



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**TAVŞANLARDA DENEYSSEL OLUŞTURULAN KORNEA ALKALİ  
YANIKLARININ SAĞALTIMINDA MEDİKAL OZONUN  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Yağmur KUŞCU  
CERRAHİ ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. İsmail ALKAN

VAN-2018

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TAVŞANLARDA DENEYSEL OLUŞTURULAN KORNEA ALKALİ  
YANIKLARININ SAĞALTIMINDA MEDİKAL OZONUN  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Yağmur KUŞCU  
CERRAHİ ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
DOKTORA TEZİ  
DANIŞMAN

DANIŞMAN  
Prof. Dr. İsmail ALKAN

VAN-2018


Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TDK-2017-6269 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

## KABUL VE ONAY


Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Cerrahi Anabilim Dalında Veteriner Hekim Yağmur KUŞCU tarafından hazırlanan “Tavşanlarda Deneysel Oluşturulan Kornea Alkali Yanıklarının Sağaltımında Medikal Ozonun Etkilerinin Araştırılması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17/12/2018

  
Prof. Dr. İsmail AİKAN  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Başkanı

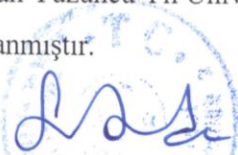
  
Prof. Dr. Mecit YÖRÜK  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Üyesi

  
Prof. Dr. Musa GENÇCELEP  
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Jüri Üyesi

  
Prof. Dr. Vedat BARAN  
Kafkas Üniversitesi  
Jüri Üyesi

  
Doç. Dr. Mehmet SAĞLAM  
Ankara Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Semiha DEDE  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Tavşanlarda Deneysel Oluşturulan Kornea Alkali Yanıklarının Sağaltımında Medikal Ozonun Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Yağmur KUŞCU

Tarih: 26/11/2018

İmza:

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam sũresince sahip oldukları bilgi birikimi ve gũrũřleriyle beni yũnlendiren, her zaman desteklerini hissettiğim çok kıymetli Anabilim Dalı Başkanı ve danışman hocam sayın Prof. Dr. İsmail ALKAN'a, doktora eğitimime ve mesleki tecrũbeme katkıda bulunan, tez boyunca bilimsel yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Nazmi ATASOY, Prof. Dr. Abuzer TAŐ, Prof. Dr. Musa GENÇCELEP, Prof. Dr. Loğman ASLAN, Dr. Őđ. Őyesi Abdullah KARASU' ya, mesai arkadaşlarım Arş. Gũr. Caner KAYIKCI, Arş. Gũr. Dr. Tunahan SANCAK ve Veteriner Hekim Aliye ALKILIN'a, bu projeyi destekleyen Van Yũzũncũ Yıl Őniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na teŐekkũrlerimi sunarım. Ayrıca doktora eğitimimin her aşamasında bũyũk sabır ve Őzveriyle hep yanımda olan eŐim Oğuzhan KUŞCU'ya, canım aileme ve dostlarıma teŐekkũr ederim.

