftalara göre uygulama gruplarında CD4+ hücre sayılarının ortalama değerler grafiği.

4.3.2. CD8+ Hücreler (Sitotoksik T Hücreleri)

İmmünohistokimyasal yöntemle boyanarak elde edilen CD8+ hücre sayılarının ortalama değerleri (kahverengi olarak boyanan hücreler [Şekil 4.64]) alt uygulama gruplarına göre Tablo 4.44’de, uygulama gruplarına göre Tablo 4.45’ de ve haftalara göre uygulama grupları Tablo 4.46 ’da verildi.

CD8+ hücre sayısı bakımından alt uygulama gruplarının ortalama değerleri; OKS-12 (37,8), TZP-12 (77) gruplarının ortalamaları, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu (Tablo 4.44, Şekil 4.65) ($p<0,05$).

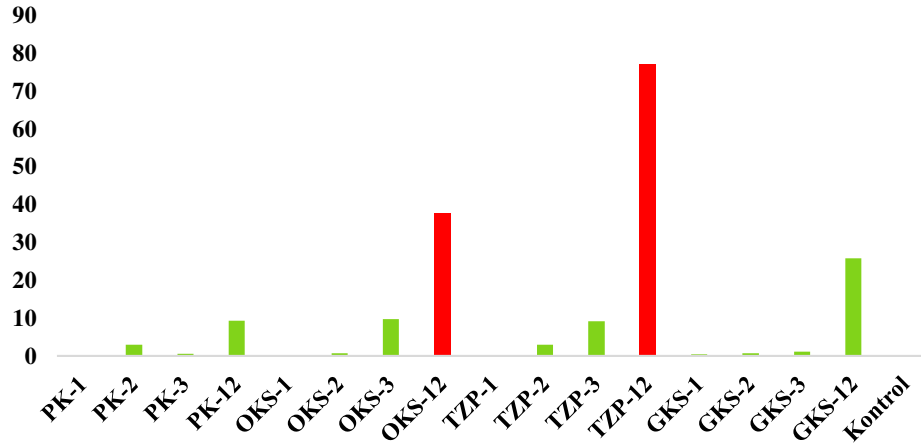


Şekil 4.64. TZP uygulama grubunda yer alan 10 numaralı Yeni Zelanda tavşanın korneasında CD8+ hücrelerinin görünümü (Avidin-biotin kompleks metot, AEC, 400x).

Tablo 4.44. Alt uygulama gruplarına göre CD8+ hücre sayılarının ortalama değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
PK-1	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
PK-2	5	3,00	2,12	0,95	3,00	0,00	5,00	c
PK-3	5	0,60	1,34	0,60	0,00	0,00	3,00	c
PK-12	5	9,40	13,41	6,00	4,00	0,00	32,00	c
OKS-1	4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
OKS-2	5	0,80	1,30	0,58	0,00	0,00	3,00	c
OKS-3	5	9,80	15,69	7,02	0,00	0,00	36,00	c
OKS-12	5	37,80	36,89	16,50	40,00	0,00	83,00	b
TZP-1	4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
TZP-2	5	3,00	6,71	3,00	0,00	0,00	15,00	c
TZP-3	5	9,20	12,48	5,58	5,00	0,00	30,00	c
TZP-12	5	77,00	62,92	28,14	67,00	0,00	175,00	a
GKS-1	5	0,40	0,89	0,40	0,00	0,00	2,00	c
GKS-2	5	0,80	1,79	0,80	0,00	0,00	4,00	c
GKS-3	5	1,20	1,79	0,80	0,00	0,00	4,00	c
GKS-12	5	25,80	24,83	11,11	31,00	0,00	60,00	bc
Kontrol	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c

Uygulama Gruplarının Haftalara Göre CD8+ Bulguları



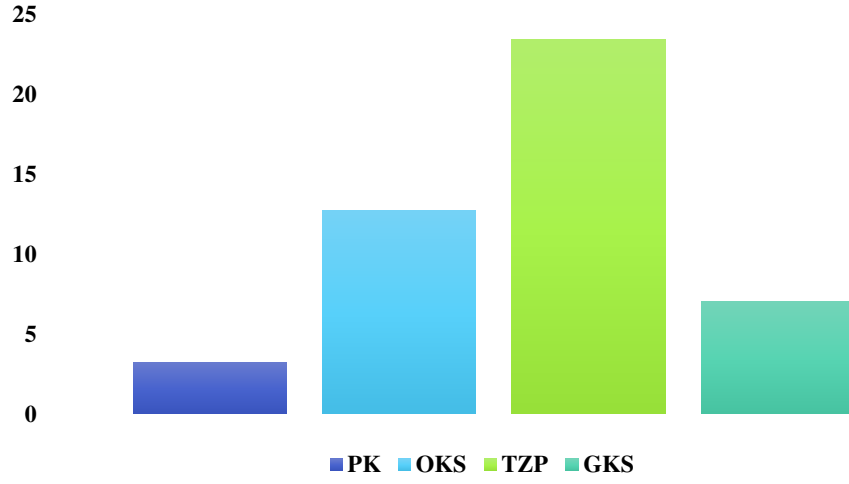
Şekil 4.65. Uygulama gruplarının haftalara göre CD8+ hücre sayılarının ortalama değerler grafiği

Uygulama gruplarının CD8+ hücre sayılarının CD8+ hücre sayısı ortalama değerleri arasında (Tablo 4.45, Şekil 4.66) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmazken ($p>0,05$), haftalara göre uygulama gruplarının CD8+ hücre sayısı ortalamaları değerlendirildiğinde (Tablo 4.46, Şekil 4.67), 12 hafta bulgularının ortalaması diğer gruplara göre istatistiksel olarak önem teşkil edecek derecede yüksek ve anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 4.45. Uygulama gruplarına göre CD8+ hücre sayılarının ortalama değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
PK	20	3,25	7,33	1,64	0,00	0,00	32,00
OKS	19	12,74	24,70	5,67	0,00	0,00	83,00
TZP	19	23,47	44,90	10,30	0,00	0,00	175,00
GKS	20	7,05	15,96	3,57	0,00	0,00	60,00

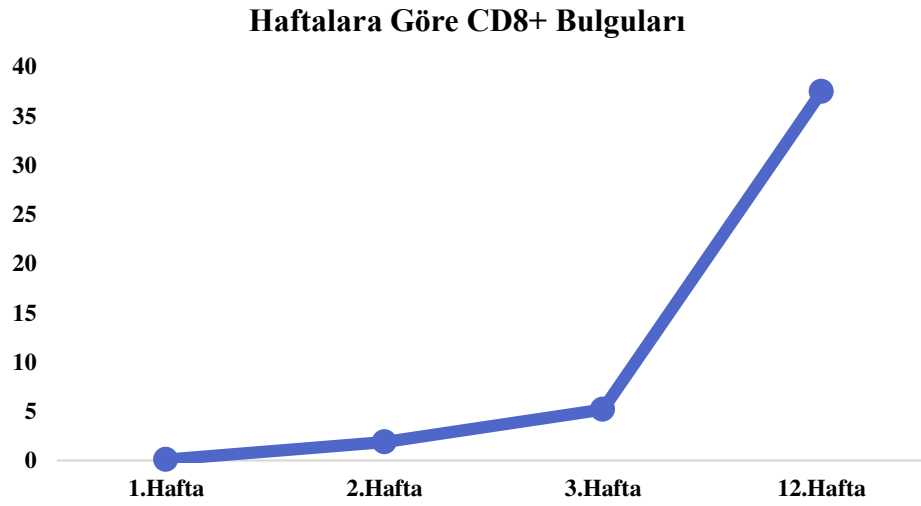
Uygulama Gruplarına Göre CD8+ Bulguları



Şekil 4.66. Uygulama gruplarına göre CD8+ hücre sayılarının ortalama değerleri grafiği.

Tablo 4.46. Haftalara göre uygulama gruplarındaki CD8+ hücre sayılarının ortalama değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
1 Hafta	18	0,11	0,47	0,11	0,00	0,00	2,00	b
2 Hafta	20	1,90	3,57	0,80	0,00	0,00	15,00	b
3 Hafta	20	5,20	10,26	2,29	0,00	0,00	36,00	b
12 Hafta	20	37,50	44,07	9,85	31,50	0,00	175,00	a

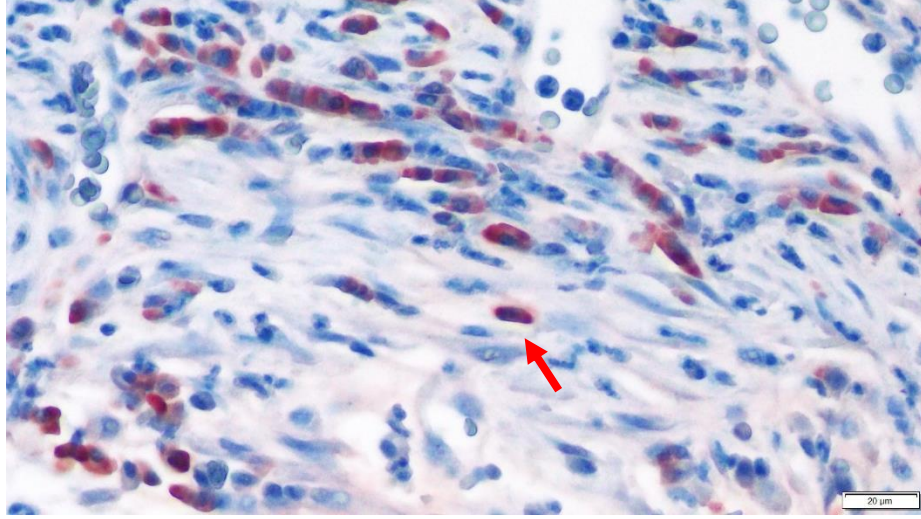


Şekil 4.67. Haftalara göre uygulama gruplarında CD8+ hücre sayılarının ortalama değerleri grafiği.

4.3.3. MHC II Pozitif Hücreler (Majör Histokompatibilite Kompleksi Sınıf II)

Korneaların immunohistokimyasal olarak boyanmasıyla elde edilen MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri (kahverengi olarak boyanan hücreler [Şekil 4.68]) alt uygulama gruplarına göre Tablo 4.47’de, uygulama gruplarına göre Tablo 4.48’ da ve haftalara göre uygulama grupları Tablo 4.49’da aktarıldı.

MHC-II sayısı bakımından alt uygulama gruplarının ortalama değerleri; OKS-12 (60,4), TZP-12 (74,4) ve GKS-12 (45,4) gruplarının ortalamaları, kontrol grubunun ortalamasından yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.47, Şekil 4.69) ($p < 0,05$).

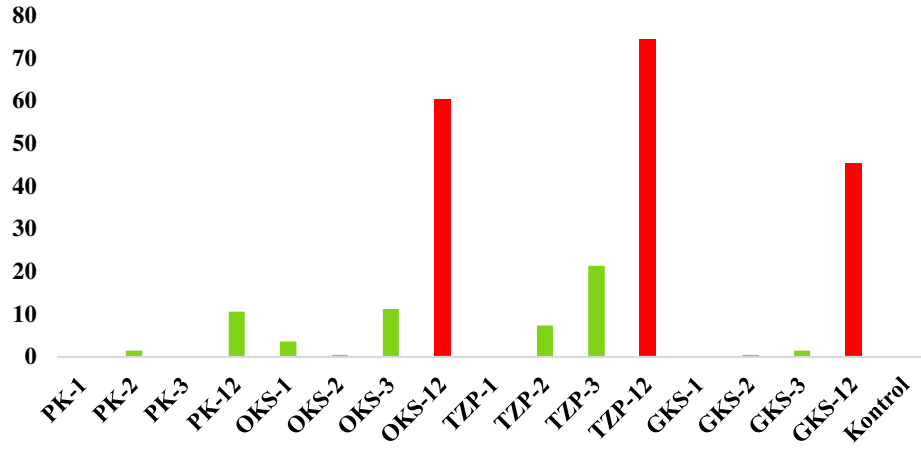


Şekil 4.68. TZP 7 numaralı Yeni Zelanda tavşanın korneasında MHC-II pozitif hücrelerin görünümü (Avidin-biotin kompleks metot, AEC, 400x).

