

**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ ADI**

**RATLARDA GEÇİRİLMİŞ AĞIZ MUKOZASI DEFEKTİNİN KORNEA EPİTEL  
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. HALİL İBRAHİM YENER**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. ADNAN ÇİNAL**

**VAN 2007**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	2
ÖZET.....	3
SUMMARY.....	4
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	6
GÖZÜN ANATOMİSİ.....	6
KORNEA TRAVMADASINDA YARA İYİLEŞMESİ.....	14
KORNEA YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	23
GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	46
SONUÇ.....	49
KAYNAKLAR.....	50
ÖZGEÇMİŞ.....	57

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca mükemmel disiplin anlayışı ve titizliğinin yanında geniş hoşgörüsü ile bilgi ve becerimin sürekli gelişmesini sağlayan Prof. Dr. Ahmet DEMİROK'a;

Tez hocam olarak tezimin hazırlanmasında büyük emek ve katkıları bulunan, çalışkanlığı ve becerikliliği ile bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük katkıları olan Doç. Dr. Adnan Çinal'a

Eğitim sürem boyunca sürekli olarak bilgi, tecrübe ve becerilerinden yararlanmama sonsuz hoşgörüsü ile izin veren, ufkumuzu açan Doç. Dr. Tekin YAŞAR'a

Yrd. Doç. Dr. Adil KILIÇ'a

Eğitim hayatım süresince benden maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili anne ve babama

Her zaman özveri ile beni destekleyen sevgili eşime

Eğitimimin her anını birlikte yaşadığım arkadaşlarım, Op.Dr. Baran İlhan, Op.Dr. Arzu DURMUŞ, Op.Dr. Atilla YAZICIOĞLU, Op.Dr. Muammer ÖZÇİMEN, Op.Dr. Burhan KAYATÜRK, Op.Dr. Ali KURT, Op.Dr. Kemal TÜRKYILMAZ, Dr. Fatih KARADAĞ, Dr. Aydın YILDIZ, Dr. Çağatay ÇAĞLAR, Dr. Adem GÜL, Dr. Serek TEKİN, Dr. Muhammet BATUR, Dr. Abdulkadir SULHAN ve Dr. M. Nafiz KARPUZOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

*Dr. Halil İbrahim YENER*

## ÖZET

Bu çalışmada kornea iyileşme hızının vücudun bir başka yerinde oluşturulan epitel erozyonu ile artırılıp artırılamayacağı araştırılmıştır.

Çalışmamızda, kontrol gurubu olarak seçilen 7 ratın korneasında 3 mm lik defektler oluşturuldu. Eş zamanlı olarak çalışma gurubu olarak seçilen 7 ratın önce ağız mukozasında 3 mm lik mukoza defekti meydana getirildi. Çalışma gurubundaki ratların kornealarında 1 hafta sonra 3 mm lik epitel defektleri oluşturuldu. Kontrol ve çalışma gurubundaki ratların korneasındaki lezyonların iyileşmesi takip için belli aralıklarla fotoğraflandı. Lezyon sınırlarının net izlenebilmesi için %5 lik florosein damla kullanıldı.

Takipler sonucunda çalışma gurubundaki lezyonlarda 13-22. saatlerde daha hızlı bir iyileşme izlendi. Bu hızlı iyileşme farkı guruplardaki denek azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

## **SUMMARY**

The aim of this study is to investigate whether the corneal epithelial wound healing rate is increased by epithelial erosion performed elsewhere on the body.

In this report, 3 mm-sized defects were performed on the cornea epithelium of 7 rats which were named as the control group. Simultaneously, the defects of the same size were made on the buccal mucosa of the 7 rats in the study group. One week later, 3 mm-sized defects were performed on the cornea epithelium of 7 rats in the study group. To follow up the healing course, photos were taken at certain intervals in the both groups. The lesions were evaluated following 5 % fluorescein drop instillation.

In conclusion, rapid healing of the lesions was observed between 13<sup>th</sup> and 22<sup>nd</sup> hours in the study group. The difference of rapid healing was not statistically significant as the number of the test subjects in the groups was not sufficient.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kornea avasküler, saydam, optik özelliği olan ve ışığın retinaya yönlendirilmesini sağlayan bir dokudur. Retina üzerinde keskin bir hayalin oluşmasının ilk şartı saydam ve kırıcılık gücü uygun bir kornea varlığıdır. Kırıcılık gücü anormal olan kornealara değişik tekniklerle müdahale edilmekte ve kırıcılık gücü uygun hale getirilmeye çalışılmaktadır. En revaçta olan teknik Excimer lazer ile yapılan müdahalelerdir. Refraktif cerrahinin gündemine sırasıyla giren PRK, LASİK ve LASEK cerrahilerinde yara iyileşmesi aynı akış şemasını izlemeleri açısından birbirine benzer ancak oluşan reaksiyonun yeri ve şiddeti açısından farklılık gösterirler. Bu tür cerrahilerden sonra yara iyileşme süreci kişiden kişiye değişmektedir. Bu süre içinde ağrı en sık şikayettir. Yara iyileşmesinin hızlanması ağrı duyulan bu süreyi kısaltacaktır. Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada önce bir gözde oluşturulan korneal erozyonun iyileşme süresine bakılmış. Bir hafta sonra diğer gözde epitel erozyonu oluşturulmuş ve iyileşme hızına bakılmış. İkinci gözde yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu görülmüştür (1). Bu bilgilerin işaret ettiği gibi yara iyileşmesinde sistemik bir etkenin olduğu görülmektedir. Buna dayanarak “refraktif cerrahi yapmadan bir hafta önce hastaların az ağrılı ve kolayca iyileşen bir bölgesine bir yara oluşturulsa korneal iyileşme hızlanabilir mi” diye düşünülebilir.

Biz bu çalışmamızda ağız mukozasına mukoza defekti oluşturulan ve bir hafta sonra korneal epitel defekti meydana getirilen ratlarda epitel iyileşme hızını inceledik.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.GÖZÜN ANATOMİSİ**

#### **2.1.1. GÖZ KÜRESİ**

Göz küresi orbitanın geniş olan ön kısmında yer alır ve orbitanın yaklaşık 1/3'nü kaplar. Gözün sadece ön yüzü dış ortamla temastadır ve şekli küreseldir. Ön-arka çap doğumda 16–17 mm. kadardır, pubertede hemen hemen en büyük boyutlara ulaşır. Bu çap erişkinde 21–26 mm (ortalama 24 mm) arasındadır. Göz küresinin hacmi yaklaşık 7 ml, ağırlığı ise 7–9 gr. kadardır (2).

#### **2.1.1.1. GÖZ KÜRESİNİN TABAKALARI**

##### **2.1.1.1.1. FİBRÖZ TABAKA**

En dışta bulunan bu tabaka, göz küresi için koruyucu bir kılıf oluşturur. Göz küresinin şekil ve büyüklüğünü teşkil eder. Opak beyaz renkte olan 5/6 arka kısmı sklera, saydam ve dış ortamla temasta olan 1/6 ön kısmı kornea olarak tanımlanır (3).

##### **2.1.1.1.1.1. Sklera**

Dışta tenon kapsülü, içte koroid ve siliyer cisimle komşuluk yapar. Öndeki büyük açıklığına kornea yerleşmiştir. Sklera göz küresinin damar ve sinirleri tarafından yer yer delinmektedir. Sklera optik diskte kalbur şeklinde bir yapıya (lamina cribrosa) sahip olup, kalınlığı arka kutupta 1mm kadardır. Kalınlığının en az olduğu yer rektus kaslarının skleraya yapışma hizalarının biraz gerisi olup yaklaşık 0,3 mm kadardır. Sklera dıştan içe doğru üç katmandan oluşur; episklera (lamina episkleralis), stroma ve lamina fusca. Episklera vasküler bir bağ dokudan oluşur. Kornea ile karşılaştırıldığında skleral liflerde daha fazla çifte kırılma vardır, sabit bir boşluk yoktur ve lif çapında daha fazla değişkenlik vardır. Tüm bu anatomik özellikler skleraya kesif bir görünüm kazandırır. Lamina fuscada melanositler çoğunluktadır. Sinirler ise özellikle episklerada çoğunluktadır (3,4).

### 2.1.1.1.2. Kornea

Kornea, saydam ve esnek yapısı olan damarsız dokudur. Elips şeklinde olup, yatayda yaklaşık 12,5 mm ve dikeyde 11,5 mm çapındadır. Ortalama kalınlığı merkezde yaklaşık 500–550 mikron olup, bu kalınlık periferde doğru 700–900 mikron arasında değişmektedir. Korneanın göz içi yapılarını koruma, hava ve gözyaşı tabakası sayesinde gözün en önemli kırıcılık yüzeyini oluşturma görevleri vardır. Kornea ön yüzünün kırma gücü 48 diyoptri, arka yüzeyinin kırma gücü – 5,8 diyoptridir. Korneanın asıl beslenmesi aköz ve gözyaşı sayesinde gerçekleşir. Limbal damarlar ise korneanın periferik beslenmesinde yardımcı olmaktadır. Kornea, epitel (30–50 mikron), bowman zarı (10–14 mikron), stroma (400–700mikron), descement membranı (3–12 mikron) ve endotel (4–6 mikron ) olmak üzere beş tabakadan oluşmuştur.

#### *Kornea Epiteli:*

Kornea epiteli, yüzeyinde gözyaşı tabakasının dağıldığı düzgün ve saydam bir optik tabakadır. Bunun yanı sıra yabancı cisim ve mikroorganizmalara karşı su, elektrolit ve ilaçların difüzyonuna karşı bariyer oluşturma gibi fonksiyonları vardır. Yassı epitelten oluşan kornea epiteli, vücudun diğer bölümlerinde bulunan yassı epitelin aksine daha düzenli bir organizasyona sahiptir. Kornea epitelinin tamamen yenilenmesi 1 haftada gerçekleşir.

Üç tip epitel hücresi içerir:

1. Bazal kolumnar hücreler: Tek tabakadan oluşan bu hücreler epitel bazal membranına hemidesmozomlarla yapışırlar.
2. Kanat hücreler: 2–3 sıradan oluşan bu hücrelerin ince kanat benzeri uzantıları vardır.
3. Yüzeyel hücreler: 2–3 sıra uzun ve ince poligonal hücrelerden oluşur. Üst sıradaki hücrelerin yüzey alanı mikropilika ve mikrovilluslarla artmıştır, bu da müsinin yapışmasını artırır. Kornea yüzeyini kaplayan gözyaşı tabakası, lipid, aköz ve müsinde oluşmaktadır. Bu tabaka stromaya göre hipertonic olduğu için stromadan su uzaklaştırılmasında etkili olur.

Özellikle bozulmuş endotel pompası varlığında bu daha da ön plana çıkmaktadır. Gün boyunca gözyaşını buharlaşması osmolaritesini artırarak stromadan su uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Gece ise tam tersi olmaktadır. Hipertonik ajanların kornea ödeminde kullanılması bu temele dayanmaktadır. Atmosferik oksijen gözyaşı içerisinde çözünerek epitel aracılığıyla tüm korneaya yayılmaktadır.

*Bowman Tabakası:* Bowman, epitel ile stroma arasında bulunan, hücreli içeriği ve çoğalma yeteneği olmayan bir tabakadır.

*Stroma:* Korneanın Bowman ve Descemet membranı arasında kalan tabakasıdır. Destek dokusu olan stroma, içerdiği kollajen lifleri aracılığıyla korneanın korunması, mimarisinin muhafaza edilmesi ve saydamlığının sağlanması görevlerini üstlenmiştir. Stroma, korneanın iskeletini oluşturan en önemli tabakadır. Limbustan limbusa uzanan ve birbirine dik açı ile yerleşmiş, 200–250 adet tip 1 kollajen lameli içermektedir. Glikozaminoglikanlar ise kollajen lamellerinin düzgün bir tabaka oluşturmasına katkıda bulunarak kornea saydamlığını sağlarlar. Ayrıca stroma korneanın %78 su içeriğini temin etmektedir.

*Descemet membranı:* Endotelin bazal membranıdır. Descemet membranı stromadan kolaylıkla ayrılabilir ve travma sonrasında rejenere olabilir. Su ve diğer küçük moleküllerin geçişine müsaade ettiği halde lökositlerin ve kan damarlarının stromaya geçişini engellemektedir.

*Endotel:* Tek sıralı hegzagonal hücrelerden oluşur. Endotel, suyu stromadan uzaklaştıran bir pompa şeklinde çalışarak kornea saydamlığını muhafaza etmektedir. Doğumdaki endotel hücre sayısı 350 000 dir. Yaş ilerledikçe sayısı azalır. 500 hücre/mm kare sayısı alt sınır olup, endotel sayısı bu değer altına indiği zaman kornea ödemi gelişme olasılığı artmaktadır (3–6).

### **2.1.1.2.2. VASKÜLER TABAKA**

Damar, sinir ve pigmentli bağ dokusu hücrelerinden zengin bir dokudur. Ayrıca düz kas karakterinde olan göz içi kaslarını (pupillanın sfinkter ve dilatatör kası, silyer kası) da içerir. Dışta sklera ile komşuluk yapar. Sadece sklera mahmuzu, optik sinir çevresi vorteks venlerinin göz küresinden çıktığı hizalarda skleraya yapışiktır. Önden arkaya doğru iris, siliyer cisim ve koroid olmak üzere üç bölümden oluşur (2-4).

### **2.1.1.2.3. SENSORİYEL TABAKA (RETİNA)**

Retina, biri dışta olan pigment epiteli, diğeri içte olan nörosensoryel retina olmak üzere iki yapraktan oluşur. Bu iki yaprak arasında anatomik bir bağ yoktur. Sadece optik disk sınırında ve ora serrata arasında ikisi arasında yapışıklık vardır.

Histolojik olarak retinada dıştan içe doğru şu tabakalar yer alır:

1. *Retina pigment epiteli*
2. *Koni ve basil tabakası*
3. *Dış sınırlayıcı membran*
4. *Dış nükleer (granüler) tabaka*
5. *Dış pleksiform tabaka*
6. *İç nükleer (granüler) tabaka*
7. *İç pleksiform tabaka*
8. *Gangliyon hücreleri tabakası*
9. *Sinir lifleri tabakası*
10. *İç sınırlayıcı membran*

Retina genel olarak merkezi ve periferik olmak üzere iki bölüme ayrılır. Merkezi retina, retinanın temporaldeki büyük damarlarıyla sınırlanmış bölgesidir. Periferik retina ise, merkezi retina ile ora serrata arasında kalan bölümdür.

Makula: Merkezi retinanın ortasında, yaklaşık 5 mm. çapındaki sarımsı renkli bir bölgedir. Histolojik olarak gangliyon hücrelerinin birden fazla tabaka halinde olduğu retina bölümüdür. Makula sahasında fovea, foveola ve umbo yer alır (5,6).

Optik disk: Papilla veya optik sinir başı olarak da tanımlanır. Makulanın nazalinde yer alan, soluk pembe renkte, yaklaşık 1,75x1,50 mm. boyutlarında oval bir yapıdır. Geometrik merkezinin biraz temporalı daha soluk renklidir. Bu soluk sahada genellikle ufak bir çukurluk yer alır (fizyolojik çukurluk). Optik diskte ışığa duyarlı fotoreseptörler bulunmaz (4).

### **2.1.1.2. GÖZ KÜRESİNİN KAMARALARI**

Göz küresinde ön kamara, arka kamara ve vitreus boşluğu olmak üzere üç kamara bulunur. İris göz küresinin ön segmentini ön ve arka kamaraya ayırır. Her iki kamara pupil aracılığıyla birleşir ve ikisi de humör aköz ile doludur (3).