## ÖZET

**Kuşcu Y. Tavşanlarda Deneysel Oluşturulan Kornea Alkali Yanıklarının Sağaltımında Medikal Ozonun Etkilerinin Araştırılması, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, 2018.** Çalışmada tavşanlarda sodyum hidroksitle (NaOH) deneysel olarak oluşturulan kornea alkali yanıklarının sağaltımında medikal ozonun farklı uygulama şekillerinin korneal iyileşme üzerine olan etkinliğinin klinik ve histopatolojik olarak incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla araştırmada toplam 32 adet Yeni Zelanda ırkı erkek tavşan kullanıldı. Deneklerin sadece sağ gözlerinin sentral korneasına 1 N NaOH emdirilmiş 6 mm çaplı filtre kağıdı 1 dk süre ile uygulandı. Deneklerin hiç birinde diğer oküler yapılar alkali ajandan etkilenmedi. Tavşanlar rastgele dört gruba ayrıldı. Alkali ajan oluşturulduğu gün 1. gün kabul edildi. Sağaltıma alkali yanık oluşturulduktan hemen sonra başlandı. Birinci grup (K) kontrol grubu olarak bırakıldı. Bu gruba medikal ozon uygulaması yapılmadı. İkinci gruba (M), üçer (3) gün aralıklarla subkonjuktival ozonlanmış kan uygulandı. Üçüncü gruba (S), üçer (3) gün aralıklarla subkonjuktival medikal ozon uygulaması yapıldı. Dördüncü gruba (O), üçer (3) gün aralıklarla major otoheterapi uygulandı. Klinik değerlendirme amacıyla, korneada alkali yanık oluşturulduktan sonraki 1, 3, 7, 14 ve 21. günlerde (günün sabah saatlerinde), schirmer gözyaşı testi, korneal opasite (bulanıklık) değerlendirilmesi ve korneal erozyon alanının ölçümü yapıldı. 21. günün sonunda sakrifiye edilen tavşanların bulbus oculi ekstirpasyonu yapılarak, doku örnekleri alınıp % 10' luk formol solüsyonunda tespit edildi. Klinik değerlendirmeler neticesinde, epitelyal iyileşme açısından M grubu istatistiksel açıdan en iyi grup olurken, bunu S grubu ve ardından O grubu takip etti. Herhangi bir sağaltımın uygulanmadığı K grubu iyileşme açısından en zayıf grup olarak belirlendi. Gruplar arasından reepitelizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Çalışmada sağaltım grupları ile kontrol grubu arasında opasite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 21. günün sonunda M grubu opasifikasyonu diğer gruplara göre bir miktar daha küçüktü. Sonuç olarak histopatolojik bulguların klinik bulgularla uyum gösterdiği ortaya çıktı. Elde edilen klinik, istatistiksel ve histopatolojik bulgular ışığında; korneal alkali yanığında medikal ozon sağaltımının farklı uygulama tekniklerinin, kontrol grubuna kıyasla oluşan komplikasyonları büyük oranda giderdiği ve korneal reepitelizasyonu hızlandırdığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Kornea Alkali Yanığı, Medikal Ozon, Tavşan.

## ABSTRACT

**KUŞCU Y. Investigation of the Effects of Medical Ozone on the Treatment of Experimentally Induced Corneal Alkali Burns in Rabbits, Department of Surgery, Faculty of Veterinary Science, Institute of Health Sciences, Van Yüzüncü Yıl University, Ph.D. Thesis, Van, 2018.** The aim of this study is to clinically and histopathologically evaluate the efficiency of different applications of medical ozone on corneal healing in the treatment of experimentally induced corneal alkali burns with sodium hydroxide (NaOH) in rabbits. For this purpose, a total of 32 New Zealand male rabbits were used in the study. To start with, 6 mm-diameter sized filter paper impregnated with 1 N NaOH was applied to the central cornea of only right eyes for 1 min. In none of the subjects, other ocular structures were affected by the alkaline agent. The rabbits were randomly divided into four groups. The day on which the alkali agent was formed was accepted as day 1. The treatment was started immediately after the alkali burn was formed. The first group was left as the control group (K) and was not applied medical ozone. The second group (M) was administered subconjunctival ozonated blood at three (3) day intervals. The third group (S) was given subconjunctival medical ozone at three (3) day intervals. The fourth group (O) was applied major autohemotherapy at three (3) day intervals. For clinical evaluation, on the days 1, 3, 7, 14, and 21 (in the morning) after the formation of alkali burn in the cornea, the Schirmer tear test, corneal opacity evaluation, and corneal erosion area measurement were made. At the end of the 21<sup>st</sup> day, the rabbits were sacrificed, extirpation of bulb oculi was performed, and tissue samples were taken in 10% formol solution. As a result of clinical evaluations, group M was statistically the best in terms of epithelial recovery, followed by group S and then group O. In the absence of any treatment, group K was the weakest group in terms of recovery. There was a statistically significant difference between the groups in terms of reepithelization. Yet, there was no statistically significant difference between the treatment groups and the control group in terms of opacity. At the end of the 21<sup>st</sup> day, group M opacification was slightly smaller than the other groups. In conclusion, histopathological findings appeared to be consistent with clinical findings. In the light of the clinical, statistical and histopathological findings, different application techniques of medical ozone treatment in corneal alkali burn were found to significantly reduce complications compared to the control group and accelerate corneal reepithelization.