Tablo 4.47. Alt uygulama gruplarına göre MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
PK-1	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
PK-2	5	1,40	1,95	0,87	0,00	0,00	4,00	c
PK-3	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
PK-12	5	10,60	13,52	6,05	3,00	0,00	32,00	c
OKS-1	5	3,60	8,05	3,60	0,00	0,00	18,00	c
OKS-2	5	0,40	0,89	0,40	0,00	0,00	2,00	c
OKS-3	5	11,20	23,40	10,47	0,00	0,00	53,00	c
OKS-12	5	60,40	68,80	30,77	46,00	0,00	176,00	a
TZP-1	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
TZP-2	5	7,40	11,24	5,03	5,00	0,00	27,00	c
TZP-3	5	21,40	17,85	7,98	24,00	0,00	45,00	bc
TZP-12	5	74,40	56,74	25,37	68,00	0,00	143,00	a
GKS-1	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c
GKS-2	5	0,40	0,89	0,40	0,00	0,00	2,00	c
GKS-3	5	1,40	1,95	0,87	0,00	0,00	4,00	c
GKS-12	5	45,40	46,58	20,83	32,00	2,00	121,00	ab
Kontrol	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	c

Uygulama Gruplarının Haftalara Göre MHC II Bulguları



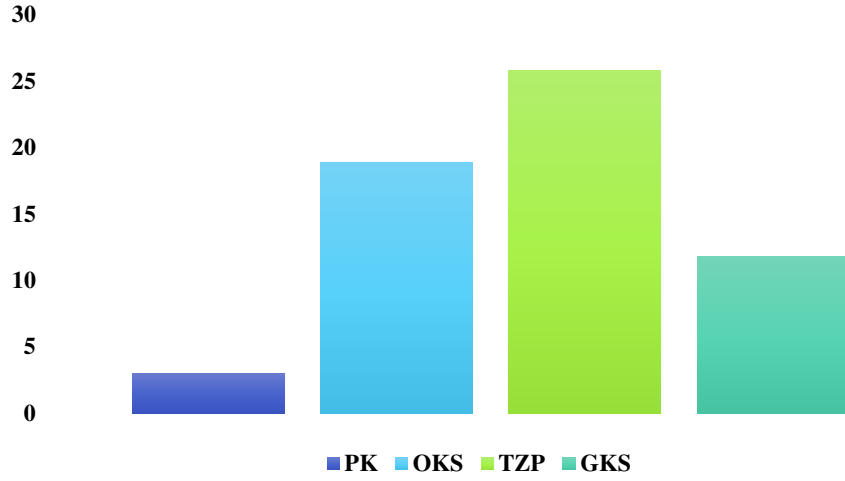
Şekil 4.69. Alt uygulama gruplarına göre MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri grafiği

Uygulama gruplarının MHC-II pozitif hücre sayısı ortalama değerleri arasında (Tablo 4.48, Şekil 4.70) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmazken ($p>0,05$), haftalara göre uygulama gruplarının MHC-II pozitif ortalama sayılarının değerlendirilmesinde (Tablo 4.49, Şekil 4.71), 12 hafta bulgularının ortalaması diğer gruplara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 4.48. Uygulama gruplarına göre MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.
PK	20	3,00	7,74	1,73	0,00	0,00	32,00
OKS	20	18,90	41,79	9,34	0,00	0,00	176,00
TZP	20	25,80	40,77	9,12	5,00	0,00	143,00
GKS	20	11,80	29,22	6,53	0,00	0,00	121,00

Uygulama Gruplarına Göre MHC-II Bulguları

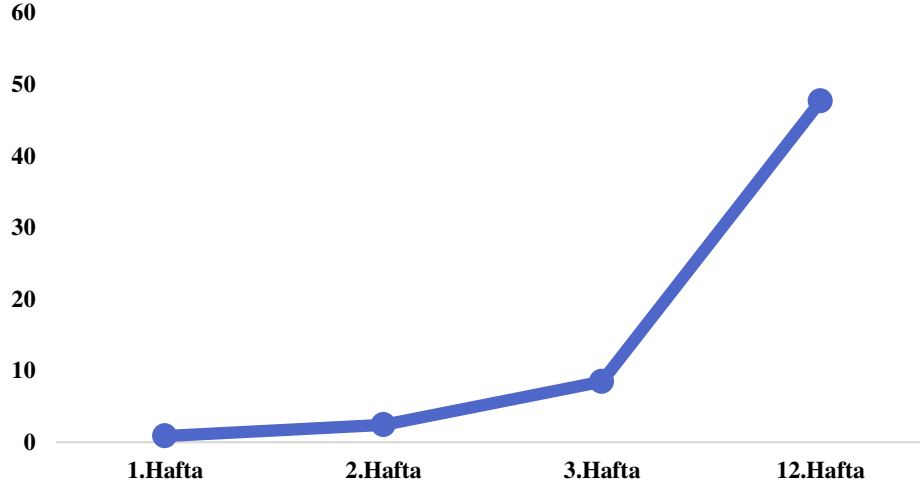


Şekil 4.70. Uygulama gruplarına göre MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri grafiği

Tablo 4.49. Haftalara göre uygulama gruplarında MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri.

Grup	N	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Min.	Maks.	Harf
1 Hafta	20	0,90	4,02	0,90	0,00	0,00	18,00	b
2 Hafta	20	2,40	6,06	1,35	0,00	0,00	27,00	b
3 Hafta	20	8,50	16,16	3,61	0,00	0,00	53,00	b
12 Hafta	20	47,70	52,56	11,75	32,00	0,00	176,00	a

Haftalara Göre MHC-II Bulguları



Şekil 4.71. Haftalara göre uygulama gruplarında MHC-II pozitif hücre sayılarının ortalama değerleri grafiği.

4.4. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Veriler Arasındaki Korelasyon Bulguları

Yapılan çalışmadan elde edilen bazı histopatolojik ve immunohistokimyasal veriler arasında (yangısal hücre sayısı ile CD4+, CD8+ ve MHCII pozitif hücre sayıları arasında, yangısal hücre sayısı ile damar sayısı arasında, kornea kalınlığı ile epitel kalınlığı bulguları arasında) korelasyonun olup olmadığı bakımından istatistiksel analiz yapıldı.

Keratoplasti uygulanan tüm gruplar ele alınarak yapılan istatistiksel değerlendirmede; yangısal hücre sayısı, CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücre sayısı arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edildi (Tablo 4.50).

Tablo 4.50. Keratoplasti uygulanan tüm gruplarda; yangısal hücre sayısı, CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.

Tüm Gruplar			Yangı Hüc. Sayısı	CD4+ Hüc. Sayısı	CD8+ Hüc. Sayısı	MHC-II pozitif Hüc. Sayısı
Spearman's rho	Yangı Hüc.Sayısı	Correlation Coefficient	1	0,739**	0,631**	0,606**
		Sig. (2-tailed)		<0,001	<0,001	<0,001
		N	80	80	78	80
	CD4+ Hüc.Sayısı	Correlation Coefficient	0,739**	1	0,724**	0,747**
		Sig. (2-tailed)	<0,001		<0,001	<0,001
		N	80	80	78	80
	CD8+ Hüc.Sayısı	Correlation Coefficient	0,631**	0,724**	1	0,793**
		Sig. (2-tailed)	<0,001	<0,001		<0,001
		N	78	78	78	78
	MHC-II pozitif Hüc.Sayısı	Correlation Coefficient	0,606**	0,747**	0,793**	1
		Sig. (2-tailed)	<0,001	<0,001	<0,001	
		N	80	80	78	80

** Korelasyon <0.01 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

Uygulama grupları (PK, TZP, OKS ve GKS) bireysel olarak ele alınarak yapılan istatistik değerlendirmede; TZP, OKS ve GKS gruplarında yangısal hücre, CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücre sayısı arasında pozitif bir korelasyon bulunması yanında PK grubunda yangısal hücre sayısı ile CD4+, CD8+ hücre sayısı arasında, CD4+ ile MHC-II pozitif hücre sayısı arasında ve CD8+ ile MHC-II pozitif hücre sayısı arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi (Tablo 4.51, 4.52, 4.53 ve 4.54).

Tablo 4.51. PK grubunda; yangısal hücre sayısı, CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.

PK Grubu			Yangı Hüc. Sayısı	CD4+ Hüc.Sayısı	CD8+ Hüc.Sayısı	MHC-II pozitif Hüc.Sayısı
Spearman's rho	Yangı Hüc.Sayısı	Correlation	1	0,694**	0,543*	0,135
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)		0,001	0,013	0,572
	CD4+ Hüc.Sayısı	N	20	20	20	20
		Correlation	0,694**	1	0,513*	0,368
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	0,001		0,021	0,111
	CD8+ Hüc.Sayısı	N	20	20	20	20
		Correlation	0,543*	0,513*	1	0,666**
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	0,013	0,021		0,001
	MHC-II pozitif Hüc.Sayısı	N	20	20	20	20
		Correlation	0,135	0,368	0,666**	1
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	0,572	0,111	0,001	
		N	20	20	20	20

* Korelasyon 0.05 düzeyinde ve ** Korelasyon 0.01 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

Tablo 4.52. OKS grubunda; yangısal hücre sayısı, CD4+, CD8+ ve MHC II pozitif hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.

OKS Grubu			Yangı Hüc.Sayısı	CD4+ Hüc.Sayısı	CD8+ Hüc.Sayısı	MHC-II pozitif Hüc.Sayısı
Spearman's rho	Yangı Hüc.Sayısı	Correlation	1	0,665*	0,609**	0,565**
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)		0,001	0,006	0,009
	CD4+ Hüc.Sayısı	N	20	20	19	20
		Correlation	0,665*	1	0,837**	0,767**
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	0,001		<0,001	<0,001
	CD8+ Hüc.Sayısı	N	20	20	19	20
		Correlation	0,609**	0,837**	1	0,950**
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	0,006	<0,001		<0,001
	MHC-II pozitif Hüc.Sayısı	N	19	19	19	19
		Correlation	0,565**	0,767**	0,950**	1
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	0,009	<0,001	<0,001	
		N	20	20	19	20

* Korelasyon 0.05 düzeyinde ve ** Korelasyon 0.01 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

Tablo 4.53. TZP grubunda yangısal hücre sayısı, CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.

TZP Grubu			Yangı Hüc.Sayısı	CD4+ Hüc.Sayısı	CD8+ Hüc.Sayısı	MHC-II pozitif Hüc.Sayısı
Spearman's rho	Yangı Hüc.Sayısı	Correlation	1	0,840**	0,853**	0,920**
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)		<0,001	<0,001	<0,001
	CD4+ Hüc.Sayısı	N	20	20	19	20
		Correlation	0,840**	1	0,737**	0,905**
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	<0,001		<0,001	<0,001
	CD8+ Hüc.Sayısı	N	20	20	19	20
		Correlation	0,853**	0,737**	1	0,876**
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	<0,001	<0,001		<0,001
	MHC-II pozitif Hüc.Sayısı	N	19	19	19	19
		Correlation	0,920**	0,905**	0,876**	1
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	<0,001	<0,001	<0,001	
		N	20	20	19	20

** Korelasyon 0.01 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

Tablo 4.54. GKS grubunda; yangısal hücre sayısı, CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.

GKS Grubu			Yangı Hüc.Sayısı	CD4+ Hüc.Sayısı	CD8+ Hüc.Sayısı	MHC-II pozitif Hüc.Sayısı
Spearman's rho	Yangı Hüc.Sayısı	Correlation	1	0,697**	0,516*	0,613**
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)		0,001	0,020	0,004
	CD4+ Hüc.Sayısı	N	20	20	20	20
		Correlation	0,697**	1	0,799**	0,777**
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	0,001		<0,001	<0,001
	CD8+ Hüc.Sayısı	N	20	20	20	20
		Correlation	0,516*	0,799**	1	0,694**
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	0,020	<0,001		0,001
	MHC-II pozitif Hüc.Sayısı	N	20	20	20	20
		Correlation	0,613**	0,777**	0,694**	1
		Coefficient				
		Sig. (2-tailed)	0,004	<0,001	0,001	
		N	20	20	20	20

* Korelasyon 0.05 düzeyinde ve ** Korelasyon 0.01 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

Keratoplasti uygulanan tüm gruplarda; yangısal hücre sayısı ile damar sayısı arasında pozitif bir korelasyona rastlandı (Tablo 4.55).

Tablo 4.55. Keratoplasti uygulanan tüm gruplarda; damar sayısı ve yangısal hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.

Tüm Gruplar			Damar Sayısı	Yangı Hüc.Sayısı
Spearman's rho	Damar Sayısı	Correlation Coefficient	1	0,639**
		Sig. (2-tailed)		<0,001
		N	80	80
	Yangı Hüc.Sayısı	Correlation Coefficient	0,639**	1
		Sig. (2-tailed)	<0,001	
		N	80	80

** Korelasyon 0.01 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

Uygulama grupları bireysel olarak ele alınarak yapılan istatistik değerlendirmede; PK, TZP ve GKS gruplarında damar sayısı ile yangısal hücre sayısı arasında pozitif bir korelasyon varken OKS grubunda herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4.56, 4.57, 4.58 ve 4.59).

Tablo 4.56. PK uygulama grubunda damar sayısı ve yangısal hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.

PK Grubu			Damar Sayısı	Yangı Hüc.Sayısı
Spearman's rho	Damar Sayısı	Correlation Coefficient	1	0,627**
		Sig. (2-tailed)		0,003
		N	20	20
	Yangı Hüc.Sayısı	Correlation Coefficient	0,627**	1
		Sig. (2-tailed)	0,003	
		N	20	20

** Korelasyon 0.01 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

Tablo 4.57. OKS uygulama grubunda damar sayısı ve yangısal hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.