#### **2.1.1.2.1.Ön kamara**

Önde kornea, arkada iris ve pupilla ile sınırlandırılmıştır. Humör aközle doludur. Erişkin emetrop gözlerde kornea merkezinde ön kamara derinliği 3,4 mm. kadardır. Derinlik kornea periferine doğru azalır. Ön kamara açısı şu yapılardan oluşur (6).

Schwalbe hattı

Schlemm kanalı ve trabekulum

Skleral mahmuz

Silier cisim ön sınırı

İris kökü

#### **2.1.1.2.2. Arka kamara**

Bu boşluk önde iris, arkada lens ve lens zonülleri, çevrede ise siliyer cisim ile sınırlanmıştır. Arka kamara humör aközle doludur ve pupilla yoluyla ön kamara ile birleşir.

Humör aköz:

Silyer prosesleri örten pigmentsiz hücre katı tarafından salgılanan ve ön kamara ile arka kamarayı dolduran berrak bir sıvıdır. Damarsız kornea ve lensin metabolizmasında yer alır. Oluşumu ve eliminasyonu arasındaki denge ile göz içi basıncının oluşumunu sağlar (4).

### **2.1.1.2.3. Vitreus Boşluğu**

Göz küresinin en büyük boşluğudur. Göz küresinin 4/5'ini kapsar. Önde lens, lens zonülleri ve silyer cisimle, çevrede ve geride retina ile sınırlanmıştır. Bu boşlukta vitreus yer alır (3,4).

### **2.1.1.3. IŞIĞIN YOLU ÜZERİNDEKİ SAYDAM YAPILAR**

#### **2.1.1.3.1. Lens**

Saydam ve bikonveks bir yapıdır. Vitreusun ön yüzündeki sığ bir çukurluğa (fossa lentikularis) yerleşmiştir. Lens zonülleri aracılığıyla silyer cisme tutunur. Arka yüz eğriliği ön yüz eğriliğinden daha fazladır. Periferdeki çevresi ekvator olarak tanımlanır ve bu hizada ön yüzle arka yüz birleşir. Lensin ekvatoryal çevresi erişkinde 9–10 mm.dir. Kalınlığı (ön-arka çap ) 4–5 mm. arasındadır ve kalınlık genç erişkinlerde uyum derecesine bağlı olarak değişir.

Lens damarsız bir yapıdır. Beslenme açısından tamamen humör aköz ve vitreusa bağımlıdır. Lensin sinirsel inervasyonu yoktur (2-4).

## **2.1.2. GÖZÜN AKSESUAR YAPILARI**

### **2.1.2.1. EKSTRAOKÜLER KASLAR**

Göz küresinin hareketlerini sağlayan ekstraoküler kaslar, 4 tane rektus (m.rectus medialis, lateralis, superior, inferior) ve 2 tane oblik (m. obliquus superior, inferior ) olmak üzere toplam 6 tanedir (6).

### **2.1.2.2. KONJONKTİVA**

#### **2.1.2.2.1. Konjonktivanın Anatomi ve Fizyolojisi**

Konjonktiva epiteli: İki ile beş hücre katından oluşur. Bazal hücreler küboidaldır ve yüzeye ulaşarak düzleşmiş polihedral hücrelere dönüşürler. Gözün uzun süre açık kalması ya da kuruluğa sekonder olarak konjonktiva epiteli keratinize olabilir.

Stroma (substansia propria): Bir bazal membranla epitelden ayrılan, zengin damarsal yapılar içeren gevşek bağ dokusundan oluşur (6).

Skatrisyel pemfigoid gibi konjonktivanın destrüktif hastalıklarında musin salgılayıcı bezler hasarlanabilir, bunun yanında kronik inflamatuvar hastalıklarda goblet hücrelerinin sayısı azalabilir (7).

### **2.1.2.3. GÖZ KAPAKLARI**

Göz kapakları önden arkaya doğru deri, derialtı dokusu, orbiküler kas, fibroelastik tabaka ve konjonktiva olmak üzere 5 tabakadan oluşur. Üst kapakta, üst seviyelerde levator aponevrozuna ve tarsusun üst kenarı hizasında müller kasına ait insersiyonlar görülür. Alt kapaklarda da alt tarsusun alt kenarı hizasında alt tarsal kasa ait insersiyonlar bulunur (2).

### **2.1.2.4. GÖZYAŞI SİSTEMİ**

#### **2.1.2.4.1. Salgılatıcı sistem**

a)Esas gözyaşı bezi: Orbitanın üst dış kısmında, frontal kemikteki, fossa glandula lacrimalis içine yerleşmiştir. 1 gr. ağırlığı, 20 mm. uzunluğu, 15 mm. genişliği, 3–5 mm. kalınlığı vardır.

b)Yardımcı gözyaşı bezleri: Konjonktiva stromasına yerleşmiş çok küçük ekzokrin bezlerdir. Parasempatik inervasyonlarının olmaması ile esas gözyaşı bezinden ayrılırlar. Krause ve Wolfring olmak üzere iki cins yardımcı gözyaşı bezi vardır (3).

#### **2.1.2.4.2. Boşaltıcı sistem**

Gözyaşı yollarının başlangıcı, alt ve üst kapakların serbest kenarı iç kısmında bulunan lakrimal punktumlardır (çapları 0,2–0,3 mm. kadardır). Punktumlardan sonra alt ve üst lakrimal kanaliküller (10–12 mm. uzunlukta kanalcıklardır) gelir. İlk önce dikey sonra yatay olan kanaliküller olguların % 90'ında birleşerek tek bir kanal halinde gözyaşı kesesine açılırlar. 1–1,5 cm. uzunluğundaki gözyaşı kesesi, aynı uzunluktaki nazolakrimal kanal ile devam eder. Gözyaşı yolları burun boşluğundaki alt meatusda sonlanır (6).

#### **2.1.2.5. DİĞER AKSESUAR YAPILAR**

##### **2.1.2.5.1. ORBİTAL FASYALAR**

a)Tenon kapsülü (vagina bulbi): Sklerayı dıştan saran fibröz bir kılıftır. Arkada optik sinir kılıfına ve çevredeki skleraya yapışıktır. Limbusun gerisindeki 2-3 mm'lik alanda da sklera ve konjonktiva ile kaynaşır. İçte sklera ile kendisi arasında tenon aralığı bulunur. Tenon kapsülünün ön bölümü dışta konjonktiva, arka bölümü ise orbita yağ dokusu ve ekstraoküler kaslarla komşuluk yapar.

b)Müsküler fasyalar

c)Palpebral fasya (septum orbitale)

d)Periostal fasya (periorbital); Orbita kemiklerini örten periostal örtüdür (4).

##### **2.1.2.5.2. KAŞ**

Orbitanın üst kenarı boyunca yerleşmiş eğik seyirli, kısa, kalın kıllar tarafından oluşturulur.

### **2.1.3. ORBİTA**

Göz küresi ve gözün aksesuar yapılarını barındıran orbita, şekil olarak tabanı önde, tepesi arkada olan dört yüzlü piramide benzer. Taban orbitanın ön açıklığıdır (aditus orbitalis). Tepe (apex) ise optik foramene uyar. Orbitanın üst, alt, iç yan ve dış yan olmak üzere dört duvarı vardır (3).

### **2.2. KORNEA TRAVMASINDA YARA İYİLEŞMESİ**

Kornea sürekli olarak fiziksel ve kimyasal etkenlerle küçük travmalara uğrar. Korneal travmalarda sıklıkla dört temel lezyon ortaya çıkar:

- 1.Epitel defekti
- 2.Epitel ve ön stroma defekti
- 3.Derin stromal defekt
- 4.Tam kalınlıkta defekt

Her lezyonda farklı bir yara iyileşmesi gözlenir

#### **2.2.1. EPİTEL DEFEKTİ**

Normalde epitel bazal hücre mitoz bölünmesiyle her yedi günde bir yenilenir. Epitel defektinde bu süre daha da kısalır. Korneal abrazyonlar epitelin tamamının veya bir kısmının Bowman tabakasını açıkta bırakacak biçimde kaybıyla oluşur. Epitelden tamamen yoksun kornea 4-7 gün içinde kendini yenileyebilir. İyileşmede başlangıçta bir mitotik paralizi, ardından defekti kapatmak üzere epitel hücrelerinin yaraya göçü (sliding) ve mitozla normal kalınlığa ulaşma basamakları gözlenir. Yaralanmanın hemen ardından bazal hücrelerde DNA sentezi ve mitozunda duraklama gözlenir. Yaklaşık bir saatlik sessiz dönemden sonra zedelenmemiş komşu epitel hücreleri birbirlerinden ayrılıp şişmeye başlarlar ve fibrinle sarılırlar. Küçük yaralarda epitel motilitesi dakikalar içinde başlar. Özellikle bazal tabakada hücreler ruffles, filopodia ve lamellopodia gibi uzantılarla motilite kazanarak 15. saatte bazal lamina üzerinde defektif alana göç ederler. Defekt tamamen kapanıncaya kadar motilite sürer.

Migrasyon, intrastoplazmik aktin-myozin kontraksiyonu ile gerçekleşir. Zedelenmeden 3 saat sonra rejenere olan epitel uçlarında ve bazal laminada PMNL (Polimorfonükleer lökosit) ler belirir ve 36 saat kadar kalırlar. Daha sonra giderek azalıp kaybolurlar.

Büyük defektlerde onarıma konjonktiva epiteli de katılabilir. Abrazyonu kornea epiteli 1-4 gün içinde örterken, konjonktiva epiteliyle iyileşme 1-2 hafta veya daha uzun zaman gerektirir.

Epitel bazal membranında üç değişik komponent ayırdedilebilir:

1. Bazal hücre membranının hemen altında yer alan lamina lucida içinde 220000 D luk bir glikoprotein olan büllöz penfigoid antijen (BPA)
2. Yine lamina lucida da yer alan nonkollajenöz bir protein olan laminin
3. Stromaya en yakın yerleşimli Tip IV kollajen yapıda olan lamina densa.

Epitelin minör travmalar da veya nazikçe soyulmasında hemen daima BPA ile laminin arasından ayrılıyor olması, bazal membranın travmaya en duyarlı yerinin bu kısım olduğunu gösterir. Bazal membranın tamamen kaybında iyileşme yaklaşık 6 hafta sürer. Sağlam bir bazal membran üzerine göç eden epitel hücreleri 6 saat içinde buraya sıkıca yapışırlar.

Bütün abrazyonlar epitle örtülmeden önce bir diğer glikoprotein olan Fibronectin (Fn) ile kaplanır. Serumda bulunan ve karaciğer hücreleri, damar endoteli, makrofaj ve fibroblastlarca üretilen Fn, korneal abrazyonlarda muhtemelen serumdan köken alır. Üretimi epitel defektinin kapandığı travma sonrası 2.-4. günlerde gerçekleşir. Fn abrazyona komşu epitel hücre göçü için gerekli matriks görevini görür. Normal kornea epitelinde intrastoplazmik aktin filamentleri yüzey epitel hücrelerinin mikropikaları altında en yoğun iken abrazyonda lezyona komşu kenarda yerleşim gösterirler. Defekt iyileşmesinde Fn depolanması ve aktin filamentlerinin reorganizasyonu epitel iyileşmesinde ana faktörlerdir. Bunların ardından yeni BPA ve laminin üretilir (8).

Bu sonucu destekleyen bir çalışmada lamininin korunduğu ve lamina densanın açıkta kaldığı BPA kaybıyla karakterize epitelyal yaralarda ve kornea bazal membranının tamamen kaybıyla karakterize yüzeysel keratektomilerde epitel migrasyonu için BPA, laminin ve Tip IV kollajenin gerekmediğini; fibronektin ve fibrin/fibrinojenin yarada kalıcı komponentler gelişene dek matriks görevi gördüğü, epitel migrasyonunu destekledikleri ortaya konuldu (9). Abrazyon alanındaki stromada keratositler metabolik aktif duruma gelirler ancak epitel iyileşmesine nasıl katkıda buldukları belli değildir.

Crosson, Klyse ve Beuerman tavşan modelinde iyileşmeyi başlangıç latent dönem ve lineer iyileşme dönemi olmak üzere iki döneme ayırdılar ve iyileşme hızı açısından başlangıç yara genişliğinin önemli olmadığını ortaya koydular (10).

Alkali yanıklardan sonra kornea yüzeyinde fibrin ve Fn rezorbsiyonunu sağlamak üzere Plazminojen aktivatör (PA)/ Plazmin sisteminin fibrinolitik aktiviteyi başlattıkları savı, yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Aktive plazmin; Fn, laminin gibi birçok matriks proteinini yıkıma uğratabilir, prokollajenaz, latent makrofaj elastaz gibi birçok proteolitik enzimi aktive edebilir, ayrıca bazal membrana ait matriks proteinlerinde çözülme yaratarak epitel iyileşmesini bozabilir. PA/Plazmin sisteminin alkali yanıklarda diğer biyokimyasal sistemlerin aktive rol oynadıkları gözden uzak tutulmaksızın çarpık çalıştığı, artan PA düzeyinin persistan epitel defektine, korneanın proteolitik debridmanına ve sonuçta stromal ülserasyona varan bir dizi prosesin başlatıcısı olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı olarak Plazminojen proaktivatör - PA dönüşüm inhibisyonu klinik önem kazanabilir (11).

Korneoskleral limbusun epitel iyileşmesine olan katkısı üzerine yapılan çalışmalar ilginç sonuçlar ortaya koymuştur. Thoft ve Friend, korneoskleral limbusun epitel yenilenmesi için olası hücre kaynağını oluşturduğunu öne sürmüşler, limbal korneal hücrelerin en yüksek mitoz hızı ve en kısa ikiye katlanma zamanına sahip olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı araştırmacılar kornea epitel devamlılığının sürekli proliferasyon ve periferdeki daha genç

hücrelerin santrale doğru migrasyonu (sentripedal göç) ve sonrasında da yüzeyden eksfoliye oldukları biçiminde gerçekleştiğini savundular. Bu görüşe göre X, Y, Z hipotezi ortaya konmuştur. X; bazal epitel hücre çoğalımını, Y; limbal hücre çoğalım ve santrale göçünü, Z; yüzeyden epitel hücre kaybını yansıtmak üzere denge konumunda  $X+Y=Z$  olmalıdır (12).

Dua ve Forester; kornea ve konjonktiva abrazyonu olan 17 insan gözü üzerinde yaptıkları gözlemsel araştırmada tüm santral korneal abrazyonlu hastalarda periferel limbal hücrelerin sentripedal göçünü saptadılar. Limbus abrazyona uğradığında ise sentripedal göçün gerçekleştiğini ancak normal limbal iyileşme tamamlanmadan santral lezyonun kapanmadığını gördüler. Bu da insan kornea epitel iyileşmesinde limbus öncelikli bir prosesin işlediğini gösterir. Çalışmada limbal abrazyonlu üç hastada defekt, konjonktiva epiteli ile kapanmış ancak bunlarda daha sonra neovaskülarizasyon, periferel skar ve rekürren erozyon gözlenmiştir (13). Yine aynı çalışmada kornea yüzeyinin %70 ve limbusun %55 ten fazla etkilendiği geniş yaraların %55 ten az oranda limbus defektli küçük yaralardan daha yavaş iyileştiği görülmüştür. Buradan yola çıkılarak tavşan korneasında 64 K keratin içermeyen ve stem cell (kök hücre) olarak kabul edilen limbal hücrelerin insan korneası için de geçerli olabileceği limbustan itibaren birkaç mm lik genişlikteki kornea epitelinin stem cell özelliği taşıdığı ve zarar gördüğü oranda epitel iyileşmesinin de yavaşlayacağı öne sürülebilir.