**Keywords:** Corneal Alkali Burn, Medical Ozone, Rabbit.

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XI
TABLolar LİSTESİ.....	XIV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi.....	3
2.2. Kornea Histolojisi.....	4
2.2.1. Epitel kat.....	5
2.2.2. Stroma (substantia propria).....	6
2.2.3. Desement membran.....	7
2.2.4. Endotel kat.....	7
2.3. Konjunktiva ve Üçüncü Göz Kapağı.....	8
2.4. Lakrimal Sistem.....	10
2.4.1. Anatomi ve fizyoloji.....	10
2.4.2. Gl. lakrimalis ve gl. niktans.....	11
2.4.3. Gl. lakrimalis aksesuar.....	11
2.4.4. Prekorneal gözyaşı filmi.....	12
2.5. Kornea Yarasının İyileşme Mekanizması.....	13
2.5.1. Epiteliyumun iyileşmesi.....	14
2.5.2. Stromanın iyileşmesi.....	14
2.5.3. Descement membran ve endotelyumun iyileşmesi.....	15
2.6. Korneada Gözlenen Reaksiyonlar.....	16
2.6.1. Korneal ödem.....	16
2.6.2. Korneal vaskülarizasyon.....	17



2.6.3. Skar oluşumu.....	18
2.6.4. Korneal pigmentasyon.....	18
2.7. Korneanın Kimyasal Yaralanmaları.....	19
2.8. Medikal Ozon.....	20
2.8.1. Ozon (O <sub>3</sub> ).....	20
2.8.2. Fiziko-kimyasal ve biyokimyasal özellikleri.....	21
2.8.3. Metabolik ve fizyolojik etkileri.....	21
2.8.4. Ozon sağaltımının tarihçesi.....	22
2.8.5. Medikal ozonun etki mekanizması.....	23
2.8.6. Ozon sağaltımının uygulama yöntemleri.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hayvan Materyali .....	28
3.2. Anestezi Protokolü .....	28
3.3. Alkali Yanık Oluşturma Modeli.....	28
3.4. Grupların Oluşturulması ve Sağaltım Protokolü.....	34
3.5. Klinik Değerlendirme.....	38
3.6. Histopatolojik Değerlendirme.....	39
3.7. İstatistiki Değerlendirme.....	40
4. BULGULAR.....	42
4.1. Yanığın Oluşturulduğu Gün (1. gün).....	42
4.2. Sağaltımın 3. Günü.....	46
4.3. Sağaltımın 7. Günü.....	47
4.4. Sağaltımın 14. Günü.....	49
4.5. Sağaltımın 21. Günü.....	50
4.6. Histopatolojik Bulgular.....	52
5. TARTIŞMA .....	75
6. KAYNAKLAR.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	88
EKLER.....	90
EK1. Etik Kurul Raporu.....	90
Ek 2. Tez Orjinallik Raporu.....	91

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>Ca(OH)<sub>2</sub></b>	: Kalsiyum hidroksit
<b>COOH</b>	: Karboksil
<b>CXL</b>	: Cross-linking
<b>GAG</b>	: Glikozaminoglikan
<b>Gl.</b>	: Glandula
<b>gr</b>	: Gram
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen-eozin
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>Ig A</b>	: İmmunoglobulin A
<b>K</b>	: Kontrol
<b>K<sup>+</sup></b>	: Potasyum
<b>kJ</b>	: Kilojoule
<b>KOH</b>	: Potasyum hidroksit
<b>L</b>	: Litre
<b>LOP</b>	: Lipit oksidasyon ürünleri
<b>M</b>	: Subkonjunktival ozonlanmış kan
<b>m<sup>3</sup></b>	: Metreküp
<b>mg</b>	: Miligram
<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>Mg(OH)<sub>2</sub></b>	: Magnezyum hidroksit
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>µm</b>	: Mikrometre
<b>mm<sup>2</sup></b>	: Milimetrekare
<b>mm Hg</b>	: Milimetre civa
<b>mol</b>	: Mol sayısı
<b>mV</b>	: Milivolt
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>NADH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid
<b>NaOH</b>	: Sodyum hidroksit