OKS Grubu			Damar Sayısı	Yangı Hüc.Sayısı
Spearman's rho	Damar Sayısı	Correlation Coefficient	1	0,327
		Sig. (2-tailed)		0,159
		N	20	20
	Yangı Hüc.Sayısı	Correlation Coefficient	0,327	1
		Sig. (2-tailed)	0,159	
		N	20	20

Tablo 4.58. TZP uygulama grubunda damar sayısı ve yangısal hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.

TZP Grubu			Damar Sayısı	Yangı Hüc.Sayısı
Spearman's rho	Damar Sayısı	Correlation Coefficient	1	0,773**
		Sig. (2-tailed)		<0,001
		N	20	20
	Yangı Hüc.Sayısı	Correlation Coefficient	0,773**	1
		Sig. (2-tailed)	<0,001	
		N	20	20

** Korelasyon 0.01 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

Tablo 4.59. GKS uygulama grubunda damar sayısı ve yangısal hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizi.

GKS Grubu			Damar Sayısı	Yangı Hüc.Sayısı
Spearman's rho	Damar Sayısı	Correlation Coefficient	1	0,649**
		Sig. (2-tailed)		0,002
		N	20	20
	Yangı Hüc.Sayısı	Correlation Coefficient	0,649**	1
		Sig. (2-tailed)	0,002	
		N	20	20

** Korelasyon 0.01 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

Keratoplasti uygulanan tüm gruplarda; kornea kalınlığı ile epitel kalınlık arasında pozitif bir korelasyonun varlığı belirlendi (Tablo 4.60).

Tablo 4.60. Tüm keratoplasti uygulanan tavşanların kornea kalınlığı ve epitel kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizi.

Tüm Gruplar			Kornea Kalınlığı	Epitel Kalınlığı
Spearman's rho	Kornea Kalınlığı	Correlation Coefficient	1	0,388**
		Sig. (2-tailed)		<0,001
		N	90	90
	Epitel Kalınlığı	Correlation Coefficient	0,388**	1
		Sig. (2-tailed)	<0,001	
		N	90	90

** Korelasyon 0.01 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

Uygulama gruplarına göre yapılan istatistiksel değerlendirmede kornea kalınlığı ile Epitel kalınlık arasında TZP uygulanan grupta pozitif bir korelasyon saptanmasına rağmen PK, OKS ve GKS gruplarında herhangi bir korelasyon tespit edilemedi (Tablo 4.61, 4.62, 4.63 ve 4.64).

Tablo 4.61. PK uygulama grubunda kornea kalınlığı ve epitel kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizi.

PK Grubu			Kornea Kalınlığı	Epitel Kalınlığı
Spearman's rho	Kornea Kalınlığı	Correlation Coefficient	1	0,244
		Sig. (2-tailed)		0,300
		N	20	20
	Epitel Kalınlığı	Correlation Coefficient	0,244	1
		Sig. (2-tailed)	0,300	
		N	20	20

Tablo 4.62. OKS uygulama grubunda kornea kalınlığı ve epitel kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizi.

OKS Grubu			Kornea Kalınlığı	Epitel Kalınlığı
Spearman's rho	Kornea Kalınlığı	Correlation Coefficient	1	0,220
		Sig. (2-tailed)		0,351
		N	20	20
	Epitel Kalınlığı	Correlation Coefficient	0,220	1
		Sig. (2-tailed)	0,351	
		N	20	20

Tablo 4.63. TZP uygulama grubunda kornea kalınlığı ve epitel kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizi.

TZP Grubu			Kornea Kalınlığı	Epitel Kalınlığı
Spearman's rho	Kornea Kalınlığı	Correlation Coefficient	1	0,668**
		Sig. (2-tailed)		0,001
		N	20	20
	Epitel Kalınlığı	Correlation Coefficient	0,668**	1
		Sig. (2-tailed)	0,001	
		N	20	20

** Korelasyon 0.01 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

Tablo 4.64. GKS uygulama grubunda kornea kalınlığı ve epitel kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizi.

GKS Grubu			Kornea Kalınlığı	Epitel Kalınlığı
Spearman's rho	Kornea Kalınlığı	Correlation Coefficient	1	0,166
		Sig. (2-tailed)		0,485
		N	20	20
	Epitel Kalınlığı	Correlation Coefficient	0,166	1
		Sig. (2-tailed)	0,485	
		N	20	20

5. TARTIŞMA

Evcil hayvanlarda endotel distrofisi, endotel dejenerasyonu, kalıcı korneal opasite, korneal skar (nedbe), derin korneal ülser, descement fırtığı ve korneal nekroz gibi çeşitli kornea hastalıkları sebebiyle sağlıklı bir görüşün sağlanamadığı ve uygulanan medikal tedaviler ile olumlu bir sonuç elde edilmediği durumlarda penetran keratoplastiye başvurulur (Yanoff ve Duker, 2007; Hersh ve ark., 2012; Gelatt ve Brooks, 2011).

Korneal yara iyileşmelerinde, bazı büyüme faktörleri ve sitokinler önemli rol oynar. Amniyotik membran, otolog kan serumu, göbek kordon serumu ve trombosit zengin plazma gibi büyüme faktörü bakımından oldukça zengin olan biyolojik ajanlar, günümüzde kornea yüzeyi tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Liang ve ark., 2009; Panda ve ark., 2012; Semeraro ve ark., 2014; Sharma ve ark., 2011; Sharma ve ark., 2015; Sharma ve ark., 2016)

Periferik (otolog) kan serumu; EGF, asidik ve bazik FGF, PDGF, HGF, vitamin A, TGF- β , P maddesi, IGF-1, NGF, fibronectin ve α 2 makroglobulin gibi serum antiproteazlarını içerir. Kan serumu oküler yüzey epitelinin proliferasyonu, migrasyonu ve diferansiyasyonuna oldukça yararlı olmasının yanında gözyaşından daha yüksek miktarda vitamin A, TGF- β , IGF-1, NGF, fibronectin ve lizozim içerirken daha düşük immünoglobulin A, EFG ve vitamin C konsantrasyonuna sahiptir (Kojima ve ark., 2005). Göbek kordon serumunun ise otolog kan serumuna göre daha fazla miktarda EGF, TGF-beta, NGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerini içermesi sebebiyle korneal hastalıklarda otolog kan serumuna göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (Choi ve ark., 2007).

TZP içeriğinde gözyaşına göre daha fazla miktarda bulunan A vitamini, EGF, TGF-beta ve diğer sitokinlerden dolayı son yıllarda oftalmolojide oldukça popülerlik kazanmıştır. A vitamininin goblet hücre apoptozisi ve epitelde skuamöz metaplaziyi engellemesi, EGF'nin epitel rejenerasyonda görev alması, TGF-beta'nın ise yangının giderilmesinde etkili olması gibi özellikler TZP'yi oldukça ön plana çıkarmıştır (Alió ve ark., 2007).

Yapılan bu tavşan modellenli deneysel çalışma ile penetran keratoplasti sonrası korneal iyileşme sürecinde uygulanan OKS, TZP ve GKS'nin etkileri; klinik (korneal opasite, vaskülarizasyon ve fluorescein boyama), histopatolojik (kornea kalınlığı, damarlaşma, yangı, epitel kalınlığı, stromal bütünlük, stromal overgrowth, paralel lamella, nedbe dokusu, epitelial downgrowth, descement membranı bütünlüğü, endotel bütünlüğü, stromal nekroz) ve immunohistokimyasal (CD4+, CD8+, MHC-II pozitif hücre sayısı) parametrelerle değerlendirildi.

Penetran keratoplasti sonrası iyileşme süresi içerisinde kornea üzerinde bulunan endotelial pompaların görevini tam olarak yerine getirememesi sonucu ön kameradan korneanın su alması ile oluşan korneal ödem (opasite) ve buna bağlı kornea kalınlığında bir artış meydana gelir. (Wilson ve Kaufman, 1990; Wilhelmus ve ark., 1995). Kato ve arkadaşlarının tavşanlar üzerinde PK sonrası kornea iyileşmesini araştırdığı çalışmasında, PK sonrası kornea kalınlığını 7 gün süreyle takip etmiş ve postoperatif 3. günde yara bölgesi kornea kalınlığının normalin iki katı 7. günde ise 1.5 katı olduğunu tespit etmişlerdir (Kato ve ark., 2000). Çalışmamızdaki tavşanların haftalara göre korneal opasite yönünden yapılan klinik muayenesinde, uygulama grupları arasında ve haftalara göre uygulama grupları arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$). Yara bölgesi kornea kalınlığı değerlendirildiğinde, postoperatif 1 haftalık grupta Kato ve arkadaşlarına benzer şekilde normalin ($431,6 \mu\text{m}$) yaklaşık 1,5 katı ($695,58 \mu\text{m}$) olduğu tespit edildi. Buna ilaveten yara bölgesi kornea kalınlığının 1, 2 ve 3 haftalık gruplarda zamanla arttığı, 3 haftalık gruptan itibaren düşüşe geçerek 12 haftalık grupta normalin yaklaşık 1,5 katına ($694,41 \mu\text{m}$) kadar gerilediği ortaya konuldu.

Yara bölgesi kornea kalınlığı ortalama değeri, uygulama grupları arasında istatistiksel bir fark oluşturmazken kontrol grubu ile kıyaslandığında TZP-1, PK-2, TZP-2, PK-3, OKS-3 ve GKS-12'de anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). 12 haftalık tüm uygulama gruplarındaki korneal kalınlık ortalama değerleri kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmazken GKS'nin kontrol grubu ile mukayesinde, GKS'nin istatistiksel olarak anlamlı bir kalınlık artışına yol açtığı saptandı.

PK sonrası hızlı greft re-epitelizasyonu ve sağlam bir epitelyum koruması; görme keskinliği, greft saydamlığı, greft sağ kalımı, stromanın enfeksiyon ve erimelerine karşı kritik öneme sahiptir (Cunnusamy ve ark., 2010). Korneal yaralarda meydana gelen epitel iyileşme dört fazdan oluşur. Birinci fazda zedelenen hücreler apoptozise uğrayarak gözyaşı filmine dökülür. Bu faz birkaç saat sürebilir ve bu sırada hücre proliferasyonu ve migrasyonu yoktur. İkinci fazda defektin kenar bölgelerindeki bazal epitel hücreler defekt bölgesine doğru hücre proliferasyonu olmaksızın sadece migrasyon şeklinde kayar. Üçüncü fazda defekt bölgesinde re-epitelizasyon şekillenerek bu hücrelerde proliferasyon başlar. Üçüncü faz mitoz bölünme ve olgunlaşma ile normal kornea kalınlığı sağlanana kadar devam eder. Dördüncü faz ise epitel hücrelerin hemidezmomlar sayesinde bazal membrana bağlandıkları fazdır. Korneal hasar sırasında eğer bazal membranda hasar görmüşse re-epitelizasyon hızla şekillenebilir ama kornea epitelinin normal fonksiyonun geri kazanılması haftalar alabilir (Labelle, 2017; Kamble ve ark., 2017). Kato ve arkadaşları tavşanlarda PK sonrası üçüncü günde korneal epitel hücrelerinin ve polimorfonükleer lökositlerin, alıcı verici bağlantı bölgesine göç ettiğini, bu süreçte epitel hücrelerin yara üzerine dağılmış olduğunu fakat bazal membranın henüz tam olarak şekillenmediğini bildirmiştir. PK sonrası 7. günde epitel katmanının normale döndüğünü fakat tam olarak tamamlanmadığını görmüşler, bir ay sonrasında ise hasarlı epitelyal bazal hücrelerin tamamının rejenere olduğunu tespit etmiştir (Kato ve ark., 2000).

Korneal re-epitelizasyonun klinik olarak fluorescein boyama ile değerlendirildiğinde 12 haftalık tüm alt uygulama gruplarında % 100 oranında epitel restorasyonun sağlandığı histopatolojik incelemede ise tüm gruplarda % 91,3, TZP’de % 100, GKS’de ve OKS’de % 90, PK’da % 85 oranında gerçekleştiği belirlendi. Bu bilgilere göre PK sonrası korneal re-epitelizasyonun değerlendirilmesinde kullanılan fluorescein boyanma ile histopatolojik verilerin uyumlu olduğu saptandı.