Chen, ve Tseng in yaptığı deneysel çalışmada limbal epitelin total veya parsiyel olarak kaldırıldığı küçük santral veya total debridmanların rekürren erozyon, korneal vaskülarizasyon ve korneal konjonktivalizasyon ile sonuçlandığı, limbal epitelin kornea ve konjonktiva epiteli arasında bir bariyer görevi gördüğü, bu patolojilerin limbal transplantasyon ile rekonstrükte edilebileceği rapor edilmiştir (14).

Yapılan diğerk bir çalışmada santral korneal lezyonlara konjonktivanın verdiği yanıt araştırılmış, goblet hücre sayısında değişiklik saptanamazken generalize bir hücresel proliferasyon gözlenmiştir (15).

Epitel defekti limbal Vogt polisadlarını içine aldığında persistan epitel defekti ve konjonktivalizasyon insidansı artar. Konjonktiva epitelinin kornea epiteline transformasyonu anatomik ve biyokimyasal değişiklikler gerektirir. Konjonktiva epiteli goblet hücrelerinden zengin, birkaç desmozom içeren 2-4 katlı yapıdan desmozom ve hemidesmozomlarla birbirine sıkıca tutunmuş, goblet hücresi içermeyen 5-6 katlı yapıya dönüşmek zorundadır. Aynı zamanda glikolitik, TCA sikluslu solunum zincirinden heksoz monofosfat şantına dönüşümü içeren biyokimyasal geçiş söz konusudur.

Kornea epitel iyileşmesinde sinir lifi rejenerasyonu da gerçekleşir. Tavşan korneasında bu süreci destekleyen ENF (epitelyal nronotrofik faktör) adı verilen bir medyatörün varlığı saptanmıştır (16).

### **2.2.2. EPİTEL VE YÜZEYEL STROMA DEFEKTİ**

Epitelle birlikte Bowman ve n stroma tabakası kaybı söz konusudur. Epitelyal iyileşme süre açısından farklılık gösterir ve daha uzundur (en az 6 hafta). Alttaki yüzey yani stroma yara iyileşmesi için ideal bir platform değildir, Bowman tabakası ve normal stroma rejenerere olmaz bu yüzden defektin yerini kollajenöz skar dokusu alabilir veya defekt hiperplastik bir epitelle doldurulabilir (13).

### **2.2.3. DERİN STROMAL DEFEKT**

Bu defektler de epitel ve yüzeyel stroma defektine benzer biçimde onarılır ancak farklı olarak kollajen skar doku oluşumu prosesin temel parçasıdır. Yaralanmadan 1,5 saat sonra stromal yarada PMNL ler görülmeye başlanır ve 12. saatte pik yaparlar, 72 saat sonra giderek azalır ve fagositoya yardımcı olurlar. Keratositlerde kollajen sentezi yaralanmadan 1,5 saat sonra başlar, 8 günde sonlanır. Gerginliğe yara direnci stromal iyileşmeyle yakından

ilişkilidir. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda ilk haftada gerginliğe direnç saptanamazken 10-40 gün arasında %8-36, 40-100 günde %36-50 oranında direnç gelişimi sözkonusudur. İnsanlarda ise 2-3 yılda bile %50 direnç düzeyine erişilememektedir. Stromal iyileşmenin tam olarak gerçekleşmesi haftalar almasına rağmen keratositlerde hipertrofi, çok sayıda nukleolus gelişimi gibi yapısal değişiklikler oldukça erken gözlenir. Normal stroma tip I kollajenden oluşurken korneal skar dokusu ise büyük oranda tip III kollajenden kuruludur. Bu durumda kullanılan topikal steroidler stromal iyileşmeyi geciktirirler (8).

Sütüre edilen, epitelden yoksun korneal insizyonlarda gerginliğe dirençte %66 oranında azalma gözlenir. Ancak yara yerinde aşırı epitel birikimi ve direnç göstermesi plak oluşumuna yol açarak yara iyileşmesini geciktirir.

#### **2.2.4 TAM KALINLIKTA DEFEKT**

İyileşme yine korneanın diğer katlarındaki yara iyileşmesine benzer biçimde olur. Posteriyor kornea lasere olduğunda Descemet membranının serbest kalan uçları önde stromaya doğru kıvrılmaya yüz tutarlar.

Kornea perforan yara iyileşmesinde altı dönem tanımlanmıştır:

1. Zedelenmeden hemen sonra önde ve arkada yara dudakları arasında buradaki kollajen doku retraksiyonu sonucu gaplar (yarık) oluşur, aköz hümördeki Fg stroma ile etkileşerek fibrine dönüşür ve bir fibrin plağı gelişir. Aynı zamanda stromada ödem başlar.
2. Zededen 30 dakika sonra lökosit fazı başlar. Limbal damarlar, aköz hümör ve gözyaşı yoluyla yara yerine PMNL göçü gerçekleşir. Bu hücreler fazla fagositik değildir ve çeşitli enzimler salgırlar. 12-24 saat sonra MNL ler (mononükleer lökosit) limbusta yoğunlaşırlar özellikle yara limbusta yakın ise yaraya göçedebilirler. Stroma içlerine olan göçleri ise son derece yavaştır, fonksiyonları tartışmalıdır, ancak fagositozu destekledikleri kabul görmektedir.
3. Epitelial yara iyileşmesi fazı gerçekleşir.

4. Fibroblastik faz, yaralanmadan 12 saat sonra başlar ve sağlıklı epitel iyileşmesi ile bağıntılıdır. Lasere dokuya komşu stromal keratositler aktive olarak fibroblastlara benzer biçimde tip III kollajen ve tipik skar glikozaminoglikanları üretirler. Yara limbosa yakın ise monositler metaplazik değişime uğrayarak fibroblastik faza katkıda bulunurlar.

5. Endotelial faz 24. saatte başlar ve endotel hücre göçünü içerir.

Hasarlanan ancak canlılığını sürdüren endotel hücrelerinin birbirleriyle birleşerek büyük endotelial hücreler oluşturabildikleri gösterilmiştir. Birkaç hafta sonra hasarlı alanı kaplayan endotel yeni Descemet membranını salgılamaya başlar.

6. Geç faz yaralanmadan 1 hafta sonra başlar. Yaradaki hücre yoğunluğu giderek azalırken salgılanan gelişigüzel dağılmış kollajen lifler tip I kollajen yönünde daha iyi organize olurlar, skar dokusu kontrakte olur ve yara apozisyonu iyiye bu olay zedelenmeden hemen sonra gelişebilir (8, 13, 17).

### **2.2.5. LASEK'TE YARA İYİLEŞMESİ**

LASEK'in PRK'dan farkı kornea epitelinin alkol uygulanarak kaldırılması ve laser ile ablasyondan sonra kornea üzerine yeniden örtülmesidir. Altta yatan hücresel fizyopatolojik mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da epitelin stromanın saydamlığının ve fonksiyonunun korunmasında çok önemli rol üstlendiği bilinmektedir. Bazal korneal epitel hücreleri arasında zonula okludens ve desmozomlar mevcuttur. Bazal hücrelerin stromaya bağlantısı ise hemidesmosomlar, çapa fibrilleri (anchoring fibrils) ve E-cadherin gibi adezyon molekülleri aracılığı ile olmaktadır. LASEK esnasında bu bağlantılar alkol etkisiyle zayıflatılıp mekanik yöntemle ayrıştırılmaktadır (18).

Azar ve ark. yaptıkları elektron mikroskopik çalışmada LASEK sonrası epitel tabakalarının intakt olduğunu, ödemli hücre ve anormal vakuol içermediğini, desmozom ve hemidesmozomların ultrastrüktürlerinin normal olduğunu göstermiştir (19). Daha büyük büyütmede bazal membranda fragmentler görülmüştür. Genel olarak epitelin bazal membrana

adezyonunun iyi olduğu saptanmıştır. Epitelin kaldırılmasının stromal keratosit hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu hasar tavşan ve maymun kornealarında 15-30 dakikada başlamaktadır. Keratosit hasarını takiben altındaki tabakada keratosit proliferasyonu, kollajen ve ekstraselüler matriks depozisyonu gelişmektedir. Bu da haze oluşumuna neden olmaktadır (18).

#### **2.2.5.1. LASEK SONRASI KERATOSİT APOPTOZİSİ**

Kornea epitel hücrelerinin mekanik hasarı proapoptotik sitokinlerin açığa çıkmasına neden olur. Apoptotik sinyal epitelin salgıladığı interleukin-1, eriyebilir Fas-Ligand, BMP-2 ile 4 ve TNF- $\alpha$  alfadan oluşur (20-22). Kornea epitel hasarı sonucu salınan proapoptotik sitokinler kornea stromasında yer alan keratositlere bağlanarak apoptozisi başlatır. Apoptozis olayının başlaması için tek bir sitokinin varlığı yeterli değildir. Fas-Ligand, interleukin -1'in olmadığı ortamda keratositlere bağlanamaz. İnterleukin -1 varlığı, Fas-ligand reseptör ekspresyonunu artırarak apoptozisin oluşmasında rol oynar (18).

Epitel zedelendikten 4 saat sonra keratosit apoptozisi başlar. Bu dönem içerisinde enflamatuvar hücreler de limbustan stromaya girer (20, 21).

LASEK'te apoptozis ile ilgili bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Ancak LASEK'teki epitel zedelenme miktarı PRK ve LASIK arasında olduğundan muhtemelen apoptotik cevabın miktarı ikisinin arasında yer alacaktır.

#### **2.2.5.2. LASEK SONRASI KERATOSİT PROLİFERASYONU**

Apoptozisi takiben geride kalan keratositler çoğalır (23). Çoğalma ve kemotaksisde platelet kökenli büyüme faktörü gibi zedelenen epitelden salınan sitokinlerin rol aldığı düşünölmektedir (24-26).

#### **2.2.5.3. KERATOSİT FENOTİPİNİN MYOFİBROBLASTA DÖNÜŐÜMÜ**

Çoğalan keratositlerin bir kısmı myofibroblastlara dönüşür. Myofibroblastlar yeni kollajen ve glikozaminoglikan sentezleme özelliklerinin yanısıra keratosit büyüme faktörü ve

hepatosit büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerini sentezleyerek kornea epitelinin hiperplazisini ve epitel kalınlığını kontrol ederler. Keratositlerdeki bu fenotip değişikliği epitelden salgılanan sitokinlerin etkisiyle oluşur. Bu sitokinlerden biri muhtemelen transforming büyüme faktörü betadır (TGF- $\beta$ ) (27, 28).

#### **2.2.5.4. KOLLAJEN VE PROTEOGLİKAN YAPIMI**

Myofibroblastlar, kollajen ve proteoglikan sentezine başlarlar. Özellikle ilk iki hafta içinde stromada tip 1 ve 3 kollajen belirlemeye başlar. Sentezlenen yeni kollajen dizilim, uzunluk ve lifler arasındaki mesafe açısından ablasyon öncesi kollajenden farklıdır (18).

Proteoglikanlar protein belkemiğine bağlı 1 ile 3 arası eksi yüklü glikozaminoglikan yan zincirlerden oluşur. Proteoglikanlar hem kollajen lifleri arasındaki mesafeyi koruyarak kornea saydamlığına katkıda bulunur hem de stromadaki suyu tutar. Proteoglikanlar stromanın yeniden şekillenmesine yardımcı olurlar. Sıçanlarda proteoglikan sentezi bozulduğu zaman kornea opaklaşır (29). Korneada en sık keratan sülfat, ikinci sıklıkta da kondroitin sülfat bulunur.

#### **2.2.5.5. EPİTEL İYİLEŞMESİ**

Epitelin proliferasyon, migrasyon ve değişimi sitokinlerle kontrol edilir. HGF ve EGF epitel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu kontrol eder. KGF ise sadece proliferasyona neden olur. Deneysel epitel zedelenmesinde bu üç faktörün hem kendisi hem de reseptörlerinde artış görülmüştür (30).

LASEK'te epitel flebini kaldırmak için seyreltilmiş etanol veya mekanik ayırma kullanılır. Yüzde 20 etanol sonrası 30 saniyede epitel hücrelerinin % 21'i, 45 saniyede % 54'ü ölür (31). Mümkün olduğu kadar az epitel hücrelerinin ölmesi ve bazal membranın korunması epitelden salınan sitokin miktarını azaltıp yara iyileşmesi cevabını azaltacaktır. Diğer epitel flebi kaldırma yöntemi olan mekanik gurupta bazal membran yapısının tamamen korunduğu, buna karşılık alkol grubunda bazal hücrelerde yoğun bleb oluşumu ve bazal membran yapısında

bozulma olduğu görülür (32). Etanolle yapılan cerrahi sonrasında epitel ortalama 3,3 günde iyileşir (33).

### **2.2.5.6. SINIRLERİN İYİLEŞMESİ**

Kornea sinir rejenerasyonu 48 saat içinde başlamakta ve sinir büyüme faktörlerinin salınmasıyla 3-12 ayda tamamlanmaktadır (18).

### **2.3. KORNEA YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

**1. Yaş:** Genç popülasyonda iyileşme daha hızlıdır (birkaç gün-hafta), yaşlılarda aynı şekildeki bir yaranın iyileşmesi aylar alabilir.

**2. Beslenme:** Beslenme bozukluğu iyileşmeyi belirgin şekilde yavaşlatır. Protein, Vitamin A ve C gereklidir.

**3. Travma:** Yaralanmanın şekli yara iyileşme süresini etkiler.

**4. Yara apozisyonu:** Kötü apozisyon yara iyileşmesini geciktirir.

**5. İnfeksiyon:** İnflamatuar yanıtı artırarak aşırı kollajen yıkımı, hücre ölümüyle ve salgıladıkları enzimlerle glikozaminoglikan ve/veya kollajen yıkımını artırmak yoluyla mikroorganizmalar yara iyileşmesini geciktirir veya engellerler.

**6. İnflamasyon:** Değişik travma tiplerinde değişik inflamatuvar yanıt oluşur.

Yaralanma sonrası korneaya olan inflamatuvar hücre akımı, dokuyu onarıma hazırlar ancak iyileşmeyi bozabilecek etkiye de sahiptir. Dokudan serbestleşen lokal faktörler (lökotrienler, C5a, C3a.) PMNL aktivitesi için tetikleme görevi görürler. Fazla sayıda PMNL birikimi persistan epitel defekti, hatta ülser oluşumuna yol açar. PMNL ler epitel migrasyonunu inhibe ederek iyileşmeyi geciktirirler. Steroidler PMNL ler için çağırıcı rol oynayan medyatör salınımını lizozomal veya diğer membranların stabilizasyonunu sağlayarak önlerler. Bu da inflamatuvar yanıtı azaltır. Fakat steroidler fagositozu, superoksit radikal oluşumunu etkilemez. Uzun süre kullanımında ise epitel migrasyonunu inhibe eder. PMNL lerin kollajenaz aktivasyonu etkisini potansiyelize ederek ülserasyon riskini artırırlar. Bu

yüzden steroidlerin kullanımı dikkatli izlenmelidir. PMNL inhibisyonu için topikal sitrat kullanımı gündemdedir. Na sitrat PMNL birikimini, fagositozunu, degradasyona yol açan enzim salınımını ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önler. Bu etkilerini PMNL aktivasyonu için gerekli olan  $Ca^{++}$  iyonuna şelasyon yaparak gerçekleştirir.