<b>NH<sub>4</sub>OH</b>	: Amonyum hidroksit
<b>NO</b>	: Nitrikoksit
<b>O</b>	: Major otohemoterapi
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen molekülü
<b>O<sub>3</sub></b>	: Ozon
<b>OH</b>	: Hidroksil
<b>Ortalama ± SH</b>	: Ortalama±standart hata
<b>PDGF</b>	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
<b>PTF</b>	: Prekorneal gözyaşı filmi
<b>ROS</b>	: Serbest oksijen radikalleri
<b>S</b>	: Subkonjunktival ozon
<b>SH</b>	: Sulfhidril
<b>TGF-β</b>	: Transforming growth faktör beta
<b>IL-1</b>	: İnterlökin 1
<b>TNF- α</b>	: Tümör nekroz faktör alfa

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Korneanın mikroskopik tabakaları A) epiteliyum; B) stroma; C) desement membran D) endoteliyum. H&E, 25 x .....	8
<b>Şekil 2.</b>	Köpek korneasının histolojisi a) anterior epiteliyum; b) bazal membran; c) stroma; d) desement membran; e) endoteliyum .....	8
<b>Şekil 3.</b>	Medikal ozon uygulaması sonrası ortaya çıkan temel biyolojik etkilerin özeti	25
<b>Şekil 4.</b>	Schirmer testi uygulaması .....	29
<b>Şekil 5.</b>	Gözkapağı spekulumu ve 3. gözkapağının uzaklaştırılması .....	30
<b>Şekil 6.</b>	Whatman filtre kağıdının yerleştirilmesi .....	31
<b>Şekil 7.</b>	Filtre kağıdı uzaklaştırıldıktan sonra korneada şekillenen yanığın görünümü	32
<b>Şekil 8.</b>	Floresein boyama .....	33
<b>Şekil 9.</b>	Çalışmada kullanılan medikal ozon jeneratörü .....	34
<b>Şekil 10.</b>	Kulak venasından kanın alınması .....	36
<b>Şekil 11.</b>	Tavşandan alınan kanın medikal ozonla muamele edilmesi .....	37
<b>Şekil 12.</b>	Ozonlanmış kanın subkonjunktival olarak uygulanması .....	38
<b>Şekil 13.</b>	Kornea dokusunda 5 farklı alanda stromal kalınlık ölçümü gerçekleştirilen histomorfometrik analiz programı arayüzü LeicaDM 5000 Trinoküler Araştırma Mikroskopu ve Leica Qwin V3 yazılım .....	41
<b>Şekil 14.</b>	Gruplara ait schirmer gözyaşı testi grafiği (mm/dk) .....	44
<b>Şekil 15.</b>	Gruplara ait korneal erozyon alanı (mm <sup>2</sup> ) grafiği .....	46
<b>Şekil 16.</b>	Sağaltımın 3. gün görüntüleri A) K grubu, B) M grubu, C) S grubu, D) O grubu .....	48
<b>Şekil 17.</b>	Sağaltımın 7. gün görüntüleri A) K grubu, B) M grubu, C) S grubu, D) O grubu .....	50
<b>Şekil 18.</b>	Sağaltımın 14. gün görüntüleri A) K grubu, B) M grubu, C) S grubu, D) O grubu .....	51
<b>Şekil 19.</b>	Sağaltımın 21. gün görüntüleri A) K grubu, B) M grubu, C) S grubu, D) O grubu .....	53
<b>Şekil 20.</b>	Gruplara ait korneal kalınlık ölçüm ortalaması .....	57
<b>Şekil 21.</b>	Kornea yüzeyinde yaygın ve şiddetli koagülasyon nekrozu (Oklar), epitel katmanının tamamen ordan kalktığı dikkati çekmektedir (K grubu).	