Korneal stromada iyileşme; başlangıçta kollajen fibrillerin düzensiz bir şekilde birikimiyle sonuçlandığı için ve korneal saydamlık azalır. Yeniden modellenme aylar ve hatta yıllar alabilir ve böylece saydamlık geri kazanılır. Rejeneratif iyileşme üç faza ayrılır; keratositlerin migrasyonu, büyüme faktörlerinin, proteazların ve ekstraselüler matriksin sekresyonu ile myofibroblastlara farklılaşarak yaranın kapanması (bu

hücreler kontraktıl ve hareketsiz olup ekstraselüler matriksi yeniden modeller) ve myofibroblastların apoptozisi/nekrozu aşamalarından ibarettir (Labelle, 2017). Kato ve arkadaşları tavşanlarda yaptığı çalışmada; PK sonrası 3. günde keratositlerin yara bölgesine göç ederek ekstraselüler matriks sentezlediğini 7. günde ise birleşim bölgesinin yeni sentezlenmiş ekstraselüler matriks ile dolduğunu gözlemlemiştir. Postoperatif 1 ay sonrasında stromal kollajen lamella diziliminin düzensiz olduğunu, stromal kollajen lamellaların ancak 3 aylık süre sonunda paralel yerleşim gösterdiği not etmiştir (Kato ve ark., 2000). Çalışmamızda PK sonrası stromanın paralel lamella dizilimi değerlendirildiğinde; PK grubunun 12 haftada ulaştığı değere OKS ve TZP uygulanan grupların 3 haftada ulaşması, OKS ve TZP'nin PK sonrası stromanın paralel lamella dizilimini hızlandığını ortaya koydu. Bunun yanı sıra 1, 2 ve 3 haftalık gruplardan elde edilen bulguların ortalamaları, 12 haftalık gruba göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna göre PK sonrası kornea iyileşmesinde önemli bir faktör olan stromal paralel lamella diziliminin sağlanması için 12 haftalık bir sürecin gerektiği olacağı düşünüldü.

Yapılan çalışmada PK sonrası korneanın stromal bütünlüğü değerlendirildiğinde; uygulama grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmezken ($p=0,774$) haftalara göre yapılan gruplandırmada stromal bütünlüğün % 100 sağlandığı 12 haftalık grup ile diğerleri mukayese edildiğinde elde edilen önem aralığına yakın bir “p” değeri belirlenmiştir ($p=0,051$). Bu veriye göre korneal iyileşmede önemli bir parametre olan stromal bütünlüğün sağlanması için PK sonrası en az 3 aylık bir sürenin geçmesinin gerekli olduğu sonucuna varıldı.

Kato ve arkadaşları tavşanlarda PK sonrası 3. günde descement membranının stroma içerisine kıvrıldığını, 7. günde membranın kesit kenarlarında herhangi bir değişimin olmadığını ve 3 aylık dönemde ise yalnızca ince bir membran sentezinin şekillendiği fakat tam membran bütünlüğünün sağlanmasının çok mümkün olmadığı belirtilmektedir (Kato ve ark., 2000). Çalışmamızda descement membranı bütünlüğü açısından yapılan incelemede PK, TZP; OKS ve GKS gruplarında toplam 13 korneada (% 16,3) ince bir membran şeklinde gözlenmiştir. Bu veriye göre PK sonrası descement membranı bütünlüğünün oldukça sınırlı oranda sağlandığı söylenebilir.

Korneal iyileşmenin bir komplikasyonu olan stromal overgrowth, myofibroblastların aşırı ekstrasellüler matriks üretmesi sonucu descement membranının altına doğru şekillenen stromal üremelerdir (Labelle, 2017). Kurz ve D'Amico'nun yaptığı çalışmada, PK sonrası doku reddi bulgularına sahip 41 olgudan 34 tanesinde stromal overgrowth görüldüğünü bildirmiştir (Kurz ve D'Amico 1968). Bizim çalışmamızda PK sonrası tavşanların % 30'unda stromal overgrowth tespit edildi. Uygulama gruplarına göre değerlendirildiğinde ise PK'da % 50, TZP'de % 35, GKS'de % 20 ve OKS'de % 15 oranlarında stromal overgrowth gözlemlendi. Uygulama grupları arasında stromal overgrowth gelişimi bakımından istatistiksel olmayan fakat gözleme dayalı bir fark olduğu belirlenmiştir. Bu veriler ışığında TZP, GKS ve OKS'nin PK sonrası gelişebilen stromal overgrowth gelişimini azalttığı söylenebilir.

Korneal yaralanmalarda meydana gelen epitelyal hasar; korneal yara iyileşmesi için epitelyal migrasyonun uyarılmasına, epitelyal büyüme faktörlerinin üretilerek salınımına ve stromal yanıtın başlatılmasına katkıda bulunur. Epitelyal zedelenme IL-1, IL-6 ve TNF alfa sitokinlerinin salınımına yol açar. IL-1 yara iyileşmesini EGF, HGF, KGF, FGF ve PDGF ile birlikte düzenler. Epitelyal hasarı takip eden büyüme faktörülerinin ve sitokinlerin artışı epitel hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü uyarır (Labelle, 2017). Kurz ve D'Amico'un çalışmasında PK sonrası graft reddine dair bulguların gözlemlendiği 41 vakadan 2 tanesinde epitelyal downgrowth gözlenmiştir. Epitelyal downgrowth'un keratoplasti sonrasında nadir olarak gözlenen bir komplikasyon olduğu belirtilmiştir (Kurz ve D'Amico 1968).

Çalışmamızda epitelyal downgrowth açısından uygulama grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Haftalara göre yapılan değerlendirmede ise 1 haftalıkta % 40, 2 haftalıkta % 30, 3 haftalıkta % 25 ve 12 haftalıkta % 5 oranında epitelyal downgrowth gözlenmiştir. Buna göre operasyon sonrası birinci haftadan 12. haftaya kadar epitelyal downgrowth oranında sürekli bir düşüşün gözlenmiş olması, epitelyal downgrowth'un zamanla kaybolabilen bir komplikasyon olduğunu düşündürmüştür.

Stromal hasarların onarımı sırasında yeterli rejenerasyon sağlanmadığında korneanın şeffaflığını kalıcı olarak etkileyen ve nedbe olarak adlandırılan fibrotik bir

doku oluşumu meydana gelir. Bu fibrotik iyileşmeyi yaygın korneal hasar, derin veya tam kat kornea zedelenmesi, şiddetli nötrofil infiltrasyonu ve enfeksiyöz organizmaların varlığı gibi faktörler uyarır. Korneanın yara çevresinde nedbe dokusu oluşturan fibrotik bir iyileşmenin meydana gelmemesi için; korneal hasarın tek ve yüzeysel olması, sepsisin bulunmaması, stromanın sağlıklı olması, normal gözyaşı filminin bulunması, korneada nötrofil sayısının az olması ve korneal onarımı destekleyen büyüme faktörlerinin yeterli miktarda olması gereklidir (Labelle, 2017). Çalışmamızda PK sonrası korneada nedbe dokusu gelişimi gruplara göre değerlendirildiğinde, istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Buna göre TZP, OKS ve GKS'nin nedbe dokusu gelişimi üzerine etkisinin olmadığı söylenebilir. Korneada nedbe dokusu gelişimi haftalara göre değerlendirildiğinde ise Kato ve arkadaşlarına benzer şekilde bir haftalık grupta başlayıp, 2 haftalık grupta en yüksek seviyeye ulaşmış ve 3 haftalık gruptan itibaren azalarak 12 haftalık grupta % 55 seviyesine inmiştir.

Stromal nekroz, korneada paralel lamella yapısının bozulması ve şiddetli keratosit kaybı olarak tanımlanır. Kurz ve D'Amico'nun greft reddi meydana gelmiş kornealar üzerinde yaptığı çalışmada 41 olgunun 19'unda stromal nekrozun bulunduğu rapor edilmiştir (Kurz ve D'Amico, 1968). Çalışmamızda PK uygulamasını takiben % 10 oranında stromal nekroz bulunduğu, haftalar bazında yapılan değerlendirmelerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmadığı tespit edilmiştir. Uygulama gruplarına göre yapılan değerlendirmede en fazla stromal nekroz sırasıyla PK (4), OKS (3) ve TZP (1) de gözlenmiş olup GKS uygulanan grupta ise hiç stromal nekroz belirlenememiştir.

Korneal vaskülarizasyon, normal kornea stroması avasküler olması sebebiyle daima patolojik bir durum olarak değerlendirilir ve oluşan kan damarları limbusdan korneal stromaya doğru ilerler. Korneal vaskülarizasyon, temelde VEGF aracılığıyla gerçekleşir ve korneal hasarı takiben 24 saat içerisinde bölgesel VEGF düzeyleri artarak limbal kan damarlarında dilatasyon meydana getirir. Endotel hücrelerinin limbustan hasarlı bölgeye doğru göç etmesiyle vasküler tüp oluşarak damarlaşma tamamlanır. Damarlaşma sürecini başlatan neden ortadan kaldırıldığında ya da kontrol altına alındığında damarlaşma sona erer (Labelle, 2017).

Çalışmamızda PK sonrası korneal vaskülarizasyon bakımından yapılan klinik muayenede; uygulama grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmazken ($p>0,05$) haftalara göre değerlendirilmesinde 3 ve 12 haftalık grupların ortalamaları 1 haftalık gruba göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Histopatolojik muayenede yara bölgesi damar sayısı ortalama değerlerinin haftalara göre sürekli arttığı ve hem uygulama gruplarında hem de 12 haftalık alt uygulama gruplarında OKS, TZP ve GKS'nin PK ya göre istatistiksel olmayan ancak gözleme dayalı düşük olduğu dikkat çekti. Bu verilere göre kullanılan biyolojik ajanların, PK sonrası yara bölgesi damar sayısını azaltarak greft sağ kalım üzerine olumlu yönde katkı sağlamış olabileceği şeklinde değerlendirildi.

Çeşitli sebeplerle korneada meydana gelen yaralanma sonrası bölgeye salınan yangısal mediyatörler; keratositlerden matriks metalloproteinaz ve kollajenaz üretimini, keratosit apoptozisini ve nötrofil göçünü uyarır (Labelle, 2017). Williams ve Coster yaptığı bir çalışmada, PK sonrası orta-şiddetli derecede mononükleer yangısal hücre infiltrasyonunun immünolojik doku reddi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Williams ve Coster, 1985). Nishi ve arkadaşlarının yine ratlar üzerinde yaptığı diğer bir çalışmada; PK sonrası 14. günde doku reddi şekillenen olguların histopatolojik incelemesinde, şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonunun varlığı gözlemlenmiştir (Nishi ve ark., 1993). Liu ve arkadaşlarının Yeni Zelanda tavşanlarında yaptığı bir başka çalışmada da, PK sonrası doku reddi şekillenen kornealarda şiddetli stromal ödem ile birlikte yangısal hücre infiltrasyonunun varlığı bildirilmiştir (Liu ve ark. 2016). Yaptığımız çalışmada PK sonrası korneadaki yangısal hücre sayısı, haftalara paralel olarak zaman içerisinde artmış ve 12 haftalık grupta önceki haftalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunurken uygulama gruplarına göre yapılan değerlendirmede ise PK, OKS, TZP ve GKS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Bu verilere göre çalışmada PK sonrası uygulanan biyolojik ajanların, korneadaki yangısal hücre sayısı artışına neden olmayarak doku reddine katkı sağlamadığı ortaya konuldu.

Katzin ve Kuo'nun yaptığı bir çalışmada PK sonrası korneal damarlaşma ile yangısal hücre infiltrasyonu arasında ilişki olduğu bildirilmiş (Katzin ve Kuo, 1948),

buna paralel olarak bizim çalışmamızda da keratoplasti sonrası yangısal hücre sayısı ile damar sayısı arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir

Transplantasyon sonrası proinflamatuvar sitokinler, adezyon molekülleri ve pro-angiogenik faktörlerin artışı; korneada immun hücrelerin infiltrasyonu, yeni kan ve lenf damarları oluşumu ile sonuçlanır. T hücrelerinin antijenleri tanıyabilmesi için antijenleri yakalayıp onları T-lenfositlere sunan özelleşmiş hücrelere “antijen sunucu hücre (antigen presenting cell, APC)” denir (Murphy ve ark., 2011 Amouzegar ve ark., 2016b). Yangısal ortamda MHC-II moleküllerini edinen APC’ler, korneadan çıkarak lenf damarları yoluyla lenf nodüllerine ulaşır ve burada Th0 T hücrelerine alloantijenleri sunarlar. Daha sonra bu T hücreleri, IFN-gama salgılayan CD4+ Th1 hücrelerine farklılaşır. Alloreaktif Th1 hücreleri kan damarları yoluyla grefte doğru hareket ederler ve allojenik dokuya karşı gecikmiş tip hipersensitivite yanıtını başlatırlar ve sonuç olarak greftte opaklaşma ve bozulma şekillenir (Amouzegar ve ark. 2016). Diğer yandan düzenleyici T hücreler, tolerojenik dendritik hücreler, immunsupresif epitel kökenli moleküller ve nöropeptitler greftin tolere edilmesi destekler (Foulsham ve ark., 2018). Allogreft reddinde CD8+ veya sitotoksik T hücrelerinin de rolü bulunmaktadır. Korneal allogrenik greftin red olup olmayacağı bu iki mekanizma arasındaki dengeye bağlıdır. Bazı çalışmalarda bu hücrelerin greft reddinde yüksek risk faktörü olduğu belirtilirken, diğer bazı çalışmalarda CD8+ T hücreleri yetersiz farelerde de korneal allogreft reddinin şekillendiği bildirilmiştir (Yamada ve ark., 2001; Niederkorn ve ark., 2006). Sonuç olarak CD8+ T hücre yanıtının korneal allogreft reddinde mutlaka gerekli bir durum olmadığı ancak antijen sunan hücrelerin uyarımları ile birlikte CD8+ T hücrelerinin greft reddinde rol oynadığı rapor edilmiştir (Boisgerault ve ark. 2001). Bu nedenle çalışmamızda korneada histopatolojik olarak yangısal hücre infiltrasyonlarının varlığını ve immunohistokimyasal olarak da CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücrelerin düzeyini inceledik.