**7. Vaskülarizasyon:** Korneal vaskülarizasyon gelişiminde çok sayıda faktörün rol oynadığı görülür;

i. Normal korneada vaskülarizasyonu önleyen inhibitör madde varlığı öne sürülse, bu henüz kanıtlanmış değildir.

ii. Prostaglandin (PG) E1 ve PMNL, akut inflamasyonu ve vaskülarizasyonu deneysel olarak oluşturabilme yeteneğindedirler.

iii. Yine de akut inflamasyon olmaksızın vaskülarizasyon gelişebiliyor.

iv. Limbusta yakın travmalar sıklıkla vaskülarizasyona yol açar.

v. Korneal nekroz, zayıf yara appozisyonu, yaraya iris adezyonu vaskülarizasyona predispozisyon oluşturur.

**8. Fibronektin (Fn):** Fibronektin, hücre adezyonu ve migrasyonunda rol oynadığı düşünülen multifonksiyonel bir ekstraselüler matriks proteindir. kollajen, fibrin, heparin, glikozaminoglikanlar ve Fn hücre reseptörüne ( Integrin ) bağlanabilir. Hücre-hücre ve hücre-substrat bağlanmasında işlev görür, ayrıca hücre yüzeyine bağlandığında hücre iskelet yapısını değiştirerek motilitesini artırır (34,35). Korneal Fn iyileşen epitel yara yüzeyinde gözlenir, epitelizasyon tamamlanınca ortadan kaybolur (36).

Eksojen Fn in kornea epitel iyileşmesine katkıda bulunup bulunmadığı, sadece adeziv etkisinin olduğu yada migrasyon artırıcı etkide de bulunup bulunmadığı tartışma konusudur. Bu konuyla ilgili birbiriyle çelişen deneysel ve klinik pek çok araştırma mevcuttur:

Eksojen Fn in yüzeysel keratektomi modelinde yara iyileşmesi için gerekli olmadığı, alterne bir substratın epitel hücre migrasyonu için endojen olarak sentez edildiği, bazal

membranının korunduğu sıyrık yaralarda (epithelial scrape) ise zaten Fn-Fg yüzey matriksinin varolduğu, eksojen verilmeye gerek kalmadığı yayınlanmıştır (37-39).

Tavşanlarda yapılan başka bir araştırmada keratektomi modelinde Fn ve Aprotinin (proteaz inhibitörü) in tek başına veya kombine tedavilerinin primer iyileşmeye katkısı veya rekürren kornea epitel defektine önleyici etkisi görülmediği gözlenmiştir. EGF ile kombine kullanıldığında ise yine yara iyileşmesinde hızlanmayı artırmadığı, epitel migrasyonu gibi bir etkisinin de olmadığı, sadece adezyonda rol aldığı savunulmuştur (40).

Organ kültüründe tavşan korneası üzerinde epitel migrasyonunun araştırıldığı Nishida ve ark.nın bir çalışmasında epitel hücrelerinin gösterdiği migrasyon aktivitesinin ortama eklenen Fn ile belirgin olarak arttığı, etkinin eklenen Fn miktarı ile doğru orantılı olduğu, ortama IgG-anti tavşan plazma Fn antikoru eklendiğinde ise anlamlı migrasyon inhibisyonu olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada korneanın değişik lezyonlarında (insizyon, deneysel büllöz keratopati, termal yanık vs.) yapılan immunohistokimyasal analizlerle Fn in stromal keratositlerce sentezlenebildiği, sadece gözyaşı kaynaklı olmadığı, eksojen Fn in stromal kollajenlere bağlanarak kemotaktik aktivite yaratabildiği de bildirilmiştir (34).

Fibronektin in belirgin Vitamin A eksikliği olan kornealarda çıplak yüzeyde akümüle olamadığı, buna karşılık Vitamin A diyetindeki farelerin epitel defektinde yarım saat kadar erken bir sürede saptanabildiği görülmüştür. Vitamin A (-) kornea epitel defektlerinde Fn in bulunmayışı akümüle olamamasına veya hücre yıkımına bağlı olabilir. Fn, PMNL proteazlarına (elastaz, katepsin G ve D) aşırı duyarlıdır. Ayrıca kollajen yıkımı Fn in çıplak yüzeye yapışmasını önüyor olabilir. Bilindiği gibi yaralanmadan 8-36 saat sonra PMNL ler abrazyon yüzeyinde progresiv olarak birikirler, ek olarak Vitamin A (-) hayvanlarda üretilen Fn in yeterince glikolize olmadığı ve normal formundan daha fazla katabolizmaya uğradığı

gösterilmiştir. Böylece hem yaralanmayı izleyen PMNL proteolitik aktivitesi hem de anormal endojen Fn varlığı, Vitamin A (-) kornealarda yüzey Fn eksikliğini açıklayabilir (41).

Yüzeyel epitel defektlerinde Fn gözyaşından veya limbal vasküler yapılardan köken alıyor olabilir. Stromal yaralarda ise Fn, keratositlerce üretilir. Vitamin A (+) kornealarda zededen yarım saat gibi erken bir sürede santral 3 mm lik epitel defektinde saptanabilmesi Fn in yüzeyel defektlerde asıl ve en olası kaynağının gözyaşı olduğunu doğrular niteliktedir (41).

Yine farelerde Vitamin A eksikliğinin endojen Fn i azalttığı ve Vitamin A (-) durumlarda eksojen Fn in iyileşmeyi hızlandırdığı başka bir çalışmada da gösterilmiştir. Vitamin A (+) farelerde ise eksojen Fn in etkili olmadığı görülmüştür (36). Vitamin A (-) dolayısıyla endojen Fn in azaldığı durumda yara geç olmasına karşılık yine de iyileşmekte (16-48 saat) ve reepitelizasyon tamamlanana dek PMNL ve fibrinden oluşan inflamatuvar hücre tabakası yüzeyde kalmaktadır (41).

Nishida ve ark. fibronektini klinik düzeyde tedavi amacıyla kullanmışlardır. Travmatik rekürren korneal erozyon tanısı alan ve konvansiyonel tedaviye (kapama, kontakt lens, kondroitin sulfat göz damlası, epitel debridmanı) yanıt vermeyen bir hastaya Fn göz damlasını epiteli kazıyarak genta sulfat ile kombine biçimde ve 6x1/gün dozda uyguladıklarında epitelin 1 gün içinde kapandığını, 16 günlük tedaviden sonraki 14 aylık izleminde rekürrens gözlenmediğini ortaya koymuşlardır (42). Yine aynı grup bu kez tedaviye dirençli trofik korneal ülserli iki hastada hastaların kendi serumlarından purifiye ederek elde ettikleri fibronektini terapötik amaçlı kullandıklarında reepitelizasyonun tedaviden 3 gün sonra başladığını ve 3 hafta içinde defektin tamamen kapandığını 2. ve 4. aylarda tedavileri sonlandırılan hastalarda rekürrens görülmediğini ifade etmişlerdir. Fibronektinin plazmadan purifiye edilmesi ise 2 saat içinde hazırlanabilmesi sayesinde yatan

hastalara olduğu kadar ayaktan gelen hastalar için de uygulanabilmesini sağlayıcı niteliktedir (43).

Nishida ve ark. blok halinde kültür ortamına konulan tavşan kornealarında EGF ve Fn in epitel migrasyonuna etkisini de araştırmışlardır. Her iki ajanın da doz bağımlı olarak 24 saat içinde epitel migrasyonunu belirgin biçimde artırdıkları, EGF için 12 saatlik sessiz bir zaman dilimi oluşurken Fn de bunun olmadığı görülmüştür. Fn için maksimum etki ortamda sürekli bulunmasına bağlı bulunurken EGF için ortamda 9 saat bulunmasının yeterli olduğu gözlenmiştir. Anti-Fn antikoru, Fn ve EGF stimülasyonunu bloke ederken Anti-EGF antikoru sadece EGF inhibisyonuna yol açmıştır. Sonuçlar Fn in aksine epitel hücrelerinin bir kez uyarı sinyali aldıktan sonra EGF nin varlığına gereksinim duymadığını, EGF stimülasyonunun Fn bağımlı bir yanıt ve Fn in EGF den bağımsız olduğunu, EGF nin epitel migrasyonuna etkisinin Fn tarafından düzenlendiğini ortaya koyuyor niteliktedir. Fn, kornea epitel hücrelerinde Integrin adlı reseptörüne bağlanarak intraselüler iskelette (örn. aktin) reorganizasyona yol açıp hücreleri migrasyonun aktif fazına hazırlar. Bu hücre reseptör aktivitesinin sadece rejenere olan epitel hücrelerinde görüldüğü Nishida ve Nakamura tarafından gösterilmiştir. EGF ise korneaya epitel hücre proliferasyonunu, Fn sentezini, Fn reseptör aktivitesini artırmak gibi birtakım ortak mekanizmalarla etkiliyor olabilir (44).

**9. Growth faktörler:** Göz, birçok growth faktör için hedef doku konumundadır. Epidermal Growth faktör (EGF), Platelet-derived Growth Faktör (PDGF), İnsulin-like Growth Faktör (IGF), Transforming Growth Faktör alfa ve beta (TGF-alfa,TGF-beta), Mezodermal Growth Faktör (MGF), Fibroblast Growth Faktör (FGF). Bunlardan EGF ve TGF-alfa yoğun biçimde araştırılmıştır (45).

*i.Epidermal Growth Faktör ( EGF ) :*

Human EGF (hEGF) ilk kez 1975 te izole edilmiştir, 53 amino asitten oluşur, mEGF den 16 pozisyonunda amino asit değişikliği gösterir. İdrar, tükürük, plazma ve insan sütünden izole

edilmesine karşılık kornea epitel ve konjonktivada bulunamamıştır. RIA yöntemiyle hEGF gözyaşında da saptanmıştır ve büyük olasılıkla lakrimal gland hücreleri tarafından salgılandığı düşünülmektedir. Rekombinant DNA tekniğiyle hEGF sentez edilebilmektedir (46-47).

EGF reseptörü 175.000 D ağırlığında bir membran glikoproteinidir, konjonktiva epitel, kornea epitel ve endotelinde, irisin posterior pigment tabakasında ve lens epitelinde mevcuttur. EGF bağladığında 250 amino asitlik kısmı intrinsik tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Fosforile olan ilk kısım reseptörün hücre içi yerleşim gösteren tirozin rezidüleridir (48).

**Epitel iyileşmesine etkisi:** Topikal hEGF epitelial iyileşmeyi stimüle etmekte, özellikle limbal ve periferal kornea epitel regenerasyonunda maksimum etki göstermektedir (46). EGF ve kolşisin birlikte kullanımında epitel motilitesinde değişimin olmayışı, EGF etkisinin motiliteden çok hücre yoğunluğunda artışa yönelik olduğu sonucunu düşündürmektedir (48).

EGF oküler yüzeysel yaralarda veya korneal ülserlerde % 30-45 oranında iyileşmeyi artırır. Ancak penetran keratoplasti sonrası hastalarda ise EGF ve FGF-beta etkisiz bulunmuştur, kullanılan immunosupresif ilaçlarla etkilerinin körelmiş olması olasıdır (45).

Alkali yanıklarda EGF tedavisi epitel rejenerasyonunu hızlandırır ancak yoğun inflamasyon ve hemidesmozom oluşumunda defekt ve EGF nin adherense katkısı olmaması nedeniyle rekürren korneal erozyonu önleyici etkisi yoktur. EGF tedavisiyle oluşan hiperplastik epitel minör travma ile kolaylıkla kaybedilir. Fn ve steroidle kombinasyonu, terapötik lensle hemidesmozom oluşumu için gereken sürenin sağlanması iyileşmeye yardımcı bulunmuştur (49). Yapılan bir çalışmada tavşan korneasında alkali yanık sonrası ülserasyonu bloke etmede ve epitel kapanmasını hızlandırmada EGF, Fn, aprotinin ve galardin (matriks metalloproteinazın sentetik inhibitörü) kombinasyonunun oldukça etkili olduğu görülmüştür (45).

EGF nin steroidlerle kombine kullanımı ile elde edilen iyileşme hızı, yalnız EGF ile olandan daha düşük olmasına karşın kontrol grubundaki iyileşmeden çok daha hızlıdır, bunun klinik anlamı ise şudur: Lipokortin bir fosfolipaz A inhibitörüdür. Bu enzim araşidonik asit, tromboksanlar, lökotrienler ve PG lerin sentezi için gereklidir. EGF tarafından oluşturulan lipokortin inhibisyonu artmış PG sentezi ve şiddetli inflamasyonla sonuçlanır. Öte yandan steroidler ise lipokortin sentezini artırır. Böylece PG sentezi ve inflamasyon azalır. EGF nin yol açtığı siklooksigenaz aktivasyonu ve lökotrien sentezi hızlanması ile stromal lökosit infiltrasyonundaki artışta steroidlerce engellenir (48).

Stromal iyileşmeye etkisi: EGF stromada timidin uptake ini artırır, fibroblastlarda mitoz ve migrasyonu aktive eder, aktive fibroblastların insizyon yerinde çoğalmasını sağlayacak kemotaksisten sorumludur.

Epitel ve stromal iyileşmeye olan etkilerin toplamı ile EGF gerginliğe karşı yara direncini artırır (45). Yüksek doz EGF ile stromal keratositlerde timidin uptake inin azaldığı, yara kenarında fibroblast sayısının düştüğü, düşük ve yüksek doz EGF ile normalde iyileşen yarada erken dönemde varolan ancak sonradan kaybolan fibrinin direnç gösterdiği görülmüştür (50). EGF ile yara direnç artışı steroidlerce bir miktar azaltılır (45).

Endotel iyileşmesine etkisi: EGF endotel proliferasyonuna yol açar. 10 ng/ml dozda mitotik hızı %70 oranında artırır. Tavşan kornea endotel hücreleri in vivo ve in vitro olarak poligonal biçimlerini korurlar, hücre kültür ortamına EGF eklendiğinde hücrelerin iğsi biçim olarak fibroblastik görünüme kavuştukları gösterilmiştir. Aynı etki 1 mikromol indometazin ile de sağlanmış, kombine kullanımlarında etki potansiyelize olmuş, ortama katılan PGE<sub>2</sub> ile bu etkiler geri döndürülmüştür. Endotel hücrelerinin poligonal biçimlerinin korunmasında -in vitro belki de in vivo olarak da- PGE<sub>2</sub> sorumlu tutulmuş, hücrelerin iğsi biçimleri ise migrasyonla ilgili bulunmuştur. Topikal uygulamadan 2 saat sonra bile EGF nin ön kamerada görülemeyişi endotel lezyonları için en iyi veriliş yolunun intrakameral enjeksiyon olduğunu

göstermiştir. Hücre düzeyinde EGF etkisi görülmesi için yaklaşık 6 saat süre gerekir. Tavşanlarda intrakameral enjekte edilen EGF 0,6 saatlik yarı ömürle hızla aköz humordan temizlenmiş, proliferatif etki gözlenememiştir (48). Na-hiyaluronat ile verildiğinde ise proliferatif etki sağlanmıştır -metil selüloz ile yine başarısız olunmuştur- Sonuçta EGF endotel hücreleri üzerindeki etkisini gösterecek kadar ön kamerada kalabildiğinde etkili olabilir (45).