	H&E boyama, 240x .....	58
<b>Şekil 22.</b>	Kornea dış yüzeyinde, iç detay göstermeyen nekrotik doku sınırı (Oklar arası) (K grubu). H&E boyama, 120x .....	59
<b>Şekil 23.</b>	Nekroz ve yangısal hücre infiltrasyonu yanısıra, yeni şekillenen kapillar damarlar (Ok) (K grubu). H&E boyama, 120x .....	60
<b>Şekil 24.</b>	İridokorneal açığı hizasında, epitel yüzünde nekroz ve geniş kapillar damarlar ile etraflarında yangı hücreleri izlenmekte (K grubu). H&E boyama, 120x .....	61
<b>Şekil 25.</b>	Neovaskülarizasyon ve yangı hücreleri ile kalınlaşmış kornea dokusu (S grubu). H&E boyama, 120x .....	62
<b>Şekil 26.</b>	Korneanın derin katlarına kadar ilerleyen şiddetli nekroz (S grubu). H&E boyama, 120x .....	63
<b>Şekil 27.</b>	Kornea yüzeyinden ayrılmış halde nekrotik doku (S grubu). H&E boyama, 240x .....	64
<b>Şekil 28.</b>	Epitel kat üzerinde şekillenen nekroz ile epitel katın sağlam dokudan demarkasyonu dikkati çekmekte (S grubu). H&E boyama, 120x .....	65
<b>Şekil 29.</b>	Kornea dış yüzeyinde dejeneratif ve nekrotik hücre kalıntıları ile neovaskülarizasyon (S grubu). H&E boyama, 240x .....	66
<b>Şekil 30.</b>	Epitel ve endotel katlarının sağlam olarak yer aldığı kornea dokusunda, bağ doku fibrillerinde ondüla tarsi dizilimi (Büyük oklar) ve bir adet kapillar (küçük ok) (O grubu). H&E boyama, 120x .....	67
<b>Şekil 31.</b>	Doku hasarı sonrası şekillenen tamir faaliyetlerini gösteren geniş neovaskülarizasyon odakları (O grubu). H&E boyama, 240x .....	68
<b>Şekil 32.</b>	Epitel katmanında orta derecede dejeneratif değişikliklerin yanısıra yaygın yangısal hücre infiltrasyonu ve hiperemik kapillarlar (O grubu). H&E boyama, 120x .....	69
<b>Şekil 33.</b>	Kornea epitel yüzeyinde multifokal nekrotik değişiklikler ile bir alanda şiddetli yangısal reaksiyon (O grubu). H&E boyama, 120x .....	70
<b>Şekil 34.</b>	Histolojik olarak normal görünümde kornea yapısına rağmen, belirgin fibroblastik aktivite (oklar) (M grubu). H&E boyama, 240x .....	71
<b>Şekil 35.</b>	Normal kornea histolojisi yanısıra, çok katlı rejeneratif epitel görülmekte (ok) (M grubu). H&E boyama, 120x .....	72
<b>Şekil 36.</b>	Epitel katmanında yer yer nekroz ve bağdoku fibrillerini birbirinden ayıran	

ödem (M grubu). Hematoksilen eozin boyama, 120x .....	73
<b>Şekil 37.</b> Hiperplastik ve rejeneratif epitel dokusu (Büyük oklar), kornea dokusunda tamir faaliyetleri dikkati çekmekte (M grubu). H&E boyama, 120x .....	74
<b>Şekil 38.</b> Kornea epitel yüzeyinde multifokal ve hafif şiddette dejeneratif değişiklikler (M grubu). H&E boyama, 120x .....	75



## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Saf ozonun özellikleri .....	21
<b>Tablo 2.</b>	K grubundaki olguların schirmer göz yaşı miktarları (mm/dk) .....	43
<b>Tablo 3.</b>	M grubundaki olguların schirmer göz yaşı miktarları (mm/dk) .....	43
<b>Tablo 4.</b>	S grubundaki olguların schirmer göz yaşı miktarları (mm/dk) .....	43
<b>Tablo 5.</b>	O grubundaki olguların schirmer göz yaşı miktarları (mm/dk) .....	43
<b>Tablo 6.</b>	K grubundaki olguların fluorescein boyama sonrası korneal erozyon alanı sonuçları (mm <sup>2</sup> ) .....	45
<b>Tablo 7.</b>	M grubundaki olguların fluorescein boyama sonrası korneal erozyon alanı sonuçları (mm <sup>2</sup> ) .....	45
<b>Tablo 8.</b>	S grubundaki olguların fluorescein boyama sonrası korneal erozyon alanı sonuçları (mm <sup>2</sup> ) .....	45
<b>Tablo 9.</b>	O grubundaki olguların fluorescein boyama sonrası korneal erozyon alanı sonuçları (mm <sup>2</sup> ) .....	46
<b>Tablo 10.</b>	Olguların 1, 3, 7, 14 ve 21. gün ortalama korneal opasite ölçümleri (mm <sup>2</sup> ) .....	47
<b>Tablo 11.</b>	K grubuna ait stromal korneal kalınlığı ölçümleri .....	55
<b>Tablo 12.</b>	M grubuna ait stromal korneal kalınlığı ölçümleri .....	55
<b>Tablo 13.</b>	S grubuna ait stromal korneal kalınlığı ölçümleri .....	55
<b>Tablo 14.</b>	O grubuna ait stromal korneal kalınlığı ölçümleri .....	56
<b>Tablo 15.</b>	Gruplara ait stromal korneal kalınlığı ölçümlerinin istatistiksel sonuçları	56

## 1. GİRİŞ

Sağlıklı bir oküler yüzey iyi ve tam bir görüşün sağlanması için gereklidir. Yakıcı özellikteki kimyasal maddeler temizlik malzemelerinde, sanayide ve inşaat alanında yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu durum insan ve hayvanların kimyasal maddelere temasını da artırmaktadır (Şaroğlu ve Arıkan, 2002).

Göz hassas yapısı nedeniyle kimyasal kazalardan en çok etkilenen organlardan biridir. Kimyasal maddeler arasında önemli bir yer tutan alkali maddelerin oluşturduğu lezyonların sağaltımı zor bir durum olup büyük bir sorun teşkil etmektedir (Burns ve ark., 1989; Burns ve ark., 1990; Şaroğlu ve Arıkan, 2002 ). Alkali yanıklar, hızlı ve ilerleyici tahribata yol açarak keskin görüşün azalması veya kaybı gibi kalıcı oküler hasara neden olabilirler (Burns ve ark., 1989; Şaroğlu ve Arıkan, 2002).

Kimyasal kazalarda alkali maddelerin asit maddelere kıyasla dokuya hızlı penetre olmasından dolayı prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir (Eslani ve ark., 2014). Oluşan komplikasyonların şiddeti, kimyasal maddenin konsantrasyonuna, temas süresine, miktarına ve özelliklerine göre değişiklik gösterir. Alkali yanığı takiben korneal ülserle sonuçlanabilen çok sayıda yıkımlanma işlemleri olur (Tuft ve Shortt, 2009; Fish ve Davidson, 2010).

Kornea, bulbus oculi'nin en özellikli dokusu olup saydamlığı devam ettiği sürece ışığın kırılarak görüntünün retina üzerinde oluşumunu sağlar (Wilkie ve Whittaker, 1997; Akın ve Samsar, 2001). Kimyasal bir hasarı takiben korneanın bütünlüğünü tehdit eden epifora, blefarospazm, fotofobi, vaskularizasyon ve opasite artışı gibi klinik belirtileri önlemeye yönelik birçok sağaltım tekniği kullanılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sağaltımda ilk amaç, etkilenen bölgeden alkali maddeyi hızlıca uzaklaştırmak ve yüzey pH'sını dengelemektir. İlk müdahalenin ardından inflamasyonu baskılayıcı ve re-epitelizasyonu destekleyici sağaltıma başlanılmalıdır (Christmas, 1991; Meller ve ark.,2000).