Korneada bulunan dentritik hücrelerin, epitel hücrelerin, vasküler endotel hücrelerin, keratositlerin ve makrofajların yangı durumunda immun yanıtı artırma yeteneğine sahip MHC-II eksprese edilebilecekleri bildirilmiştir (Gerritsen ve ark., 1993; Iwata ve ark., 1992; Seo ve ark., 2001). Keratoplasti sonrası alloantijenlerin

tanınması direkt ve indirek iki mekanizma ile gerçekleşir. T hücrelerin donör üzerindeki intakt (bozulmamış) allogenik MHC molekülleri tarafından uyarılmasıyla donör lökositlerinin konakçı lenfoid dokuya göçü sonucu direkt yanıt meydana gelir (Benichou ve ark., 1992; Fangmann ve ark., 1992; Liu ve ark., 1992). İndirekt yanıtta ise alıcı APC'lerin yüzeyindeki MHC molekülleri ile ilişkili alloantijenler rol oynar (Benichou ve ark., 1994). Trasnplantasyon sonrası erken dönemde her iki tip allograft yanıtının bulunmasına rağmen, direk yanıt sıklıkla akut doku reddini uyaran güç olarak düşünülmektedir. İndirekt yanıtta alloantijenlerin alıcı MHC-II APC'leri tarafından sunulması ise kronik doku reddi sürecinde kritik bir rol oynamaktadır (Fluck ve ark., 1999; Suci-Foca ve ark., 1998; Vella ve ark., 1997).

Yapılan çalışmada; CD4+, CD8+ ve MHC-II bakımından TZP, OKS, GKS ve PK uygulama grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmezken, haftalara göre yapılan değerlendirmede 12 haftalık grup diğer haftalara göre yüksek ve anlamlı bulundu ($p<0,05$). Alt gruplara göre yapılan değerlendirmede ise MHC-II ve CD4+ bakımından OKS-12, TZP-12 ve GKS-12 gruplarında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,05$). PK sonrası ilk üç haftalık süreçte OKS, TZP ve GKS'nin, PK' ya göre MHC-II ve CD4+ hücre aktivasyonu arttırmadığı fakat uygulanan kan ürünlerinin 12. haftada MHC-II ve CD4+ sayısını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı tespit edildi ($p<0,05$). 12 haftalık grupta CD8+ hücre sayısının OKS-12 ve TZP-12 alt uygulama gruplarında anlamlı bir yüksek olduğu dikkati çekti. OKS, TZP'nin, PK' ya göre postoperatif ilk üç haftada CD8+ T hücre aktivasyonunda artışa neden olmadığı fakat 12 haftada istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artışın şekillendiği görüldü. Bu reaksiyonların OKS ve TZP aracılı olarak hem CD4+ hem de CD8+ T lenfosit yanıtını içerdiği görülmüş, GKS aracılı olarak ise daha çok CD4+ T hücre aracılı yanıtın şekillendiği dikkati çekmiştir. Bununla beraber her üç biyolojik ajanın da MHC-II pozitif hücre sayısında artışa neden olduğu görülmüştür. Tüm bu veriler ışığında OKS, TZP ve GKS'nin PK sonrası 12 hafta süreyle kullanımının indirekt immünolojik doku reddine yol açabileceği düşünüldü. Bunun yanında PK sonrası yangısal hücre sayısındaki artış ile CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücreler arasında pozitif bir korelasyon bulunması yangısal

hücre sayısındaki artışın immünolojik doku reddi ile ilişkilendirilebileceği sonucuna varıldı.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu tavşan modellenli deneysel çalışma ile penetran keratoplasti sonrası OKS, TZP ve GKS'nin korneal iyileşme üzerine olan etkileri klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal verilere göre değerlendirildiğinde:

1. Penetran keratoplasti sonrası greft re-epitelizasyonunun PK grubunda % 85, TZP % 100, GKS'de ve OKS'de % 90 oranında gerçekleşmesi, biyolojik ajanların greft re-epitelizasyonu üzerine olumlu etkisinin olabileceği,
2. İlk haftadan başlayarak 12. haftaya kadar epitelyal downgrowth oranında sürekli bir düşüşün gözlenmiş olması, epitelyal downgrowth'un zamanla kaybolabilen bir komplikasyon olduğu,
3. Kornea stromasının paralel lamella dizilimi dikkate alındığında, PK grubunun 12 haftada ulaştığı değere OKS ve TZP grubunda 3 haftada ulaşması, OKS ve TZP'nin stromal paralel lamella dizilimini hızlandırabileceği,
4. Stromal overgrowth gelişiminin PK'da % 50 iken TZP'de % 35, GKS'de % 20 ve OKS'de % 15 olması, stromal overgrowth gelişimi üzerine TZP, GKS ve OKS'nin olumlu katkı sağlayabileceği,
5. Descement membranı bütünlüğünün tüm gruplarda toplam 13 korneada (% 16,3) normale göre daha ince bir katman şeklinde sağlanması, onarımın oldukça sınırlı düzeyde gerçekleşebileceği,
6. Yara bölgesi damar sayısının OKS, TZP ve GKS'de PK'ya göre düşük olması, kullanılan biyolojik ajanların yara bölgesi damar sayısını azaltmada etkili olabileceği,
7. PK sonrası oluşan korneadaki yangısal hücre sayısının; tüm gruplarda zaman içerisinde artarak 12 haftalık grupta önceki haftalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek seviyeye ulaşması ve çalışmada hiçbir olguda greft reddi oluşmadığı düşünüldüğünde bu artışın dikkate alınır düzeyde olmadığı,
8. Kornea yara bölgesinde CD4+, CD8+ ve MHC-II pozitif hücre sayısı bakımından uygulama grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmezken, haftalara göre yapılan değerlendirmede 12 haftalık alt gruplarda diğer haftalara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmasının doku uyum süreci ile ilişkili olabileceği sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

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

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

Akar S, Oğuz V, Özkan Ş, Pazarlı H (2007). *Göz Hastalıkları Ders Kitabı.* İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi. İstanbul, p: 314.

Akçay YD, Efeoğlu C, Ertürk S (2004). A modified method for preparing platelet-rich plasma: An experimental study. *J Oral Maxillofac Surg.*, **62**, 1403-1407.

Akın F, Samsar E (2005). *Göz hastalıkları.* Malatya: Medipress Matbaacılık, s: 135-167.

Akın SM, Toprak M (1998). *Anatomi Ders Kitabı.* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İstanbul, p: 608-40.

Albert DM (1996). Corneal surgery. In: Albert DM, Edwards DD. (Eds), *The History of Ophthalmology.* Blackwell Science, Cambridge, p: 225.

Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A (2007). Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res.*, **39**, 124-129.

Alkan Z (2014). *Otolog serum göz damlasında bulunan epitelyotrofik faktörlerin stabilitesi ve otolog serum göz damlasının mikrobiyal kontaminasyona karşı dayanıklılığı.* Doktora Tezi, Sağlık bilimleri enstitüsü, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye.

Allegaert K, Baudon M, Perron Lepage MF, Schoofs S, Van Cruchten S, Vrolyk V, Voute H (2017). Pre- and postnatal development of the eye: a species comparison. *Birth Defects Res*; **109(19)**, 1540-1567.

Aloe L, Bonini S, Caprioglio G, Lambiase A, Rama P (1998). Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med.*, **338**, 1174–1180.

Amouzegar A and Chauhan SK (2017). Effector and Regulatory T Cell Trafficking in Corneal Allograft Rejection. *Mediators Inflamm.*, **2017**, 1-6.

Amouzegar A, Chauhan SK, Dana R (2016). Alloimmunity and Tolerance in Corneal Transplantation. *J. Immunol.*, **196**, 3983–3991.

Andrew SE (2008). Immune-Mediated Canine and Feline Keratitis. *Vet Clin Small Anim.*, **38**, 269-290.

Anonim-1 (2020). <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/anatomie/bulbus+oculi> (Erişim Tarihi: 23.04.2020).

Anonim-2 (2020). <https://www.earthslab.com/anatomy/eyeball-bulbus-oculi/> (Erişim Tarihi: 25.06.2020).

Anonim-3 (2020) <https://www.storzeye.eu/our-instruments/instrument/detail/mcneil-goldman-scleral-amp-blepharostat-ring/> (Erişim Tarihi: 15.04.2020).

Anonim-4 (2020) <https://www.storzeye.eu/our-instruments/instrument/detail/flierin-ga-fixation-ring-12mm/> (Erişim Tarihi: 15.04.2020).

Anwar M, Teichmann K (2002). Deep Lamellar Keratoplasty: Surgical Techniques for Anterior Lamellar Keratoplasty With and Without Baring of Descement's Membrane. *Cornea*; **21(4)**, 374-83.

Aoki A, Brown DJ, Chwa M, Lin B, Pirouzmanesh A, Saghizadeh M (2001). Altered expression of growth factors and cytokines in keratoconus, bullous keratopathy and diabetic human corneas. *Exp Eye Res.*, **73**, 179-89.

April WE (1997). Clinical Anatomy. 3rd ed. Williams&Wilkins A Waverly Company. Egypt, p: 523-556.

Arabaci U, Akdur H, Erenturk S, Kocazeybek B, Sezgiç M (2002). Prospective evaluation of platelets prepared by single and random methods during 5 days of storage: aspects related to quality and quantity. *Transfus Apher Sci.*, **26**, 29-34.

Arslan O, Cicik E, Özkırış A (2000). Penetran keratoplasti ve skleraya suture sulkus fiksasyonlu lenslerin ön segment travmalarının tedavisinde kombine uygulanması. *T Oft Gaz.* **30**, 324-328.

Arturo C, Dondrea CL, Du Charme N, Huebner S, Straus H, Tanaka S, Zorab RA (2007). Fundamentals and Principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology. 4th ed. San Fransisco: Saunders, p: 2007.

Assil KK, Zarnegar SR, Schanzlin DJ (1992). Visual outcome after penetrating keratoplasty with double continuous or combined interrupted and continuous suture wound closure. *Am. J. Ophthalmol.*, **114**, 63.

Auchincloss H, Lee R, Shea S, Markowitz JS, Grusby MJ, Glimcher LH (1993). The role of "indirect" recognition in initiating rejection of skin grafts from major histocompatibility complex class II-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.*, **90**, 3373-3377.

Baleriola-Lucas C, Fukuda M, Fullard RJ, Willcox MD (1996). Fibronectin in the tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **37**, 459-67.

Ball MA, Rebhun WC, Trepanier L (1997). Corneal concentrations and preliminary toxicological evaluation of an itraconazole/dimethyl sulphoxide ophthalmic ointment. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **20**, 100-104.

Bannister LH, Dyson M, Warwick R, Williams PL (1989). Gray's Anatomy. 37th ed. Churchill Livingstone. Newyork, p: 1180-214.

Barnett KC, Crispin SM (1988). *Cornea*. In: Barnett KC, Crispin SM (Eds). Feline Ophthalmology, W.B. Souders Company Ltd., p: 83-104

Barney NP, Foster CS (1994). A prospective randomized trial of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Cornea*, **13**, 232.

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

Barsotti G, Busillo L, Pasquini A (2008). Corneal crystalline stromal dystrophy and lipidic metabolism in the dog. *Veterinary Research Communications*, **32**, 227–S229.

Beccheroni A, Donati D, Lucarelli E, Sangiorgi LAC (2003). Platelet derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials*, **24**, 3095-3100.

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

Benichou G, Fedoseyeva E, Lehmann PV, Olson CA, Geysen HM, McMillan M, Sercarz EE (1994). Limited T cell response to donor MHC peptides during allograft rejection. Implications for selective immune therapy in transplantation. *J. Immunol.*, **153**, 938–945.

Benichou G, Takizawa PA, Olson CA, McMillan M, Sercarz EE (1992). Donor major histocompatibility complex (MHC) peptides are presented by recipient MHC molecules during graft rejection. *J Exp Med.*, **175**, 305–308.

Bentley E, Gilger BC, Ollivier FJ (2007). *Diseases and surgery of the canine cornea and sclera*. In: Gelatt KN. (Eds), Veterinary Ophthalmology, 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger. p: 690–752.

Berman MB (1975). Collagenase inhibitors: rationale for their use in treating corneal ulceration. *Int Ophthalmol Clin.*, **15**:49-66.