EGF tedavisinde karşılaşılabilecek inflamasyon, neovaskülarizasyon, epitelyal kist, limbusu aşan epitel ve endotel proliferasyonu gibi potansiyel problemlerin, steroidlerle veya FGF ile kombine edilerek üstesinden gelinebilir (48).

*ii. Fibroblast Growth Faktör ( FGF ):*

- \* Kornea ve lens epitel hücrelerinde proliferatif yanıt doğurur.
- \* Korneal fibroblastlarda DNA sentezini ve yara gerginliğine direnci artırır.
- \* Endotel hücrelerinde mitotik hızı % 20 oranında artırır ( EGF ile kombine edildiğinde %100 e ulaşır).
- \* Pg sentezinde azalma yaratarak inflamasyonu azaltır (45).
- \* Asidik FGF ve IL-1 alfa nın epitel ve endotel hücrelerinde bulunup stromal fibroblastlarda saptanmadığı, bazik FGF nin her üç tabaka hücrelerinde yer aldığı immunohistokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir (51).

*iii. Transforming Growth Faktör - Alfa ( TGF - $\alpha$  ):*

Fare embriyosunda TGF-alfa sentezi engellenerek yapılan deneylerde göz kapağı gelişim bozukluğu, mikroftalmi, yüzeysel opasiteler, histolojik incelemelerde ise göz kapağı ve ön segment disgenezisi, korneal inflamasyon ve skar oluşumu, lense ait ve retinal defektler gözlenmiştir. TGF-alfa oküler gelişimde gereklidir (45).

*iv.Transforming Growth Faktör - Beta ( TGF - beta ):*

Tavşanlarda korneal insizyonlarda gerilmeye karşı yara direncini artırıcı etki gösterir. Bu etkisini insizyon yerinde kemotaksisle fibroblast sayısını arttırmak yoluyla gerçekleştirir. Ayrıca matriks metalloproteinaz sentezini azaltması ve metalloproteinaz doku inhibitörü sentezini arttırması da olasıdır (45).

*v.İnsulin - Like Growth Faktör ( IGF ):*

İnsülin gerginliğe karşı yara direncini (EGF ye oranla daha düşük) arttırır (52).

*vi.Platelet Derived Growth Faktör ( PDGF ):*

İnsan korneasında endotelial iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir (53).

**10. Duyusal inervasyon:** Mekanizması bilinmemektedir ancak duyuşal inervasyon yokluğunda hücre göçü ve adezyonu büyük ölçüde azalır (8). Korneada miyelinsiz olarak sonlanan A-delta ve C sinir lifleri, subtrans P ve CGRP (calcitonin gene-related faktör) içerirler ve bunlar nörojenik inflamasyon oluşturabilme yeteneğindedirler. Retrobulber ve/veya lokal olarak kullanılan nörotoksin yapıdaki Capsaicin, korneal ağrı ve kimyasal iritasyonu ortadan kaldırır. Capsaicin ile tavşanlarda yapılan çalışmada oluşturulan santral korneal epitel defektlerinde nörojenik inflamasyon blokuna koşut olarak iyileşme hızının belirgin biçimde gerilediği gözlenmiştir. Bu da normal epitel iyileşmesinde sinirsel uyarımın da gerekli olduğunu göstermekte, patogeneş olarak ise korneal denervasyonun epitelin metabolik aktivitesini azalttığı düşünölmektedir (54).

**11. İntroaküler basınç:** Yükselmesi durumunda stromal yara iyileşmesinde skar dokusunun kontraksiyonunu önler (8).

**12. Gözyaşının etkisi:** Gözyaşının niceliği epitelin sağlıklı oluşu ve bütönlüğü için kritik önem taşır. Orta aköz tabaka göz açıktaki kaldığında buharlaşma ve nazolakrimal drenaj nedeniyle incilir ve yüzeyel lipid tabaka müsün tabakaya ulaşır. Göz kapağı hareketiyle aköz komponent yenilenmezse müsün tabakanın lipidle kontaminasyonu lokalize hidrofobik

epitelyal alanlar oluşturur. Aköz tabaka eksikliğinde yüzeysel kuruluk, punktat epitelyal boyanma, mukus plak, iyileşmeyen epitel defektleri gözlenir. Lipid tabaka eksikliğinde -nadir görülür- ise oküler yüzeysel keratinizasyonu, yüzeysel mikroplika kaybı, epitel defekti, korneal ülserasyon, keratomalazi gözlenir. Göz kapakları gözyaşının devamlı ve yeterli miktarda dağılımını sağlar. Kapak skatrizasyonu, malpozisyonu veya nörojenik fonksiyon bozukluğunda hidrofobik epitelyal yüzeyler oluşur (8).

### **13. İlaçlar:**

#### *i. Antibiyotikler:*

Düşük dozda basitrasin (500u/ml), gentamisin sulfat (3 mg/ml), neomisin (3,5 mg/ml), kloramfenikolün (4 mg/ml) korneal epitelizasyona etkileri yoktur. Ancak kloramfenikol dışında basitrasin (10.000 u/ml), genta-sulfat (10 mg /ml) ve neomisin (8 mg/ml) daha yüksek dozda epitelizasyonu belirgin biçimde inhibe ederler (55). Tavşan kornealarında yapılan bir çalışmada ise %5 lik cefazolin-Na ve Neosporin ( neomisin sulfat, polimixin-B ve gramisidin karışımı ) in epitel iyileşme hızına ve kalitesine en az etkide bulunduğu, %10 luk sülfasetamid-Na ve suni gözyaşı preparatlarının orta etkide, tobramisin, gentamisin sulfat ve kloramfenikolün en toksik olduğu saptanmıştır. Gentamisin ve tobramisin ile bunların fortifiye dozları arasında toksik açıdan farklılık belirlenmemiştir (56).

#### *ii. Kortikosteroidler:*

Kornea epitel, stroma ve endotel yara iyileşmesini inhibe ederler. Düşük dozda metilprednizolonla domuz kornea endotelinin organ kültüründe etkileşimi sonucu yaygın hücre disintegrasyonu ve intraselüler vakuol oluşumu gözlenirken yüksek dozda belirgin endotel hücre hasarı geliştiği belirlenmiştir (57).

5-iodo-2 deoksiuridin (IDU) ve deksametazonun tavşan korneasında etkisinin araştırıldığı bir çalışmada IDU ile doz bağımlı olarak epitel ve stromal regenerasyonda gecikme gözlenmiş, bu etki deksametazon ile belirginleşmiştir (yalnız IDU ile iyileşme 5 gün gecikirken IDU ve

deksametazon ile 10 güne çıkmıştır) (58). Başka bir çalışmada OH-metil progesteron % 0,5-1, prednizolon % 0,1, deksametazon % 0,1 dozda ve 6x1 sıklıkta uygulandıklarında epitelyal iyileşmeyi geciktirdikleri belirlenmiştir (59).

Epidermal growth faktör (EGF) ün gerginliğe karşı yara direncini artırıcı etkisini kanıtlayan bir çalışmada EGF (0,5 mg/ml) ile deksametazon (1 mg/ml) kombinasyonunun EGF nin bu yöndeki etkisini azalttığı gösterilmiştir (52).

Deneyel olarak oluşturulan lineer perforan insizyonda gerginliğe karşı yara direncinin medroxyprogesteron ile %20, prednizolon ile %11 oranında azaldığı gösterilmiştir. Skar dokusunda kollajen formasyonunu prednizolon % 43 azaltırken medroxyprogesteron ise % 39 azaltmaktadır. Yine aynı çalışmada bu ilaçların termal yanıkta ülserasyon gelişimini azalttıkları gösterilmiştir (kontrol grubunda %85 ülserasyon gelişirken prednizolon ile % 0, medroxyprogesteron ile % 17 oranında olduğu gözlenmiştir). Aynı ülserasyon için ilk altı günden sonra kullanılır iseler bu iki ajan için ülserasyon oranı % 44 e çıkmaktadır (60).

Kirk ve ark. nın bir çalışmasında steroidlerin katarakt cerrahisi sonrası kullanımının filtran bleb oluşumunda ( %1,6 ya karşılık %8,7 ) ve postoperatif astigmatizma miktarında artışa neden oldukları saptanmıştır (61).

### *iii. Lokal anestezikler:*

Epitel iyileşmesi için temel olan aktin etkileşimini bozarlar. Kronik topikal tedavi persistan epitel defektine neden olabilir.

### *iv. Benzalkonyum Cl ( % 0,01 ):*

Koruyucu olarak bu kimyasal maddeyi içeren topikal ilaçların kullanımında rejener epitel üzerinde adherenste zayıflama, membran aktivite kaybı, oluşan epitel tabakanın yerinden ayrılması gibi etkiler gözlenmiştir. Koruyucular içerisinde en toksik olanıdır, petrolatum ve mineral yağının ise epitele toksik etkisi saptanmamıştır.

*v. Asetil kolin:* Endotel hücre hasarını artırdığı saptanmıştır.

*vi. Epinefrin:*

1/1000 lik konsantrasyonda kornea ödemeine yol açabileceği bilinmektedir. 1/5000 lik konsantrasyonunun kullanılması önerilmektedir.

*vii. Antiviral ilaçlar:*

Epitel iyileşmesini inhibe ederler.

*viii. Kaniüllerde kalan deterjan solusyonlar:*

Korneal ödem oluşturabilirler.

*ix. Retinoik asit:*

Tavşanlarda kornea epitel defektlerinde topikal retinoidlerin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada % 0,1 lik all-trans-retinoic acid 3x1/gün kullanımı ile iyileşme hızında %21, 5x1/gün dozunda ise % 35 oranında artış olduğu gösterilmiştir. Retinil palmitate, retinil acetate, retinol ve 13-cis-retinoik asit in ise etkisi olmadığı gözlenmiştir. All-trans-retinoic acid %0,05 konsantrasyonda etkisiz, %0,25 konsantrasyonda etkisiz ve toksik bulunmuştur (62). Petrolatum taşıyıcılı oftalmik pomad formunda all-trans-retinoic acid in % 0,01 ve % 0,1 konsantrasyonsa, Vitamin A (-) kseroftalmik tavşanlarda korneal keratinizasyonu geri çevirebildiği, % 0,1 dozda tavşan ve maymunlarda epitel iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Tseng ve ark., oküler pemfigoid ve Stevens Johnson sendromunda olduğu gibi goblet hücre kaybı ve konjonktival metaplazi ile karakterize keratinizasyonda petrolatum taşıyıcılı topikal retinoic acid in terapötik etkisi olduğunu saptamışlardır (63). Bu sonuçlar all-trans-retinoic asit in cerrahi sonrasında ve persistan epitel defektlerinde iyileşmeyi hızlandırıcı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Retinoik asitin nasıl etkilediği tam olarak bilinmese de epitel iyileşme sürecinde hücre yüzey glikoprotein sentezini artırıcı etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Rekürren korneal erozyonlarda ise sağlam bir bazal membran yapısı için gerekli glikokonjugat sentezini sağlaması olasıdır. Yeni hemidesmozom oluşumunda ise fonksiyonu yoktur. Ancak diğer

önemli bulgu, retinoik asid in kornea epitel hücre yüzeyindeki EGF reseptörü oluşumunu stimule etmesidir. Böylece iki basamaklı bir sistemle iyileşmeyi artırması da olasıdır (62).

**14. Bandaj lens:** Koruyucu etkisi ile altında iyileşen epitelin daha hızlı farklılaşması, yine aynı etkiyle veya hidrofilik yapısına bağlı olarak stromal ödemde azalma, koruma etkisiyle yara yerinde keratosit birikiminin sağlanması, konjonktivadan korneaya PMNL göçünün inhibisyonu gibi yararlı etkileri vardır (64). Ancak tavşan korneasında bandaj lens, tarsorafi, hipertonic tuz solüsyonu (%2 lik NaCl) ve antibiyotik kullanımının epitel iyileşmesine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise bandaj lensinin iyileşmeyi geriletmediği, kloramfenikol ve hipertonic tuz solüsyonunun iyileşmeye katkıda bulunmadıkları, tarsorafi uygulanan grupta iyileşmenin hızlandığı gözlenmiştir (65).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

On beş haftalık 150–200 gr ağırlığındaki sprague-dawley ratları kullanılarak yaptığımız çalışmaya 7 adet kontrol ve 7 adet çalışma gurubu olmak üzere 14 rat rasgele seçildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Ratlara intraperitoneal 0,1 ml ketamin hidroklorür (Ketalar-Pfizer) 26 gauge insülin enjektörü ile enjekte edilerek anestezi uygulandı.

Kontrol grubu ratların sağ gözlerine proparakain hidroklorür % 0,5 (Alcaine-Alcon) damla damlatıldıktan sonra 3 mm çaplı punc trepan ile oluşturulacak epitel lezyonunun sınırları belirlendi. Kimura spatülü ile epitel bu sınırlardan tam kat olarak kazınarak düzgün kenarlı yuvarlak epitel defekti oluşturuldu. Ratlar aynı odada ve aynı şartlarda ayrı kafeslerde takip edildi. Ratlara yapılan işlem sırasına göre numaralar verildi ve her biri ayrı kafeslere konuldu. Korneal abrazyonların iyileşme hızını takip etmek amacıyla postoperatif hemen, 8, 13, 18, 22, 27, 31, 36, 40. saatlerde seri kornea fotoğrafları çekildi (Nikon coolpix 4500). Fotoğraflar çekilirken lezyonların sınırlarının daha iyi seçilebilmesi için proparakain hidroklorür % 0,05 ile hazırlanmış % 5'lik floresein damlatıldı ve milimetrik bir skala kornea yanına kanarak lezyonlar fotoğraflandı.

Çalışma grubundaki ratların ağız mukozalarına ketamin anestezisi altında üçer mm lik abrazyonlar oluşturuldu. Bir hafta sonra bu ratlarında sağ gözlerine proparakain hidroklorür % 0,5 (Alcaine-Alcon) damla damlatılarak sonra 3 mm çaplı punc trepan ile lezyon sınırları belirlendi. Kimura spatülü ile epitel kazınarak düzgün kenarlı yuvarlak defektler oluşturuldu. Ratlara numaralar verildi ve ayrı kafeslere konuldu. Kontrol gurubunda olduğu gibi lezyon oluşturulduktan sonra hemen, 8, 13, 18, 22, 27, 31, 36, 40. saatlerde seri fotoğrafları çekildi. Hem çalışma hem de kontrol gurubunda, her çekim seansında en az üç resim çekildi ve en iyi resim seçilerek değerlendirilmeye alındı.

Tüm bu işlemler aynı kişi tarafından tek elden yapıldı. Fotoğraflama işlemi bittikten sonra resimler bilgisayara yüklendi ve korneal abrazyonların küçülme hızlarını ölçmek için alan hesaplamaları National Institutes of Health (NIH) nin internet sitesindeki ImageJ adlı program kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçların karşılaştırma ve değerlendirmeleri nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı.

#### 4.BULGULAR

Kontrol ve çalışma gurubundaki korneal epitel defektlerinin iyileşme süreçleri fotoğraflandıktan sonra ImageJ adlı programda alan hesaplamaları yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda resimler ve tablolarda gösterildiği şekildedir.