Ozon, birçok hastalığın sağaltımında yaklaşık 30 yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar ozon sağaltımının antienflamatuar ve yara iyileştirici etkiye sahip olduğunu göstermiştir. (Kaya ve ark., 2016). Ozon, çoklu



doymamış yağ asitleri, antioksidan bileşikler ve karbonhidratlar gibi bir dizi maddelerle reaksiyona girer. Dokularda oksijenizasyonu artırarak ve lokal yangıyı azaltarak metabolizmayı stimule eder (Bocci, 1999).

Ozonun, keratokonjiktivitis, kornea ülserleri, glokom, retinal dejenerasyonlar, retinitis pigmentosa gibi birçok göz hastalığının sağaltımında kullanıldığına dair çalışmalar mevcuttur (Ogata ve Nagahata, 2000; Vigna ve Menendez-Cepero 2007). Ancak farklı uygulama tekniklerinin, korneal alkali yanıklarında sağaltım edici etkisi üzerine araştırmalar mevcut değildir.

Çalışmamızda korneal alkali yanık sonrası oluşan epitel defekt ve korneal opasite üzerine etkili olabileceğini düşündüğümüz medikal ozonun farklı uygulama tekniklerinin kontrol grubuyla karşılaştırarak sağaltım sonrası klinik ve histopatolojik değişimlerin gözlenmesi planlandı. Ayrıca alkali maddelerin teması sonrası şekillenen klinik bulguların ve medikal ozonun farklı uygulama teknikleriyle yaptığımız sağaltım protokolünün, gözyaşı miktarına olan etkilerinin ortaya koyması amaçlandı. Etiyolojisi alkali madde olmasa da klinik bulguları benzerlik gösteren ve sıkça karşılaşılan kornea hasarların sağaltımında, gittikçe önem kazanan bir sağaltım yöntemi haline gelen medikal ozonun farklı uygulama tekniklerinin faydalı olabileceği düşünüldü.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi

Kornea, sklera ile birlikte göz küresinin sert, fibröz dış tabakasını (tunica fibrosa bulbi) oluşturur. Kornea ve sklera, hücre ve protein yapısı yönünden benzerlik gösterse de görünüm ve işlevleri farklıdır. Fibröz tabakada anterior yerleşim gösteren kornea tamamen avasküler ve saydam bir yapıya sahiptir. Öncelikli görevi ışığı kırarak derin dokulara ulaştırmaktır. Posteriyör yerleşim gösteren opak renkli sklera ise fibröz tabakanın büyük kısmını oluşturur. Sklera göz küresinin sertliğinden sorumludur, gözün şeklini destekler. Skleranın çoğunluğu farklı çaplarda tip I kollajen liflerden ve yoğun düzensiz bağ dokudan meydana gelir. Skleranın anterioru, yarısaydam (transludent) bulbar konjunktiva ile kaplıdır. Kornea, sklera ve bulbar konjunktiva'dan oluşan bu nokta limbus olarak adlandırılır. Limbusun eni yaklaşık olarak 1-3 mm arasındadır (Maggs, 2008). Kornea epitelinin asıl kök hücreleri kornea skleral limbusta yer almaktadır (Ross ve Pawlina, 2010).

Kedi ve köpek korneası, insan korneasına kıyasla nispeten daha büyüktür. Göz küresinin yaklaşık olarak %30'unu oluşturur. Işığın azaldığı durumlarda, büyük kornea daha fazla miktarda ışığın pupillaya girişini sağlar. Çoğu hayvanlarda kornea elips şeklinde olup, horizontal (yatay) çapı, vertikal (dikey) çapından daha büyüktür. Korneanın kalınlığı türler arasında farklılık göstermekle beraber kalınlık genellikle 1 mm'den küçüktür. Köpek ve sığır korneasının en kalın bölgesi merkez olup, at ve kedilerde ise en kalın bölge limbus'tur. Normal köpek korneası dikey 12-16 mm, yatay 13-17 mm, kalınlığı merkezde 0.45-0.55 mm ve periferde 0.50-0.65 mm'dir. Kedi korneası dikey 15-16 mm, yatay 16-17 mm olup merkez ve perifer kalınlığı yaklaşık 0.58 mm'dir. Tavşanlarda ise korneanın dikey çapı 13,5-14 mm, yatay çapı 16-17 mm, kalınlık uniform bir yapıya sahip olup ortalama 0.37 mm'dir. Korneal kalınlık hayvanın yaşı ve ağırlığıyla birlikte artış gösterir (Adams, 1988; Crispin, 2002a; Eroschenko, 2005; Maggs, 2008; Cook ve ark., 2009; Gelatt ve Brooks, 2011a; Mescher, 2013; Şaroğlu, 2013).