Bertram BA, Drews-Botsch C, Gemmill M (1992). Complications of Mersilene sutures in penetrating keratoplasty. *Refract Corneal Surg.*, **8**, 296.

Bilgin LK (2001). *Gözyaşı*. In: Aydın P, Akova YA. (Eds), Temel göz hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, p: 491-500.

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

Boisgérault F, Liu Y, Anosova N, Dana MR, Benichou G, Liu Y, Anosova N, Ehrlich E, Dana MR (2001). Role of CD4 + and CD8 + T Cells in Allorecognition: Lessons from Corneal Transplantation, **167**, 1891-1899.

Bojrap MJ (1998). Current techniques in small animal surgery. 4th ed. Lea and Fediger, Philadelphia, p: 714-742.

Bradley JC, Bradley RH, Mannis MJ, McCartney DL (2008). Serum growth factor analysis in dry eye syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol*, **36**, 717-20.

Bradley RH, Bradley JC, Simoni J (2009). Time- and temperature-dependent stability of growth factor peptides in human autologous serum eye drops. *Cornea*. **28**, 200–205.

Brown L, Dinbergs ID, Edelman ER (1996). Cellular response to transforming growth factor-beta1 and basic fibroblast growth factor depends on release kinetics and extracellular matrix interactions. *J Biol Chem.*, **271(47)**, 29822-9.

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

Burgess AW, Garrett TP, Jorissen RN, Pouliot N, Walker F, Ward CW (2003). Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signaling. *Exp Cell Res.*, **284(1)**, 31-53.

Burkitt HG, Daniels VG, Wheater PR (1987). Functional Histology: A text and Colour Atlas. 2nd ed. Churcill Livingstone Medical Division of Longman Group Ltd. Hong Kong, p: 318-329.

Campbell SF, Bentley E, Woo HM, Marfurt CF, Murphy CJ (2005). Nerve growth factor and corneal wound healing in dogs. *Experimental Eye Research*, **80**, 633–642.

Carlson ER, Georgeff KR, Marx RE, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE (1998). Platelet-Rich Plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *OOOOE*, **85**, 638-646.

Carlson NE, Roach RB Jr (2002). Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc*, **133**, 1383–1386.

Carmen MH, Donna FK, Heather LC, (2008). Colitz Modulation of matrix metalloproteinases by ultraviolet radiation in the canine cornea. *Veterinary Ophthalmology*, **11**, 135–144.

Cavanagh HD, Einaugler RB, Friedlaender MH et al (1990-1991). *Anatomy of the eye*. In: Weingeist TA, Anderson RE, Chew EY, Cibis GW, Ferris FL, Fishman GA, Kaplan HJ, Palmberg PF, Schmidt DW. (Eds), Fundamentals and principles of ophthalmology, basic and clinical science course. 15th ed. San Francisco, American academy of ophthalmology, p: 53-59.

- Chandler HL, Kusewitt DF, Colitz CMH (2008).** Modulation of Matrix Metalloproteinases by Ultraviolet Radiation in the Canine Cornea. *Vet Ophthalmol.*, **11**(3), 135-44.
- Chell PB, Hope-Ross MW, Shah P, McDonnell PJ (1996).** Long-term follow-up of a single continuous adjustable suture in penetrating keratoplasty. *Eye*, **10**, 133.
- Chen H, Wang W, Xie H, Xu X, Wu J, Jiang Z, Zhang M, Zhou L, Zheng S (2009).** A pathogenic role of IL- 17 at the early stage of corneal allograft rejection. *Transpl Immunol.*, **21**, 155–161.
- Chen L, Liang Q, Lin J, Mohan RR, Wilson SE, (1999).** Expression of HGF, KGF, EGF, and receptor messenger in corneal epithelial cells after wounding. *Exp Eye Res.*, **68**, 377-97.
- Chen X, Zhao S, Tang X, Ge H, Liu P (2011).** Neutralization of mouse interleukin-17 bioactivity inhibits corneal allograft rejection. *Mol Vis.*, **17**, 2148-56.
- Chen YM, Hu FR, Huang JY, Shen EP, Tsai TY, Chen, WL (2010).** The effect of topical autologous serum on graft re-epithelialization after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.*, **150**, 352-359.
- Choi J, Im SK, Jeong TS, Park YG, Yoon KC, You IC (2007).** Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*, **114**, 1637-42.
- Christmas R (1991).** Manegement of chemical burns of the canine cornea. *Can. Vet. J.*, **32**, 608-612
- Clinch TE, Thompson HW, Gardner BP (1993).** An adjustable double running suture technique for keratoplasty. *Am J Ophthalmol.*, **116**, 201.
- Clode AB, Davis J, Salmon JH, Michau TM, Gilger BC (2006).** Aqueous humor concentration of voriconazole after topical and oral administration in horses. *American Journal of Veterinary Research*, **67**, 296–301.
- Collins BK (1993).** *Diseases og globe: cornea and sclera*. In: Bojrab MJ (Eds). Diseases mechanism in small animal surgery. 2nd ed. Lea and Febiger, Philadelphia, p: 130-138.
- Crispin SM (1993).** *The pre-ocular tear film and conditions of the conjunctiva and cornea*. In: Paterson SM, Crispin SM (Eds). Manual of small animal ophthalmology. BSAVA, Kingsley House, p: 137-171.
- Cumhur M, Sancak B (1999)** Fonksiyonel Anatomi: Baş-Boyun ve İç Organlar. Metu Press. Ankara, p: 77-84.
- Cunnusamy K, Chen PW, Niederkorn JY (2010).** IL-17 Promotes Immune Privilege of Corneal Allografts. *J. Immunol.*, **185**, 4651–4658.

Cursiefen C, Chen L, Borges LP, Jackson D, Cao J, Radziejewski C, D'Amore PA, Dana MR, Wiegand SJ, Streilein JW (2004). VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J. Clin. Invest.*, **113**, 1040–1050.

Cursiefen C, Schaub F, Bachmann B (2016). Update: Deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) for keratoconus : When, how and why. *Ophthalmology*, **113**(3), 204-212.

Çetinkaya A (2014). *Derin anterior lameller keratoplasti sonuçlarımızın değerlendirilmesi.* Doktora Tezi, Sağlık bilimleri enstitüsü, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Türkiye.

Dalloul AH, Chmouzis E, Ngo K, Fung-Leung WP (1996). Adoptively transferred CD4+ lymphocytes from CD8 -/- mice are sufficient to mediate the rejection of MHC class II or class I disparate skin grafts. *J Immunol.*, **156**, 4114–4119.

Dhillon RS, Maloney MD, Schwarz EM (2012). Platelet-Rich Plasma Therapy - *Future Or Trend?* p: 1–10.

Diker KS (1998). *İmmunoloji.* Ankara: Medipress Matbaacılık, s: 229-235.

Doughty M (2002). *The cornea and conjunctival surfaces in relation to the tear film.* In: Korb RD, Craig J, Doughty M, Guillon JP, Smith G, Tomlinson A. (Eds), *The tear film: Structure, Function and Clinical Examination.* UK: Butterworth-Heinemann, p: 1-34.

Duo HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J (2013). Human Corneal Anatomy Redefined A Novel Pre-Descemet's Layer (Dua's Layer). *American Academy of Ophthalmology*, **120**(9), 1778-85.

Dursun N (2008). *Veteriner Anatomi III.7.* Baskı, Ankara: Medisan Yayınevi, s: 149-167

Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG (2010). *Textbook of Veterinary Anatomy.* 4th Edition, Missouri, Elsevier Inc., s: 332-340.

Eğrilmez S (2010). *Kan ürünü gözyaşı takviyeleri.* In: Yağcı A. (Eds). *Kuru Göz Hastalığı – Güncel Gelişmeler Işığında.* . Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, s:91-98.

Eğrilmez S (2013). Kan Ürünü Gözyaşı Takviyeleri. *MN Oftalmoloji*, **23**(1), 40-47

Eğrilmez S, Ekici M, Gözen O (2013). First serum treatment of ocular surface disease in written literature. *J Ocul Pharmacol Ther.*, **29**, 288-9.

Enomoto M, Li W, Ukegawa M, Hirai T, Sotome S, Wakabayashi Y, Shinomiya K, Okawa A (2012). Subcutaneous injections of platelet-rich plasma into skin flaps modulate proangiogenic gene expression and improve survival rates. *Plast Reconstr Surg.*, **129**(4), 858-66.

Eppley BL, Higgins JP, Woodell JE (2004). Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconst Sur.*, **114**, 1502-1508.

Eppley BL, Higgins JP, Woodell JE (2004). Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconst Sur.*, **114**, 1502-1508.

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

Ergin M (2011). Dede Korkut Kitabı-1. Türk Dil Kurumu Yayınları. 8. Baskı. Ankara, s: 151.

Espandar L, Carlson AN (2013). Lamellar keratoplasty: a literature review. *J Ophthalmol.*, **2013**, 1-8.

Fagerholm P, Chung JH (1989). Treatment of rabbit corneal alkali wounds with human epidermal growth factor. *Cornea.*, **8**, 122-128.

Fangmann J, Dalchau R, Fabre JW (1992). Rejection of Skin Allografts by Indirect Allorecognition of Donor Class I Major Histocompatibility Complex Peptides. *J Exp Med.*, **175**, 1521-1529.

Fece M (2004). Kornea yara iyileşmesini etkileyen faktörler. [<http://med.ege.edu.tr/opthal/todnet/korneayara.htm>] Erişim Tarihi: 21.05.2007

Ferreira FC, Filho JS, Gomez MCC, Granjeiro JM, Magini RS, Simoes CMO (2005). Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. *Clin Oral Implants Res.*, **16**, 456-460.

Filatov V, Alexandrakis G, Talamo JH, Steinert RF (1996). Comparison of suture-in and suture-out postkeratoplasty astigmatism with single running suture or combined running and interrupted sutures. *Am J Ophthalmol.*, **122**, 696.

Filatov V, Steinert RF, Talamo JH (1993). Postkeratoplasty astigmatism with single running suture or interrupted sutures. *Am J Ophthalmol.*, **115**, 715.

Fluck N, Witzke O, Morris PJ, Wood KJ (1999). Indirect allorecognition is involved in both acute and chronic allograft rejection. In Transplantation Proceedings, p: 842-843.

Forstot L, Kaufman HE (1977). Corneal transplantation. *Annu Rev Med.*, **28**, 21.

Foster Jb, Barry Lw (2013). *The Tear Film: Anatomy, Structure and Function* elsevier saunders London *Ocular Surface Disease*: In: Edward J, Holland MD, Mark J, Mannis MD, Barry LW. (Eds), Cornea, Conjunctiva and Tear Film, p: 17- 22.

Foulsham W, Coco G, Amouzegar A, Chauhan SK, Dana R (2018). When Clarity Is Crucial: Regulating Ocular Surface Immunity. *Trends Immunol.*, **39**, 288-301.

Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE (1984). Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.*, **27**, 459-61.

Frucht-Pery J (1995). Mersilene sutures for corneal surgery. *Ophthalmic Surg.*, **26**, 117.

Frueh BE, Feldman ST, Feldman RM (1992). Running nylon suture dissolution after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.*, **113**, 406.

Furcht LT, Maldonado BA (1995). Epidermal growth factor stimulates integrin-mediated cell migration of cultured human corneal epithelial cells on fibronectin and arginine-glycine-aspartic acid peptide. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **36**, 2120–2126.

Ganong WF (1995). Review of Medical Physiology 7th ed. A Simon&Schuster Company. USA, p: 133-53.

Geerling G, Harloff S, Hartwig D, Herminghaus P, Liu L, Wedel T (2005). An optimised protocol for the production of autologous serum eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **243**, 706-14.

Geerling G, Hartwig D, MacLennan S (2004). Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmology*, **88**, 1467-74.

Gelatt KN, Brooks DE (2011). *Surgery of the cornea and sclera*. In: Gelatt KN, Gelatt JP. (Eds), *Veterinary Ophthalmic Surgery*. 1th Edition, Gainesville, FL, USA: Elsevier Ltd., p: 191-236.

Gelatt KN, Gum GG, Ofri R (1991). *Physiology of The Eye*. In: Gelatt KN (Eds). *Veterinary Ophthalmology*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd., p: 151-216.

Gelatt KN, Plummer CE (2017). *Color Atlas of Veterinary Ophthalmology*. 2nd Edition, Gainesville, FL, USA: John Wiley & Sons, Inc., p: 111-142.

Gerritsen M, Niedbala M, Szczepanski A, Carley W (1993). Cytokine activation of human macro- and microvessel-derived endothelial cells. *Blood Cells*, **19**, 325–340

Ghannoum MA, Kuhn DM (2002). Voriconazole: better changes for patients with invasive mycoses. *European Journal of Medical Research*, **7**, 242–256.

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

Gilger BC., Whitley RD. (1991). *Surgery of the Cornea and Sclera*. In: *Veterinary Ophthalmology*. In: Gelatt KN. (Eds), UK, Oxford: Blackwell Publishing Ltd., p: 675-700.