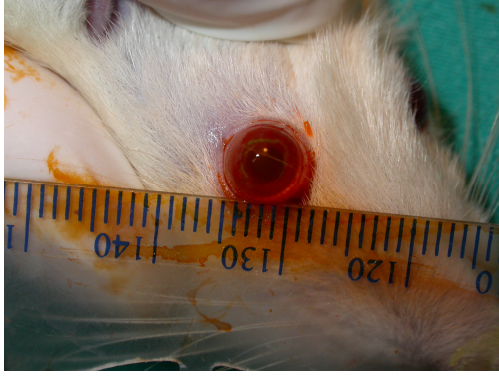
Çalışma gurubundaki üç nolu ratın iyileşme periyotları resimlerde görüldüğü şekilde gerçekleşmiştir.



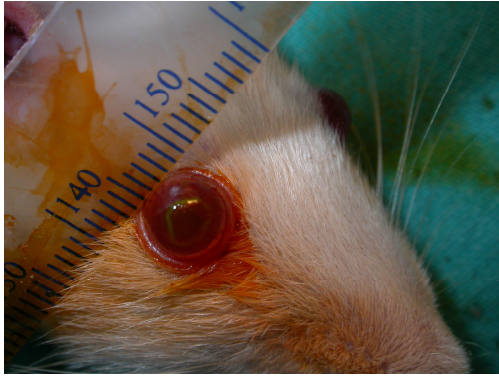
**Resim- 1. Yeni oluşturulmuş epitel defekti (10,02 mm<sup>2</sup>)**



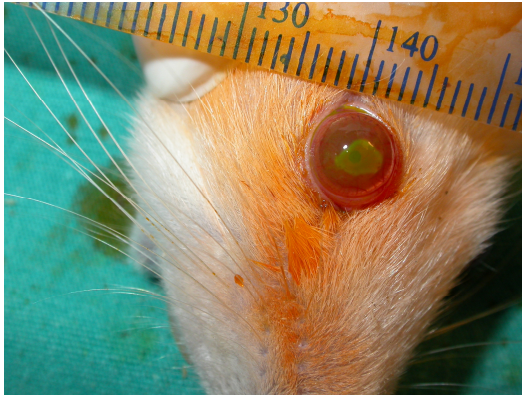
**Resim- 2. 8. saat. Düzgün sınırlı epitel defektinde çok az bir iyileşme oluştu (9,67 mm<sup>2</sup>)**



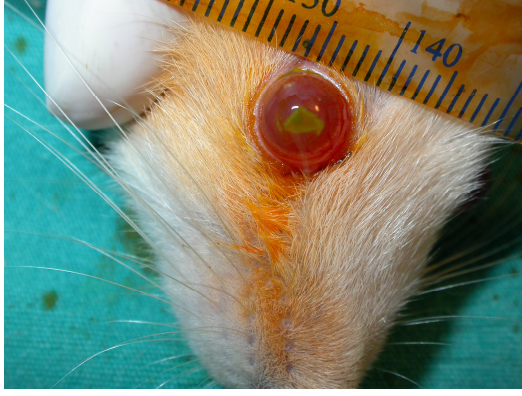
**Resim- 3. 13. saat. Kenarlarda konveks biçimde oluşan epitel migrasyonları görülmekte ( 7,67 mm<sup>2</sup> )**



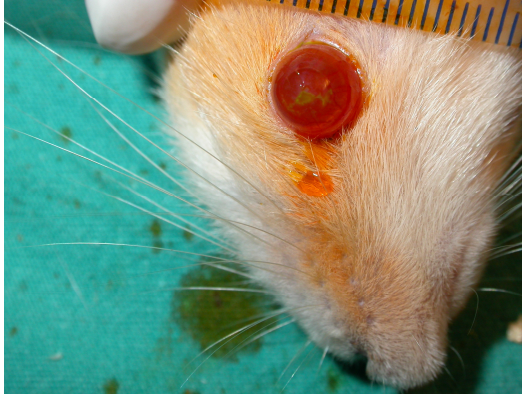
**Resim- 4. 18. saat. İyileşmenin hızlandığı dönem ( 4,47 mm<sup>2</sup> )**



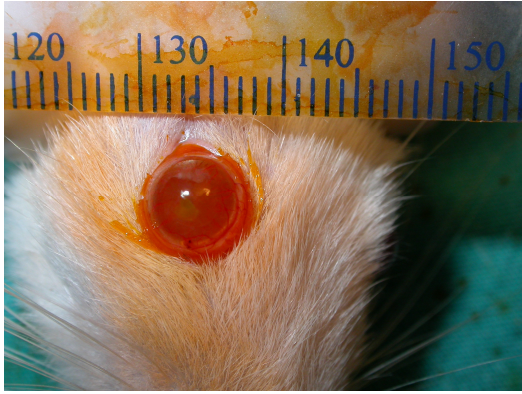
**Resim- 5. 22. saat. Lezyonun üçte birinin iyileştiği görülmekte ( 3,98 mm<sup>2</sup> )**



**Resim- 6. 27. saat. Üçgen şeklini almış lezyonun çapı çok küçülmüş durumda (1,91 mm<sup>2</sup>)**



**Resim- 7. 31. saat. Lezyonun % 96 lık bölümü kapanmış durumda (0,48 mm<sup>2</sup>)**



**Resim-8. 36.saat. Nokta şeklinde iyileşen lezyon**

Kontrol ve çalışma gurubunun kornea epitelinde oluşturulan lezyonların iyileşme miktarlarının alanları mm<sup>2</sup> olarak hesaplanmış ve tablo halinde verilmiştir.

KONTROL GURUBU	Post.op hemen	8.saat	13.saat	18.saat	22.saat	27.saat	31.saat	36.saat	40.saat
1.RAT	11,37	9,78	6,98	5,90	4,23	2,71	1,26	,60	,30
2.RAT	11,06	10,77	7,44	4,78	1,86	,63	,00	,00	,00
3.RAT	9,59	8,05	7,68	5,63	3,74	1,57	,36	,00	,00
4.RAT	10,56	6,72	3,69	2,83	6,40	,70	,00	,00	,00
5.RAT	9,62	9,61	9,37	9,02	4,36	2,10	,80	,02	,00
6.RAT	9,52	8,10	8,67	8,30	8,05	7,27	4,65	3,17	3,23
7.RAT	8,70	8,16	5,36	3,75	1,02	,33	,00	,00	,00

Tablo -1. Kontrol gurubundaki kornea epitel defektinin mm<sup>2</sup> olarak alan ölçüsü

ÇALIŞMA GURUBU	Post.op hemen	8.saat	13.saat	18.saat	22.saat	27.saat	31.saat	36.saat	40.saat
1.RAT	9,98	8,54	8,49	4,86	4,58	4,17	1,09	,11	,00
2.RAT	9,23	8,22	5,16	2,45	2,35	1,91	,85	,00	,00
3.RAT	10,02	9,67	7,67	4,47	3,98	1,91	,48	,06	,00
4.RAT	9,57	7,33	7,33	3,24	1,67	,84	,04	,07	,00
5.RAT	9,85	8,02	5,81	4,08	2,08	1,56	,66	1,36	,00
6.RAT	9,64	8,79	8,72	7,62	7,35	4,92	3,13	1,92	1,84
7.RAT	9,57	10,52	11,21	8,33	4,81	2,33	,66	,00	,00

Tablo -2. Çalışma gurubundaki kornea epitel defektinin mm<sup>2</sup> olarak alan ölçüsü

Her iki gurubun kornea epitelindeki abrazyonların kapanma miktarları ölçüldüğü saatlerdeki yüzdeler oranları tabloda gösterilmiştir.

KONTROL GURUBU	8.saat	13.saat	18.saat	22.saat	27.saat	31.saat	36.saat	40.saat
1.RAT	13,98	38,61	48,11	62,80	76,17	88,92	94,72	97,36
2.RAT	2,62	32,73	56,78	83,18	94,30	100	100	100
3.RAT	16,06	19,92	41,29	61,00	83,63	96,25	100	100
4.RAT	36,36	65,06	73,20	39,39	93,37	100	100	100
5.RAT	,10	2,60	6,24	54,68	78,17	91,68	99,79	100
6.RAT	14,92	8,93	12,82	15,44	23,63	51,16	66,70	66,07
7.RAT	6,21	38,39	56,90	88,28	96,21	100	100	100

Tablo -3. Kontrol gurubundaki kornea epitel defektinin iyileşme hızının oluşturulan defekte göre % olarak oranı

ÇALIŞMA GURUBU	8.saat	13.saat	18.saat	22.saat	27.saat	31.saat	36.saat	40.saat
1.RAT	14,43	14,93	51,30	54,11	58,22	89,08	98,90	100
2.RAT	10,94	44,10	73,46	74,54	79,31	90,79	100	100
3.RAT	3,49	23,45	55,39	60,28	80,94	95,21	99,40	100
4.RAT	23,41	23,41	66,14	82,55	91,22	99,58	99,27	100
5.RAT	18,58	41,02	58,58	78,88	84,16	93,30	86,19	100
6.RAT	8,82	9,54	20,95	23,76	48,96	67,53	80,08	80,91
7.RAT	-9,93	-17,14	12,96	49,74	75,65	93,10	100	100

Tablo -4. Çalışma gurubundaki kornea epitel defektinin iyileşme hızının oluşturulan defekte göre % olarak oranı

**Kontrol gurubundaki kornea epitel defektlerinin iyileşme miktarlarının bir önceki ölçüm ile bir sonraki ölçüm arasındaki farklarına bakıldı. İyileşme miktarlarının farkı ve yüzdesi şu şekilde bulundu.**

**1.Rat;** defekt oluşturulduktan sonra 8. saatte kontrol edildi. Lezyon  $1,60 \text{ mm}^2$  (%14,03) küçülmüştü. 13. saatte 8. saatteki defektin  $2,80 \text{ mm}^2$  si (% 28,65) iyileşmişti. 18. saatte 13. saatteki lezyonun  $1,08$  si (%15,44) daha iyileşmişti. 22. saatte  $1,67 \text{ mm}^2$  (%28,33) iyileşme olan lezyon 27. saatte  $1,52 \text{ mm}^2$  lik (%35,84) iyileşme gösterdi. 31. saatte  $1,46 \text{ mm}^2$  (%53) 36. saatte  $0,65 \text{ mm}^2$  (%52,07) 40. saatte  $0,30 \text{ mm}^2$  (%49,67) iyileşme oldu.

**2.Rat;** oluşturulan defektin iyileşme hızları 8, 13, 18, 22, 27 ve 31 saatteki ölçümlerde sıra ile şu şekilde gerçekleşti.  $0,29 \text{ mm}^2$  (%2,62),  $3,33 \text{ mm}^2$  (%30,92),  $2,66 \text{ mm}^2$  (%35,75),  $2,92 \text{ mm}^2$  (%61,09),  $1,23 \text{ mm}^2$  (% 66,13). 36. saatte lezyon tamamen iyileşmişti.

**3.Rat;** 8. saatte  $1,54 \text{ mm}^2$  (%16,05), 13. saatte  $0,36 \text{ mm}^2$  (%4,52), 18. saatte  $2,05 \text{ mm}^2$  (%26,70), 22. saatte  $1,89 \text{ mm}^2$  (% 33,59), 27. saatte  $2,17 \text{ mm}^2$  (% 58,13 ), 31. saatte  $1,21 \text{ mm}^2$  (% 77,2), 36. saatte  $0,36 \text{ mm}^2$  lik (% 100) iyileşme ile lezyon tamamen kapanmıştı.

**4.Rat;** hızlı bir iyileşme görülen bu ratta 8. saatte  $3,84 \text{ mm}^2$  (%36,36) ile başlayan kapanma 13. saatte  $3,03 \text{ mm}^2$  (% 45,05) ile devam etti. 18. saatte  $0,86 \text{ mm}^2$  si (%23,37) daha kapanan lezyonun 22. saatte  $2,19 \text{ mm}^2$  lik (% 77,35) bölümü daha kapandı. 27. saatte  $0,57 \text{ mm}^2$  lik (%89,08) kısımda kapanınca 31. saatte lezyonun son kalan  $0,7 \text{ mm}^2$  nin de (%100) kapanmasıyla tamamen iyileşti.

**5.Rat;** ilk saatlerde yavaş bir iyileşme izlenen bu lezyonda 8. saatte  $0,02$  (%0,17)  $\text{mm}^2$  lik bir kapanma oldu. 13. saatte  $0,23 \text{ mm}^2$  lik (% 2,45) az bir iyileşme oldu. 18. saatte bile nedeysel lezyonda hiç küçülme olmamış denecek kadar bir iyileşme vardı.  $0,36 \text{ mm}^2$  lik (% 3,76) minimal kapanma olmuştu. Bu saatten sonra hızla küçülen lezyonda 22. saatte  $4,66 \text{ mm}^2$  lik (% 51,65) bir iyileşme gerçekleşti. 27. saatte  $2,26 \text{ mm}^2$  lik (%51,81) bir kapanmadan sonra

31. saatte kalan lezyonun 1,30 mm<sup>2</sup> si (% 62,02) daha kapandı. Geriye kalan 0,80 mm<sup>2</sup> lik lezyonun 0,78 mm<sup>2</sup> si (% 97,99) 36. saatte 0.02 mm<sup>2</sup> lik (%100) kısımda 40. saatte kapandı.

**6.Rat;** 8. saatte 1,43 mm<sup>2</sup>lik (%14,97) bir iyileşme görülen lezyon 13. saatte hafif büyüme gösterdi. Lezyonda 0,57 mm<sup>2</sup> lik bir artış izlendi. 18. saatte 0,37 mm<sup>2</sup> lik (% 4,27) hafif bir küçülme tespit edildi. Yavaş bir iyileşme gösteren bu lezyonun 22. saatteki ölçümünde de bariz bir küçülme olmadı. 0,25 mm<sup>2</sup> lik ( %3,02) bir iyileşme vardı. 27, 31, 36. saatlerde de küçülme izlenmeyen lezyon 40. saatte de hala sebat etmekte idi.

**7.Rat;** 8. saatte 0,54 mm<sup>2</sup> lik (% 6,16) bir küçülme ile başlayan lezyon 13. saatte 2,80 mm<sup>2</sup> (% 34,36) daha küçüldü. 18. saatteki 1,61 mm<sup>2</sup> (% 30,08) lik küçülmeyi 22.saatteki 2,72 mm<sup>2</sup> (% 72,66) lik iyileşme takip etti. Son kalan 1,03 mm<sup>2</sup> lik lezyonun 0,7 mm<sup>2</sup> (% 67,97) lik kısmı 27. saatte 0,33 mm<sup>2</sup> (% 100) lik kısımda 31. saatte kapandı ve lezyon tamamen iyileşti.

**Çalışma gurubundaki kornea epitel defektlerinin iyileşme miktarlarının bir önceki ölçüm ile bir sonraki ölçüm arasındaki farklarına bakıldı. İyileşme miktarlarının farkı ve yüzdesi şu şekilde bulundu.**

**1.Rat;** Epitel defekti oluşturulduktan 8 saat sonra 1,44mm<sup>2</sup> lik (%14,45) bir alan kapanmıştı. 13. saatte lezyon hemen hemen hiç küçülmemişti. 18. saatte 3,63 mm<sup>2</sup> (%42,74) küçülme oldu. 22. saatte 0,28 mm<sup>2</sup> (%5,76), 27. saatte 0,41 mm<sup>2</sup> (% 9,02 ) 31. saatte 3,08 mm<sup>2</sup> (% 73,96) 36. saatte 0,98 mm<sup>2</sup> (%90,05) ve 40. saatte 0,11 mm<sup>2</sup> lik küçülme ile lezyon tamamen kapandı.

**2.Rat;** 8.saatte 1mm<sup>2</sup> (%10,08) küçüldü. 13. saatte 3,06 mm<sup>2</sup> (% 37,21), 18. saatte 2,71 mm<sup>2</sup> (%52,56) daha kapanan lezyonun 0,10 mm<sup>2</sup> si (% 4,08) de 22. saatte kapandı. Hayli küçülen lezyonun 1,06 mm<sup>2</sup> lik (% 55,69) kısmı 31.saatte ve son kalan 0,85 mm<sup>2</sup> si de (% 100) 36. saatte kapandı.

**3.Rat;** 0,35 mm<sup>2</sup> lik (% 3,49) hafif bir küçülme gösteren lezyonun 13. saatte 2 mm<sup>2</sup> si (%20,72) daha kapandı. 18. saatte 3,20 mm<sup>2</sup> lik (% 41,7) kapanmayı 22. saatteki 0,49 mm<sup>2</sup> lik

(% 10,96) iyileşme takip etti. 27. saatte 2,07 mm<sup>2</sup> (%51,93), 31. saatte 1,44 mm<sup>2</sup> (%75,01), 36. saatte 0,42 mm<sup>2</sup> (%87,03) ve 40. saatte son kalan 0,06 mm<sup>2</sup> lik kısmında kapanması ile lezyon tamamen iyileşti.

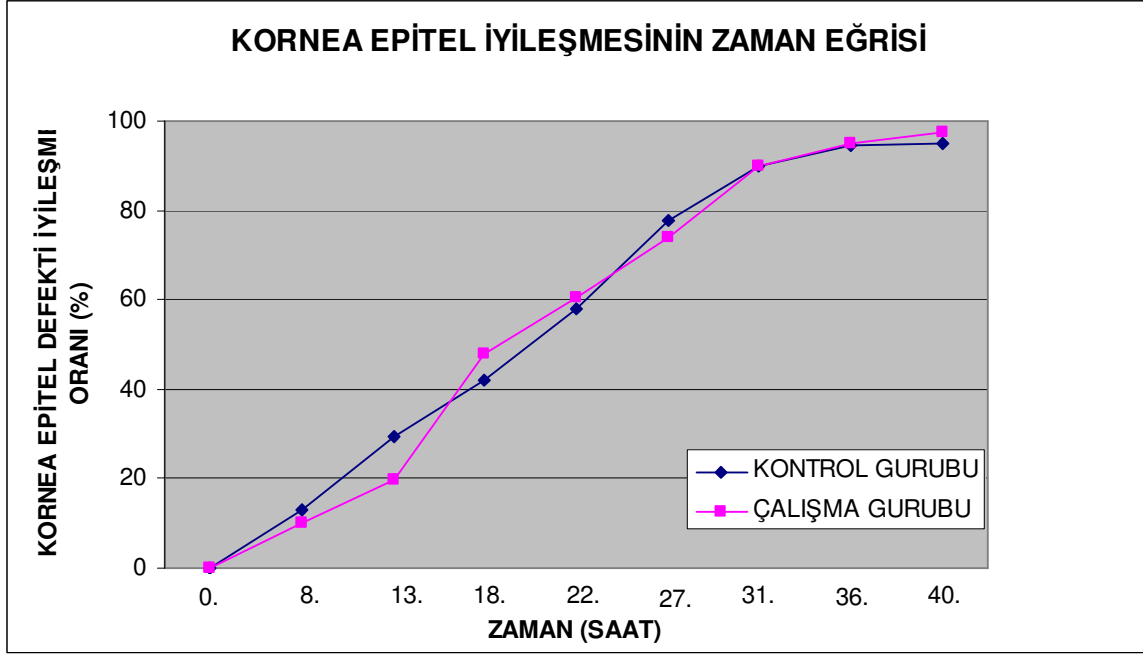
**4.Rat;** 8. saatte 2,24 mm<sup>2</sup> lik (% 23,4) kapanma ile başlayan lezyon 13. saatte ki ölçümünde hiç küçülme olmadı. 18. saatte 4,09 mm<sup>2</sup> lik (% 55,82) iyileşme oldu. 22. saatte 1,57 mm<sup>2</sup> lik (% 48,46) iyileşmeyi 27. saatteki 0,83 mm<sup>2</sup> lik (% 49,64) iyileşme takip etti. 36. saatte lezyonda hafif bir büyüme tespit edildi. Fakat 40. saatte lezyon tamamen kapanmıştı.

**5.Rat;** ilk 8 saatte 1,83 mm<sup>2</sup> (%18,55) iyileşme oldu. 13. saatte 2,21 mm<sup>2</sup> lik (%27,5) bir alan daha kapandı. 18 ve 22. saatlerde sıra ile 1,73 mm<sup>2</sup> (%29,82) ve 2 mm<sup>2</sup> lik (% 49,02) iyileşmeler saptandı. 27. saatte 0,52 mm<sup>2</sup> (%25,19), 31. saatte 0,90 mm<sup>2</sup> (%57,58) iyileşme oldu. 36. saatte 0,70 mm<sup>2</sup> lik (%106) bir büyüme tesbit edildi. 40. saatte lezyon tamamen kapanmıştı.

**6.Rat;** 8. saate 0,86 mm<sup>2</sup> lik (% 8,91) iyileşme gözlemlendi. 13. saatte minimal bir iyileşme vardı. 18. saatte 1,09 mm<sup>2</sup> lik (% 12,56) kapanma gerçekleşti. 22. saate 0,27 mm<sup>2</sup> lik (%3,54) alan daha kapandı. 27. saatte 2,43 mm<sup>2</sup> (%33,1) ve 31. saatte 1,79 mm<sup>2</sup> (%36,38) daha kapandı. 36. saatte 1,21 mm<sup>2</sup> (%38,62) iyileşme oldu. 40. saatte 0,08 mm<sup>2</sup> (% 4,17) daha iyileşti fakat hala iyileşmeyen alan mevcuttu.

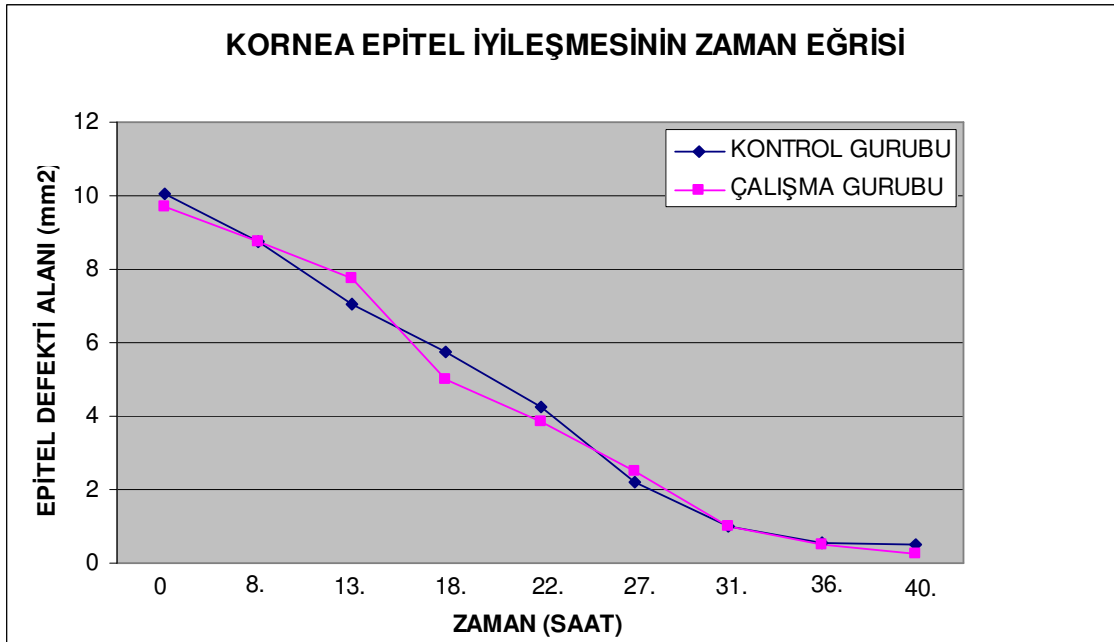
**7.Rat;** 8. ve 13. saatlerde 0,95 mm<sup>2</sup> (% 9,91) ve 0,68 mm<sup>2</sup> lik (%6,49) bir artış gözlemlendi. 18. saatte hızlanan iyileşme 2,88 mm<sup>2</sup> (%25,66) ve 22. saatteki 3,52 mm<sup>2</sup> lik (%42,26) iyileşme ile devam etti. 27. saatteki 2,48 mm<sup>2</sup> (% 51,56), 31. saatteki 1,67 mm<sup>2</sup> (%71,59) ve 36. saatteki 0,66 mm<sup>2</sup> lik (%100) iyileşme ile tamamen kapandı.

Kontrol ve çalışma gurubundaki ratların korneal epitel iyileşmelerinin yüzdelik grafiği görüldüğü şekildedir.



Grafik-1. Kornea epitel iyileşmelerinin guruplar arasındaki iyileşme miktarlarının oranı

Her iki guruptaki epitel defektlerinin kapanan alanların  $\text{mm}^2$  olarak grafiksel gösterimi şekildeki gibi olmaktadır.



Grafik- 2. Kornea epitel iyileşmelerinin  $\text{mm}^2$  olarak miktarları

## 5. TARTIŞMA

Korneal epitel iyileşmesi ile ilgili çalışmalar günümüzde yeniden popüler bir duruma gelmiştir. Son yıllarda artan refraktif cerrahi uygulamalarda hızlı epitel iyileşmesi hasta rehabilitasyonu için oldukça önemlidir.

Rask ve ark yaptıkları bir çalışmada; aynı seansta, bir hafta arayla, iki hafta arayla, sekiz hafta arayla iki gözlerine lazer yaptıkları hastaların epitel iyileşme hızlarını karşılaştırdılar. Bu çalışmada bir hafta arayla lazer yapılan hastanın epitel iyileşme hızını diğer şekillerde yapılanlardan anlamlı derecede hızlı olduğunu buldular (1). İkinci gözdeki epitelin hızlı iyileşmesinin sebebinin her iki gözde kornea epitelini etkileyen ve aktive eden endojen maddelerin olduğu düşünülmektedir. Bu maddenin bazı yazarlar tarafından tanımlanan in vitro olarak korneal epitel hücre göçünü uyaran EGF nin olabileceği düşünülmektedir ( 66).

Bu çalışmalar ışığında “acaba vücudun herhangi bir yerinde oluşturulan epitel defektinin iyileşmesi başka bir yerdeki epitel defektinin iyileşme hızını etkiler mi?” diye düşünülerek bu çalışma planlandı. Çalışmamızda ağız mukozasında açılan epitel defektinin bir hafta sonra oluşturulan korneal epitel defekti iyileşme hızına olan etkisi incelendi. Epitel iyileşme hızında kontrol gurubu ile çalışma gurubu arasında çalışma gurubu lehine fark vardı. Ağızda epitel defekti oluşturulan ratlarda ortalama kornea epiteli iyileşme hızı 18 ve 22. saatlerde kontrol grubundan daha yüksekti. Ancak aradaki fark olgu sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ölçümler yapılırken kullandığımız topikal anestezi damla ve floroseinin epitel iyileşmesine olumsuz etki yapması söz konusu olabilir. Ama her iki grupta aynı uygulama yapıldığı için bu durum göz ardı edildi.

Epitelin mekanik veya kimyasal etki ile soyulmasından bir saat sonra epitelyal iyileşme başlar. Bazal hücreler uzar ve abrazyon alanına yalancı ayaklarla uzanırlar. Bu

mekanizmanın nasıl oluştuğu anlaşılamamıştır. filamentleri epitelyal hücre göçünü sağladığını göstermişlerdir. Fakat süreç hücre mitozundan bağımsızdır. Zıt olarak, bazal hücrelerdeki normal mitotik aktivite, epitel hasarından hemen sonra sonlanır. Birkaç saat içinde, yenilenmiş mitotik aktivite epiteli normal kalınlığına getirir. Bu olaylar, hasara uğramış epitel tabakası tarafından verilen genel bir yanıtla olur. Epitel iyileşmesi ve bunun üzerindeki iyileşmeyi etkileyen değişik maddelerin etkisi son yıllarda bildirilmiştir. Matsumoto ve Ishibashi, tavşan korneasında iyileşmenin üç fazını tanımlamıştır; birkaç saat içinde sonlanan plato fazı, yeniden yüzey oluşmasının ikinci fazı ve üçüncü faz olarak florosein boyanmasının kaybına kadar süren yavaşlama fazı (67). Bizim çalışmamızda da bulgular ve grafiklere bakıldığında bu fazlar izlenebilmektedir. İlk saatlerde her iki grupta da yavaş bir iyileşme izlenirken özellikle 13. saatte hızlı bir iyi süreç başladı. Bu süreç 22.saate kadar devam etti. 27. saatten sonra yavaşlama fazı bariz bir şekilde görüldü.

Crossan ve ark. çalışmaları tavşan modellerinde epitelyal iyileşmenin bifazik sürecinin latent fazı takiben lineer bir iyileşme fazı olduğunu tanımladılar. İlk yara büyüklüğünün kapanma oranı ve latent fazın süresi ile farklı yara büyüklüklerinde epitelyal göçün oranında önemli bir fark görmediler (10). Matsuda ve ark. ilk yara alanına bağlı olarak oluşan epitel defektlerin iyileşme oranlarını belirttiler; geniş yaralar (8 mm), küçük yaralardan (4mm) daha hızlı olmaktadır. Bununla birlikte, epitel hücre göçünün lineer olduğunu ve hem geniş hem de küçük yaralarda benzer olduğunu belirttiler. Farklı yara büyüklüklerindeki yara iyileşme oranlarındaki değişimler matematiksel olarak açıklanabilir ve fizyolojik mekanizmalardaki farklılıkları yansıtmaz (68). Çalışmamızda epitel defektlerinin kapanma sürecinde 13 ile 22. saatler arasında hem çalışma hem de kontrol gurubundaki ratların epitel defektlerinde literatürle uyumlu olarak lineer bir iyileşme izlenmiştir.

Tavşanlarda küçük (6mm) alkali maddeye bağlı epitel defektinin mekanik olarak oluşturulan abrazyonla benzer sürede kapandığını gösterilmiştir. Büyük korneal abrazyonlar

benzer iyileşme paternleri gösterdiler. Kontakt lens, mekanik travma, alkali ajanlar ve deterjanlarla olan abrazyonlar aynı morfolojik şekilde iyileştiriler. Epitel defektindeki alanın orantılı azalışı, tam iyileşme olana kadar sabit bir epitel hücre göçünün olduğunu gösterir. Bu, diğer araştırmacıların gözlemleriyle uyumludur. Dikkati çeken diğer bir nokta ise yaralanma nedeni ne olursa olsun tüm abrazyonların reepitelizasyon sürecinde aynı kapanma paterni gösterdikleridir. Üç-altı koldan konveks biçimde migrasyon gösteren öncü epitel hücreleri defekt boyunca gelişmekte, merkeze doğru ilerlemektedir. Karşılaşan uçlar sonuçta değişik geometrik şekiller yaratmakta ve epitel tamamen kapanmadan önceki dönemde tek veya çift Y biçiminde çizgisel defekt halini almaktadırlar (10). Bizim çalışmamızda lezyonlar tüm ratlarda yuvarlak olarak oluşturuldu. İyileşmeye başladıktan sonra birkaç farklı kadrandan merkeze doğru kollar oluştu ve lezyon küçüldükçe değişik geometrik şekiller aldı. Sonunda lezyonlar nokta veya kırık çizgiler oluşturarak kapandılar.