Gionfriddo JR (1995). When red eyes are due to preocular tear film disease. *Veterinary Medicine*, p: 256-264.

Goble RR, Hardman Lea SJ, Falcon MG (1994). The use of the same size host and donor trephine in penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye*, **8**, 311.

Gökçe P, Sarıtaş Z, Tong S (2001). Köpeklerde deneysel penetran keratoplasti uygulamaları. *Ankara Üniv. Vet Fak. Derg.*, **48**, 67-73

Gökmen FG (2003). Sistematik Anatomi. Güven Kitabevi. İzmir, p: 794-892.

Grundon RA, Muhlnickel C, O'Reilly A (2010). Keratomycosis in a dog treated with topical 1% voriconazole solution. *Veterinary Ophthalmology*, **13**, 331-335.

Gum GG, Gelatt KN, Ofri R (1999). *Physiology of the eye*. In: Gelatt NK. (Eds), *Veterinary Ophthalmology*. 3th Edition. USA, Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, p: 151-216.

Hamrah P, Liu Y, Zhang Q, Dana MR (2003). Alterations in corneal stromal dendritic cell phenotype and distribution in inflammation. *Arch. Ophthalmol.*, **121**, 1132-1140.

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

Hassa O (1985). *Embriyoloji*. Ankara: Ogun Kardeşler Matbaacılık, s: 109-112.

Head WS, O'Day DM, Ray WA (1984). Influence of the corneal epithelium on the efficacy of topical antifungal agents. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **25**, 855-859.

Head WS, Ray WA, O'Day D (1984). Influence of the corneal epithelium on the efficacy of topical antifungal agents. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **25**, 855-859.

Hendrix DVH (1991). *Diseases and Surgery of the Canine Conjunctiva*. In: Gelatt KN. (Eds), *Veterinary Ophthalmology*., Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd., p: 619-634.

Hersh PS, Zagalbaum BM, Cremers SL (2012). *Ophthalmic Surgical Procedures (Oftalmolojide Cerrahi Uygulamalar)*. Çev: Gürelık G., Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Lti. Şti., s: 89-96.

Higuchi A, Ueno R, Shimmura S (2007). Albumin rescues ocular epithelial cells from cell death in dry eye. *Curr Eye Res.*, **32**, 83-88.

Hope-Ross MW, McDonnell PJ, Corridan PG (1993). The management of post-keratoplasty astigmatism by post-operative adjustment of a single continuous suture. *Eye*, **7**, 625.

Hovding G (1994). Suture adjustment in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, **72**, 246.

Howard J, Kuhnert P, Rampazzo A (2009). Hormoglyphiella aspergillata keratomycosis in a dog. *Veterinary Ophthalmology*, **12**, 43–47.

Huq S, Liu Y, Benichou G, Dana MR (2004). Relevance of the Direct Pathway of Sensitization in Corneal Transplantation Is Dictated by the Graft Bed Microenvironment. *J. Immunol.*, **173**, 4464–4469.

Hurst SF, Iqbal NJ, Lindsley MD (2001). Rapid identification of dimorphic and yeast-like fungal pathogens using specific DNA probes. *Journal of Clinical Microbiology*, **39**, 3505–3511.

Iguchi I, Imanishi J, Kamiyama K, Kinoshita S, Kita M, Sotozono C (2000). Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Prog Retin Eye Res.*, **19**, 113–129.

Iwata M, Kiritoshi A, Roat MI, Yagihashi A, Thoft RA (1992). Regulation of HLA class II antigen expression on cultured corneal epithelium by interferon-gamma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **33**, 2714–2721.

Iwata S (1973). Chemical composition of the aqueous phase. *Int Ophthalmol Clin.*, **13**, 29–46.

Jang JY, Oh HJ, Li Z, Park SH, Yoon KC (2012). Effects of umbilical cord serum eye drops in a mouse model of ocular chemical burn. *Curr Eye Res.*, **37**, 1084–90.

Kalpravidh M, Tuntivanich P, Vongsakul S, Sirivaidyapong S (2009). Canine amniotic membrane transplantation for corneal reconstruction. *Veterinary Research Communications*, **33(8)**, 1003–1012.

Kamble N, Sharma N, Maharana PK, Bandivadekar P, Nagpal R, Agarwal T, Velpandian T (2017). Evaluation of the role of umbilical cord serum and autologous serum therapy in reepithelialization after keratoplasty: a randomized controlled clinical trial. *Eye & Contact Lens*, **43**, 324–329.

Kato T, Nakayasu K, Kanai A (2000). Corneal Wound Healing: Immunohistological Features of Extracellular Matrix Following Penetrating Keratoplasty in Rabbits. *Jpn J Ophthalmol.*, **44**, 334–341.

Katzin HM, Kuo PK (1948). *Amer. J. Ophthalmol.*, 31 (1948),

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

Kim EC, Choi JS, Joo CK (2009). A comparison of vitamin a and cyclosporine 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol*, **147**, 206–213.

Kinoshita S, Kinoshita Y, Manabe R, Mano T, Motokura M, Ohashi Y, Oshiden K, Watanabe H, Yanaihara C (1989). Presence of epidermal growth factor in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **30**, 1879–1882.

- Kinoshita S, Manabe R, Nagae Y, Ohashi Y, Taniguchi E, Watanabe H (1991).** The effect of recombinant epidermal growth factor in corneal angiogenesis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.*, **95**, 52–58.
- Kinoshita S, Manabe R, Nezu E, Ohashi Y (1992).** Recombinant human epidermal growth factor and corneal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol.*, **36**, 401–406.
- Kinoshita S, Nakamura Y, Sotozono C (2001).** The epidermal growth factor receptor (EGFR): role in corneal wound healing and homeostasis. *Exp Eye Res.*, **72**, 511–517.
- Klenkler B, Sheardown H (2004).** Growth factors in the anterior segment: Role in tissue maintenance, wound healing and ocular pathology. *Exp Eye Res.*, **79**, 677–688.
- Klepeis VE, Nugent MA, Song QH, Trinkaus-Randall V (2002).** TGF- β 1 regulates TGF- β 1 and FGF-2 mRNA expression during fibroblast wound healing. *Mol Pathol.*, **55**, 164–176.
- Kojima T, Ishida R, Dogru M (2005).** The effect of autologous serum eye drops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol.*, **139**, 242.
- Krstic RV (1991).** Human Microscopic Anatomy. An Atlas for Students of Medicine and Biology. Springer. Newyork, p: 508-542.
- Kruse FE, Tseng SC (1993).** Serum differentially modulates the clonal growth and differentiation of cultured limbal and corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **34**, 2976–89.
- Kruse FE, Tseng SCG (1976).** Growth factors modulate clonal growth and differentiation of cultured rabbit limbal and corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **34**, 1963–1976.
- Kupp LI, Sanchez AR, Sheridan PJ, (2003).** Is Platelet-rich Plasma the Perfect Enhancement Factor? A Current Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **18**, 93–103.
- Kurz GH, D’Amico RA (1968).** Histopathology of corneal graft failures. *American Journal of Ophthalmology*, **66**, 184–199.
- Labelle P (2017).** *The Eye*. In: Zachary JF. (Eds), Pathologic Basis of Veterinary Disease. Elsevier, St. Louis, Missouri, p: 1265–1318.
- Lambiase A, Manni L, Rama P, et al. (2003).** Clinical application of nerve growth factor on human corneal ulcer. *Archives Italiennes de Biologie*, **141**, 141–148.
- Ledbetter EC, Gilger BC (2013).** *Diseases and surgery of the canine cornea and sclera*. In: Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ. (Eds), Veterinary Ophthalmology. John Wiley & Sons, p: 976- 1049.

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: 976-1050.

Ledbetter EC, Gilger BC (2014). *Canine cornea: diseases and Surgery*. In: Gelatt KN. (Eds). *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. 3th Edition, Gainesville, FL, USA: John Wiley & Sons Inc., s: 216-247.

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

Ledbetter EC, Patten VH, Scarlett JM, Vermeylen FM (2007). In vitro susceptibility patterns of fungi associated with keratomycosis in horses of the northeastern United States: 68 cases (1987–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **231**, 1086–1091.

Lee RS, Grusby MJ, Glimcher LH, Winn HJ, Auchincloss H (1994). Indirect recognition by helper cells can induce donor-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo. *J Exp Med.*, **179**, 865–872.

Lee RS, Grusby MJ, Laufer TM, Colvin R, Glimcher LH, Auchincloss H (1997). CD8+ effector cells responding to residual class I antigens, with help from CD4+ cells stimulated indirectly, cause rejection of “major histocompatibility complex-deficient” skin grafts. *Transplantation*, **63**, 1123–1133.

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

Lertrit P, Liammongkolkul S, Phasukkijwatana N, Prabhasawat P (2011). Stability of epitheliotropic factors in autologous serum eye drops from chronic Stevens-Johnson syndrome dry eye compared to non-autoimmune dry eye. *Curr Eye Res.*, **36**, 775-81.

Liang L, Li W, Ling S (2009). Amniotic membrane extraction solution for ocular chemical burns. *Clin Exp Ophthalmol.*, **37(9)**, 855-863.

Liang L, Li W, Ling S (2009). Amniotic membrane extraction solution for ocular chemical burns. *Clin Exp Ophthalmol.*, **37(9)**, 855-863.

Liem RSB, Raghoobar GM, Ruben JL, Schortinghuis J, Van Der Wal JE, Vissink A (2005). Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin Oral Implants Res.*, **16**, 349-356.

Lin DTC, Wilson SE, Reidy JJ (1990). An adjustable single running suture technique to reduce postkeratoplasty astigmatism. A preliminary report. *Ophthalmology*, **97**, 934.

Liu EY, Raizman MB, Rosner B, Ihley TM, Liu EY, Raizman MB, Rosner B, Ihley TM (2016). Effects of blood transfusion and cyclosporin on rabbit corneal graft survival. *Curr Eye Res.*, **8(5)**, 523-31.

Liu Z, Sun YK, Xi YP, Harris P, Suci-Foca N (1992). T Cell Recognition of Self-Human I-Istocompatibility Leukocyte Antigens (HLA)-DR Peptides in Context of Syngeneic HLA-DR Molecules. *J. Exp. Med.*, **175**, 1663–1668.

Maggs DJ (2002). *Conjunctiva*. In: Slatter D (Eds). Textbook of Small Animal Surgery. W.B. Saunders Company, p.: 1341-1348.

Maggs DJ (2008). *Cornea and sclera*. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. (Eds), Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 4th Edition. USA, Philadelphia: Saunders Elsevier, p: 175-202.

Maggs DJ, Miller PE, Ofri R (2007). Slatter's Fundamentals Of Veterinary Ophthalmology, 4th Edition, p: 1- 202

Malkoç İ (2006). Göz Küresinin Tabakaları: Anatomik ve Histolojik Bir Derleme. *EAJM.*, **38**, 124- 129.

Mannis MJ, Krachmer JH (1981). Keratoplasty: a historical perspective. *Surv Ophthalmol.*, **25**, 333.

Maruyama K, Massaki I, Cursiefen C, Jackson DG, Keino H, Tomita M, Van Rooijen N, Takenaka H, D'Amore PA, Stein-Streilein J, Losordo DW, Streilein JW (2005). Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD11b-positive macrophages. *J. Clin. Invest.*, **115**, 2363–2372.

McCulley JP, Shine W (1997). A compositional based model for the tear film lipid layer, *the Trans Am Ophthalmol Soc.*, **95**, 79–88.

McCulley JP, Shine WE (2003). Meibomian gland function and the tear lipid layer. *Ocul Surf.*, **1**, 97-106.

McGill J (1985). The tear film in health and disease. In: Easty DL, Smolin G, eds. External Eye Disease. 1st ed. UK: Butterworths, p. 106-128.

McNeill JI, Goldman KN, Kaufman HE (1977). Combined scleral ring and blepharostat. *Am J Ophthalmol.*, **83**, 592.

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

McNeill JI, Wessels IF (1989). Adjustment of single continuous suture to control astigmatism after penetrating keratoplasty. *Refract Corneal Surg.*, **5**, 216.

Meek B, Speijer D, DeJong PT (2003). The ocular humoral immuneresponse in health and disease. *Prog Retin Eye Res.*, **22**, 391–415.

Melles GR, Lander F, Nicuwendaal C. Sutureless (2002). Posterior lamellar keratoplasty: a case report of a modified technique. *Cornea*, **21**, 7-325.

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

Miller PE (2008) *Structure and fonction of the eye*. In: Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. (Eds), *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4th Edition. USA, Philadelphia: Saunders Elsevier, p: 1-19.

Murphy CJ, Pollock RVH, Samuelson DA (2013). *The Eye*, In: Evans HE, Lahunta A. (Eds), *Miller's Anatomy of the Dog*, 4th Edition, Missouri, Elsevier Saunders, p: 746-785.

Murphy SP, Porrett PM, Turka LA (2011). Innate immunity in transplant tolerance and rejection. *Immunol Rev.*, **241**, 39–48.

Murta JN, Amaro L, Tavares C, Mira JB (1994). Astigmatism after penetrating keratoplasty. Role of the suture technique. *Doc Ophthalmol.*, **87**, 331.

Nagyova B, Tiffany JM (1999). Components responsible for the surface tension of human tears. *Curr Eye Res.*, **19**, 4–11.

Nasisse MP, Glover TL, Moore CP (1998). Detection of feline herpesvirus 1 DNA in corneas of cats with eosinophilic keratitis or corneal sequestration. *American Journal of Veterinary Research*, **59**, 856–858.

Ness PM, King KE, Yamada C (2008). Autologous serum eyedrops: literature review and implications for transfusion medicine specialists. *Transfusion*, **48**, 1245-55.

Niederkorn JY (2007). Immune mechanisms of corneal allograft rejection. *Curr. Eye Res.*, **32**, 1005–1016.

Niederkorn JY, Stevens C, Mellon J, Mayhew E (2006). Differential roles of CD8+ and CD8- T lymphocytes in corneal allograft rejection in “high-risk” hosts. *Am. J. Transplant.*, **6**, 705–713.

Nischal KK (2003). Pediatric keratoplasty (PEDIATRIC SURGERY). *Techniques in ophthalmology*. **1**, 119-125.

Nishi M, Herbort XCP, Matsubara M, Morishita Y, Nishimura M, Nieda M, Mori S, Mochizuki M (1993). Effects of the immunosuppressant fk506 on a penetrating keratoplasty rejection model in the rat. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **34**, 2477-86.

Nishida T (2012). The role of fibronectin in corneal wound healing explored by a physician-scientist. *Jpn J Ophthalmol.*, **56**, 417-31.

O'Day DM, Johns KJ (1988). Pharmacologic management of keratomycoses. *Survey of Ophthalmology*, **33**, 178–188.

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

Ott SM (2010). *The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease.* In: Olgaard K, Salusky IS, Silver J. (Eds), *New Aspects of Normal Bone Biology*. 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 15-29.

Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y (2008). The Biological Functions of T Helper 17 Cell Effector Cytokines in Inflammation. *Immunity*, **28**, 454–467.

Paker Ş (1993). Histoloji. Uludağ Üniversitesi Basımevi. Bursa, p: 471-98.

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

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

Perruccio C, Peiffer RL, Pizzirani S (1997). *Diagnostics.* In: Peiffer RL, Simon MPJ. (Eds), *Small Animal Ophthalmology: A Problem- oriented Approach*. 2nd ed. W.B. Saunders Company, London, p: 13-25.

Ple-Plakon PA, Shtein RM (2014). Trends in corneal transplantation: indications and techniques. *Curr Opin Ophthalmol.*, **25**, 300–5.

Price FW (2005). Corneal transplantation as a refractive surgical procedure. *J Refract Surg.*, **21**, 216-217, 59-60.

Price FW Jr, Whitson WE, Johns S, Gonzales JS (1996). Risk factors for corneal graft failure. *J Refract Surg.*, **12**, 134.

Qazi Y, Hamrah P (2013). Corneal Allograft Rejection: Immunopathogenesis to Therapeutics. *J Clin Cell Immunol.*, **9**, 1-21.

Quinto GG, Campos M, Behrens A (2008). Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol.*, **71**, 47–54.

Roberts AB (2002). The ever-increasing complexity of TGF- β signaling. *Cytokine Growth Factor Rev.*, **13**, 3–5.

Rolando M, Zierhut M (2001). The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol*, **45**, 203-10.

Ross MH, Pawlina W (2006). *Histology A Text and Atlas. With correlated cell and molecular biology* 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, p: 417-844.

Rubin JS, Osada H, Finch PW, Taylor WG, Rudikoff S, Aaronson SA (1989). Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **86(3)**, 802-6.

Samuelson DA (1991). *Ophthalmic Anatomy*. In: Gelatt KN. (Eds), *Veterinary Ophthalmology* Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd., p: 45-150.

Samuelson DA (2013). *Ophthalmic anatomy*. In: Gelatt KN. (Eds), *Veterinary Ophthalmology*. 5th Edition, Gainesville, FL, USA: John Wiley & Sons, Inc., p: 39-171.

Semeraro F, Forbice E, Braga O, Bova A, Di Salvatore A, Azzolini C (2014). Evaluation of the efficacy of 50% autologous serum eye drops in different ocular surface pathologies. *Biomed Res Int.*, **2014**, 826-970.

Seo SK, Gebhardt BM, Lim HY, Kang SW, Higaki S, Varnell ED, Hill JM, Kaufman HE, Kwon E (2001). Murine keratocytes function as antigen-presenting cells. *Eur J Immunol.*, **31**, 3318–3328.

Serdarevic ON, Renard GJ, Pouliquen Y (1994). Randomized clinical trial comparing astigmatism and visual rehabilitation after penetrating keratoplasty with and without intraoperative suture adjustment. *Ophthalmology*, **101**, 990-999.

Sharma A (1993). Energetics of corneal epithelial cell-ocular mucus–tear film interactions: Some surface-chemical pathways of corneal defense. *Biophys Chem.*, **47**, 87– 99.

Sharma N, Goel M, Velpandian T, Titiyal JS, Tandon R, Vajpayee RB (2011). Evaluation of umbilical cord serum therapy in acute ocular chemical burns. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **52(2)**, 1087-1092.

Sharma N, Lathi SS, Sehra SV (2015). Comparison of umbilical cord serum and amniotic membrane transplantation in acute ocular chemical burns. *Br J Ophthalmol.*, **99(5)**, 669-673.

Sharma N, Singh D, Maharana PK (2016). Comparison of amniotic membrane transplantation and umbilical cord serum in acute ocular chemical burns: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol.*, **168**, 63-157.

Simon AL, Pavan-Langston D (1996). Long-term oral acyclovir therapy. Effect on recurrent infectious herpes simplex keratitis in patients with and without grafts. *Ophthalmology*, **103**, 1399.

Slatter D (1990). *Conjunctiva*. In: Slatter D. (Eds), *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*, W.B. Saunders Company, p.: 205-225.

Slatter D (1990). *Cornea and Sclera*. In: Slatter D. (Eds), *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*, W.B. Saunders Company, p.: 257-303.

Slatter D (1990). *Structure and Function of The Eye*. In: Slatter D (Eds). *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*, W.B. Saunders Company, p.:

Slatter D, Dietrich U (2002). *Cornea and Sclera*. In: Slatter D. (Eds), *Textbook of Small Animal Surgery*, W.B. Saunders Company, p.: 1368-1396.

Snell RS (1986). *Clinical Anatomy for Medical Students*. 3th ed. Little Brown and Company. Boston, p: 809-75.

Spadea L, Bianco G, Mastrofini MC, Balestrazzi E (1996). Penetrating keratoplasty with donor and recipient corneas of the same diameter. *Ophthalmic Surg Lasers*, **27**, 425.

Stiles J, McDermott M, Bigsby D, Willis M, Martin C, Roberts W, Grene C (1997). Use of nested polymerase chain reaction to identify feline herpes virus in ocular tissue from clinically normal cats and cats with corneal sequestra or conjunctivitis. *Am J Vet Rec.*, **58**, 338-342.

Suciu-Foca N, Harris PE, Cortesini R (1998). Intramolecular and intermolecular spreading during the course of organ allograft rejection. *Immunol Rev.*, **164**, 241–246.

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

Sutphin JE, Chodosh J, Dana MR, et al. (2003-2004). *Clinical approach to corneal transplantation*. In: Sutphin JE, Chodosh J, Dana MR, Fowler WC, Reidy JJ, Weiss JS, Turgeon PW (Eds). *External disease and cornea, basic and clinical science course*. Section 8. San Francisco: American academy of ophthalmology, p: 425-445.

Şaroğlu M (1999). *Tavşanlarda deneysel oluşturulan kornea alkali yanıklarının sağaltımında bazı antikollajenazik ilaçların karşılaştırılması üzerine araştırmalar*. Doktora Tezi, Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

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

Tambini K (2001). Platelet Rich Plasma. UIC Dept OMFS Grand Rounds Veterinary Ophthalmology, W.B. Saunders Company, p.: 1-17.

Tanyolaç A. (1999). *Özel Histoloji*,1. Baskı, Ankara., Yorum Basın Yayın Sanayi Şirketi., s: 186.190.

Tasman W, Jaeger EA (2002). *Duane's Clinical Ophtalmology*. Gross Anatomy Vol 2. Chapter 4. Cornea and Sklera. Philadelphia. 2002 CD-ROM Edition Lippincott William and Wilkins. Folio co.

Taşbaş M (1996). *Veteriner Aesthesiologia*,2. Baskı, Ankara., Tamer Yayınları., s:11-50.

Tekelioğlu M (2002). Özel Histoloji: İnce Yapı ve Gelişme. Antıp A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları. Ankara, p: 263-76.

Terry MA (2000). The evaluation of lamellar grafting technique over twenty-five years. *Cornea*, **19**, 611-616.

Toprak M, Akın SM (1998). Anatomi Ders Kitabı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İstanbul, p: 608-40

Tözüm TF, Demiralp B (2003). Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc*, **69**, 664-667.

Trimarchi F, Poppi E, Klersy C (2002). Deep lamellar keratoplasty. *J Fr Ophtalmol.*, **25(7)**, 718-721.

Tsubota K, Goto E, Fujita H (1999). Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol.*, **83**, 390-5.

Tsubota K, Higuchi A (2000). Serum application for the treatment of ocular surface disorders. *International Ophthalmology Clinics*, **40(4)**, 113-122.

Vajpayee RB, Mukerji N, Tandon R, Sharma N, Pandey RM, Biswas NR, Malhotra N, Melki SA (2003). Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent corneal epithelial defects. *Br J Ophthalmol.* **87**, 1312-6.

Valujskikh A, Matesic D, Gilliam A, Anthony D, Haqqi TM, Heeger PS (1998). T cells reactive to a single immunodominant self-restricted allopeptide induce skin graft rejection in mice. *J Clin Invest.*, **101**, 1398-1407.

Van RG, Cornell M, Waring GO (1985). Postoperative astigmatism after central vs eccentric penetrating keratoplasties. *Am J Ophthalmol.*, **99**, 317.

Vella JP, Vos L, Carpenter CB, Sayegh MH (1997). Role of indirect allorecognition in experimental late acute rejection. *In Transplantation*, **64(12)**, 1823-1828.

Völcker HE, Kruse FE, You L (2000). Neurotrophic factors in the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **41**, 692-702.

Wagoner MD (1997). Chemical Injuries of the Eye: Current Concepts in Pathophysiology and Therapy. *Survey of Ophthalmology.*, **41 (4)**: 275-313.

Weisenthal RW, Daly MK, Feder RS, Orlin SE, Tu EY, VanMeter WS, Verdier DD, DeFreitas Denise (2011). *External diseases and cornea (Yüzey hastalıkları ve kornea)*. Çev: O'Dwyer PA, Cilt 8, 1. Baskı, Güneş Tıp Kitapevi, İstanbul, s: 3-9.

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

Wilhelmus KR, Stulting RD, Sugar J, Khan MM (1995). Primary corneal graft failure. A national reporting system. *Medical Advisory Board of the Eye Bank Association of America Arch Ophthalmol.*, **113**, 1497.

Williams DL (1999). Histological and immunohistochemical evaluation of canine chronic superficial keratitis. *Research in Veterinary Science*, **67**, 189–193.

Wilkie DA, Whittaker C (1997). Surgery of the Cornea. *The Veterinary Clinic of North America Small Animal Practice: Surgical Management of Ocular Disease.*, **27**(5), 1067-1107.

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

Williams DL (2005). Major histocompatibility class II expression in the normal canine cornea and in canine chronic superficial keratitis. *Veterinary Ophthalmology*, **8**, 395–400.

Williams KA, Coster DJ (1985). Penetrating corneal transplantation in the inbred rat: A new model. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **26**, 23–30.

Wilson SE, Kaufman HE (1990). Graft failure after penetrating keratoplasty. *Surv Ophthalmol.*, **34**, 325.

Wilson SE, Liu JJ, Mohan RR (1999). Stromal-epithelial interactions in the cornea. *Prog Retin Eye Res.*, **18**(3), 293-309.

Yamada J, Ksander B, Streilein J (2001). Cytotoxic T cells play no essential role in acute rejection of orthotopic corneal allografts in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **42**, 386–392.

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

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Harun ÇINAR
Doğum Yeri ve Yılı : Isparta/Senirkent, 1989
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
Uyruğu : T.C.
Telefon Numarası : 553 726 56 70
Elektronik Posta : hcinar@mehmetakif.edu.tr
İletişim Adresi : Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Burdur.



Eğitim Durumu (Kurum ve Yılı):

Lisans: Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, 2008-2013.

Yüksek Lisans: Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, 2013-2015.

Doktora: Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Anabilim Dalı, 2015-.

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, 2014-.... (Araştırma Görevlisi)