Korneoskleral limbusun epitel iyileşmesine olan katkısı üzerine yapılan çalışmalar ilginç sonuçlar ortaya koymuştur: Ebato, Thoft and Friend, korneoskleral limbusun epitel yenilenmesi için olası hücre kaynağını oluşturduğunu öne sürmüşler, limbal korneal hücrelerin en yüksek mitoz hızı ve en kısa ikiye katlanma zamanına sahip olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı araştırmacılar kornea epitel devamlılığının sürekli proliferasyon ve periferdeki daha genç hücrelerin santrale doğru migrasyonu (sentripedal göç) ve sonrasında da yüzeyden eksfoliyeye oldukları biçiminde gerçekleştiğini savundular (12).

Matsuda, Ubels ve Ederhauser ise çalışmalarında iyileşme hızının başlangıç yara genişliğine bağlı olduğunu ve geniş yaraların (8 mm) küçük yaralardan (4 mm) daha hızlı kapandığını gösterdiler. Ancak yine de tüm yaralarda epitel migrasyonu lineer ve sabit hızda gerçekleşmekteydi (68).

## **6. SONUÇ**

Kornea yara iyileşmesi sistemik bir süreçtir. Vücudun herhangi bir yerinde oluşan bir epitelyal defektin iyileşmesinden bir hafta sonra korneada bir defekt oluşsa, bu korneal defekt daha hızlı iyileşebilecektir. İyileşmeyen veya zor iyileşen kornea ülserlerinde bu sistemik mekanizmanın yararlı olup olmayacağını değerlendirmek için yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Rask R., Koch P., Ehlers J.J.: Epithelial healing in the second eye after corneal abrasion. *Acta Ophthalmol.*;74:232-2341, 1996.
- 2- Deborah PL.: Cornea and External Diseases, In "Manual of Ocular Diagnosis and Therapy", Brown and Company,106-108, Philadelphia, 1991.
- 3- Gürün R.: Embriyoloji ve Anatomi, In " Göz Hastalıkları" 3-38, İstanbul, 1997.
- 4- Şahinoğlu K, Özkuş K.: Orbital Bölge, In " Uygulamalı Anatomi ", Arıncı K., Ersoy M., Türkiye Klinikleri Yayınevi,642-656, Ankara, 1993.
- 5- Aydın P., Akova Y.: Temel Göz Hastalıkları, Güneş Kitabevi, 147–148,Ankara,2001
- 6- Kanski J.J.: Disorders of the Conjunctiva, *Clinical Ophthalmolgy*. 4th Edition, Butterworth-Heinemann Ltd. London, 55–90, 1999.
- 7- Tomidokoro A, Oshika T, Amano S, Eguchi K, Eguchi S.: Quantitative analysis of regular and irregular astigmatism induced by pterygium. *Cornea*; 18(4):412–415, 1999.
- 8-Kaufman HE, Barron AB, McDonald MB, Waltman SR.: Corneal trauma. *The Cornea.*; Chapter 22:599-642,1991.
- 9- Fujikawa LS, Foster S, Gipson IK, Colvin RB.: Basement membrane components in healing rabbit corneal epithelial wounds: Immunofluorescence and ultrastructural studies. *J.Cell Biol.*;98:128-138,1984.
- 10-Crosson CE, Klyce SD, Beuerman RW.: Epithelial wound closure in the rabbit cornea. A biphasic process.*Invest Ophthalmol Vis Sci.*;27(4):464-73, 1986.
- 11-Wang HM, Berman M, Law M.: Latent and active plasminogen activator in corneal ulceration. *Invest. Ophthalmol.Vis.Sci.*;26:511-524,1985.

- 12- Thoft RA, Friend J.: Permeability of regenerated corneal epithelium. *Experimental Eye Research.*; 21:409-416,1975.
- 13- Dua HS, Forrester JV.: The corneoscleral limbus in human corneal epithelial wound healing. *Am.J Ophthalmol.*;110:646-656 1990.
- 14- Chen JJY, Tseng SCG.: Abnormal corneal epithelial wound healing in partial thickness removal of limbal epithelium. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*;32:2219-2233,1991.
- 15- Danjo S, Friend J, Thoft RA.: Conjunctival epithelium in healing of corneal epithelial wounds. *Invest. Ophthalmol.Vis.Sci.*;28:1445-1449,1987.
- 16- Chan KY, Jones RR, Bark DH, Swift J, Parker Jr JA, Haschke RH.: Release of neuronotrophic factor from rabbit corneal epithelium during wound healing and nerve regeneration. *Exp.Eye Res.*;45:633-646,1987.
- 17- Newell FW.: Anatomy of the cornea. *Ophthalmology, Principles and Concepts.*:pp.8-13. 1992.
- 18- Özçetin H.: Miyopi ve tedavisi, , Bursa, Nobel Matbaacılık.;250–253, 2002.
- 19- Azar DT, Ang RT, Lee JB, Kato T, Chen CC, Jain S, Gabison E, Abad JC.: Laser subepithelial keratomileusis:electron microscopy and visual outcomes of flap photorefractive keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol.*;12:323-328,2001.
- 20- Wilson SE, He YG, Weng J et al.: Epithelial injury induces keratocyteapoptosis: hypothesized role for the interleukin -1 system inthe modulation of corneal tissue organization and wound healing.*Exp Eye Res.*;62:325-327,1996.
- 21- Gao J, Gelber-Schwalb TA, Addeo JV, et al.: Apoptosis in the rabbit cornea after photorefractive keratectomy.*Cornea.*;16:200-8,1997.

- 22- Helena MC, Baerveldt F, Kim WC, et al.: Keratocyte apoptosis after corneal surgery. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.*;39:276–83,1998.
- 23- Mohan RR, Hutcheon AE, Choi R, et al.: Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res.*;76:71– 87, 2003.
- 24- Kamiyama K, Iguchi I, Wang X et al.: Effects of PDGF on the migration of rabbit corneal fibroblast and epithelial cells. *Cornea.*;17:315-25, 1998.
- 25- Andersen JL, Ehlers N.: Chemotaxis of human keratocytes is increased by platelet-derived growth factor, epidermal growth factor, transforming growth factor –alpha, acidic fibroblast growth factor ,insulin –like growth factor-1, and transforming growth factor-beta. *Curr Eye Res.*;17:79-87.48,1998.
- 26- Kim WJ, Mohan RR, et al.: Effect of PDGF, IL-1 alpha, and BMP2/4 on corneal fibroblast chemotaxis: expression of the platelet –derived growth factor system in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*;25:842-50,1999.
- 27- Masur SK, Dewal HS, Dinh TT, et al.: Myofibroblasts differentiate from fibroblasts when plated at low density. *Cell Biology.*;93(9): 4219–4223,1996.
- 28- Jester JV, Petroll WM, Cavanagh HD.: Corneal stromal wound healing in refractive surgery: The role of myofibroblasts. *Proc Retin eyes Res.*;93:4219-23, 1999.
- 29- Chakravarti S, Petroll WM , Hassell JR, et al.: Corneal opacity in lumican–null mice: defects in collagen fibril structure and packing in the posterior stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*;41:3365-73, 2000.
- 30- Gabler B, Winkler von Mohlenfers C, Dreiss AK, et al.: Vitality of epithelial cells after alcohol exposure during laser-assisted subepithelial separation. *J Cataract Refract Surg.*; 28:1841–1846,2002.

- 31-Pallikaris IG, Naoumidi, Kalyvianaki MI, et al.: Epi-LASIK: comparative histological evaluation of mechanical and alcohol-assisted epithelial separation. *J Cataract Refract Surg.*;29:1496-50, 2003.
- 32-Matsui H, Kumano Y, Zushi I, et al.: Corneal sensation after correction of myopia by photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Cataract Refract Surg.*; 27:370-373,2001.
- 33- Totan Y, Günalp İ.: Refraktif cerrahi yöntemler. *MN Oft.*; 2 (1):10-15, 1995.
- 34- Nishida T, Nakagawa S, Awata T, Ohashi Y, Watanabe K, Manabe R.: Fibronectin promotes epithelial migration of cultured rabbit cornea in situ. *J Cell Biol.*;97:1653-1657,1983.
- 35- Nishida T, Nakagawa S, Nishibayashi C, Tanaka H, Manabe R.: Fibronectin enhancement of corneal epithelial wound healing of rabbits in vivo. *Arch.Ophthalmol.*;102:455-456, 1984.
- 36- Watanabe K, Frangieh G, Reddy CV.: *Ken Arch. Ophthalmol.* 1984;102:455-456yon KR: Effect of fibronectin on corneal epithelial wound healing in the vitamin A-deficient rat. *Invest.Ophthalmol. Vis. Sci.*;32:2159-2162,1991.
- 37- Phan TMM, Foster CS, Zagachin LM, Colvin RB.: Role of fibronectin in the healing of superficial keratectomies in vitro. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*;30:386-391,1989.
- 38- Phan TMM, Foster GS, Wasson PJ, Fujikawa LS, Zagachin LM, Colvin RB.: Role of fibronectin and fibrinogen in healing of corneal epithelial scrape wounds. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*;30:377-385,1989.
- 39- Newton C, Hatchell DL, Kliintworth GK, Brown CF.: Topical fibronectin and corneal epithelial wound healing in the rabbit. *Arch.Ophthalmol.*;106:1277-1279,1988.
- 40- Soong HK, Hassan T, Varani J, Huang SCM, Brennan M.: Fibronectin does not enhance EGF-mediated acceleration of corneal epithelial wound closure. *Arch .Ophthalmol.*;107:1052-1054,1989.

- 41- Frangieh G, Hayashi K, Teekhasaene C, Wolf G, Colvin RB, Gibson HK, Kenyon KR.: Fibronectin and corneal epithelial wound healing in the vitamin-A deficient rat. *Arch. Ophthalmol.*;107:567-571,1989.
- 42- Nishida T, Nakagawa, Awata T, Tani Y, Manabe R.: Fibronectin eye drops for traumatic recurrent corneal erosion. *Lancet*;August:521-522,1983.
- 43- Nishida T, Ohashi Y, Awata T, Manabe R.: Fibronectin, a new therapy for corneal trophic ulcer. *Arch.Ophthalmol.*;101:1046-1048,1983.
- 44- Nishida T, Nakamura M, Mishima H, Otori T.: Differential modes of action of fibronectin and EGF on rabbit corneal epithelial migration. *J Cell Physiol.*;145:549-554,1990.
- 45- Schultz G, Khaw PT, Oxford K, Macauley S, Van Setten G, Chegini N.: Growth factors and ocular wound healing. *Eye.*;8:184-187,1994.
- 46- Kitazawa T, Kinoshita S, Fujita K, Araki K, Watanabe H, Ohashi Y, Manabe R.: The mechanism of accelerated corneal epithelial healing by human EGF. *Invest.Ophthalmol. Vis.Sci.*;31:1773-1778,1990.
- 47- Brazzell RK, Stern ME, Aquavella JV, Beuerman RW, Baird L.: Human recombinant EGF in experimental corneal wound healing. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*;32:336-340,1991.
- 48- Tripathi RC, Raja SC, Tripathi BJ.: Prospects for EGF in the management of corneal disorders. *Survey Ophthalmol.*;34(6):457-462,1990.
- 49- Singh G, Foster CS.: EGF in alkali burned corneal epithelial wound healing. *Am J Ophthalmol.*;103:802-807,1987.
- 50- Mathers WD, Sherman M, Fryczkowski A, Jester JV.: Dose-dependent effects of EGF on corneal wound healing. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*;30:2403-2406,1989.

- 51- Wilson SE, Schultz GS, Chegini D, Weng J, He Yu-G.: EGF, TGF alpha, TGF beta, Acidic FGF, Basic FGF and IL-1 proteins in the cornea. *Exp Eye Res.*;59:63-72,1994.
- 52- Woost PG; Brightwell J, Eiferman RA, Schultz GS.: Effect of growth factors with dexamethasone on healing of rabbit corneal stromal incisions. *Exp. Eye Res.*;40:47- 60,1985.
- 53- Happenreijts VPT, Peis E, Vrensen FJM, Treffers WF.: Effect of platelet derived GF on endothelial wound healing of human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*;35:150-161,1994.
- 54- Gallar J, Pozo MA, Rebollo I, Belmonte C.: Effects of capsaicin on corneal wound healing. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*;31:1968-1974,1990.
- 55- Petroustos G, Guimaraes R, Giraud J, Poliques Y.: Antibiotics and corneal epithelial wound healing. *Arch Ophthalmol.*;101:1775-1778,1983.
- 56- Stern GA, Schemmer GB, Farber RD, Gorovoy MS.: Effect of topical antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. *Arch Ophthalmol.*;101:644-64,1983.
- 57- Singh G.: Corticosteroids in corneal endothelial healing. *Exp Eye Res.*;41(4):487-495.63, 1985.
- 58- Puelhorn G, Sosath G, Thiel HJ.: The effect of 5-iodo-2'deoxyuridine (IDU) and dexamethasone on corneal wound healing in the rabbit. *Acta Ophthalmologica.*;56:40-52,1978.
- 59- Petroustos G, Guimaraes R, Giraud JP, Poliquen Y.: Corticosteroids and corneal epithelial wound healing. *British J Ophthalmol.*;66:705-708,1982.
- 60- Phillips K, Arffa R, Cintron C, Rose, Miller D, Kublin C, Kenyon KR.: Effects of prednisolone and medroxyprogesterone on corneal wound healing, ulceration and neovascularization. *Arch.Ophthalmol.*;101:640-643,1983.
- 61- Jaffe NS, Jaffe SM, Jaffe GF.: Healing of the wound. *Cataract Surgery and Its Complications.*;Chapter 2:21-32,1990.

62- Ubels JL, Edelhauser HF, Austin KH.: Healing of experimental corneal wounds treated with topically applied retinoids. *Am.J Ophthalmol.*;95:353-358,1983.

63- Ubels JL, Edelhauser HF, Foley KM, Liao JC, Gressel P.: The efficacy of retinoic acid ointment for treatment of xerophthalmia and corneal epithelial wounds. *Curr.Eye Res.*; 4(10):1049-1057,1985.

64- Aquavell JV, del Carro M, Musco PS, Ueda S, de Paolis M.: The effect of a collagen bandage lens on corneal wound healing:A preliminary report. *Ophthalmic Surg.*;8:570-573,1987.

65- Ali Z, Insler M.: A comparison of therapeutic bandage lenses, tarsorrhaphy and antibiotic and hypertonic saline on corneal epithelial wound healing. *Ann Ophthalmol*;18:22-24, 1986.

66- Morimoto K, Mishima H, Nishida T, Otori T.: Role of urokinase type plasminogen activator in corneal epithelial migration. *Thromb heamost.*;69:387-391, 1993.

67- Matsumoto Y, Ishibashi Y.:Corneal epithelial wound healing. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.*;88(10):1329- 34, 1984.

68- Matsuda M, Ubels JL, Edelhauser HF.: A larger corneal epithelial wound closes at a faster rate. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*;26:897-900, 1985.

## **ÖZ GEÇMİŞİM**

Altı Ocak 1977 yılında Ermenkte doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Konyada tamamladım. 1995 yılında YYÜ Tıp Fakültesine girdim. 2001 yılında fakülteyi birincilikle bitirdim. 2002 Eylül TUS sınavında YYÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Bölümünü kazandım.2007 yılında uzman oldum. Orta düzeyde İngilizce bilmekteyim. Evliyim iki kız babasıyım.