Şeffaf kornea göze gelen ışınları kırar ve retina üzerinde görüntü oluşması için gözün içerisine giren yeterli miktarda ışığın iletilmesini sağlar (Akın ve Samsar, 2001; Metzler, 2015; Avki, 2012a). Kornea göz küresinin esas kırıcı elemanı olup, 1,376 kırıcılık indeksine sahiptir (Ross ve Pawlina, 2010).

Korneanın saydamlığı, kornea fizyolojisine özgü çeşitli faktörlerin bir ürünüdür (Cook ve ark., 2009;). Korneanın saydamlığını sağlayan özellikler şunlardır:

- Kan damarlarının bulunmaması.
- Hücre yoğunluğunun az olması.
- Melanin (veya diğer pigmentleri) içermemesi.
- Kısmen dehidrasyon durumunun sürdürülmesi (posterior endotelyumun fizyolojik pompası ile epitel ve endotelyumun mekanik bariyerleri tarafından sağlanır).
- Precorneal gözyaşı filmi tarafından sağlanan düzgün bir optik yüzeyin bulunması.
- Stromal kollajen liflerinin düzenli bir şekilde dizilişi.
- Yüzey epitelinin non-keratinize yapıda olması, keratinizasyonun olmayışı (Maggs, 2008; Avki, 2012a; Metzler, 2015; Şaroğlu, 2013).

Kornea, zengin bir duyuşal sinir ağına sahiptir (Crispin, 2002a). Kornea epiteliumu ve anterior stromanın duyuşal innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik dalları tarafından sağlanır. Avasküler yapıya sahip olan kornea'nın oksijen ve besin ihtiyacı, external olarak difüzyon yoluyla gözyaşı tabakasından, internal olarak da humor aköz'den sağlanmaktadır. Ayrıca periferik kornea, limbal kapillar pleksus'lardan oksijen ihtiyacını sağlamaktadır (Cook ve ark., 2009).

Kornea görülebilir kan damarı ve lenfoid dokudan yoksundur, bu yapılar perilimbal dokularda bulunur (Crispin, 2002a).

## **2.2. Kornea Histolojisi**

Kornea enine kesitte başlıca 4 katmanlı yapıdan meydana gelir. Bu yapılar dıştan içe doğru,

- Epitelyum
- Stroma
- Desement membran
- Endotelyum 'dur (Crispin, 2002a; Cook ve ark., 2009; Metzler, 2015).

Akın ve Samsar (2001), kornea epitelyumunun bazal laminasını ayrı bir kat olarak değerlendirmişlerdir. Buna göre korneanın enine kesitte 5 tabakası histolojik olarak dıştan içe doğru aşağıdaki gibidir:

- Epitelyum anteriyoris kornea (epitel kat)
- Lamina limitans anteriyor (epitel katın bazal laminası)
- Substansiya propriya kornea (stroma)
- Lamina limitans posteriyor (desement membran)
- Endotelyum kamera anteriyoris (endotel kat)

Bowman membranı olarak adlandırılan korneal stromanın anterior bölgesi, kedi ve köpekte mevcut olmayıp, insanlarda ve kuşların çoğunda vardır (Gelatt ve Brooks, 2011a).

### **2.2.1. Epitel kat**

Fiziksel bir bariyer görevi görür. Yüzey ektoderminden gelişir. Non-keratinize, çok katlı yassı epiteldir. 5-7 hücre tabakası kalınlığındadır. Kornea kalınlığının yaklaşık % 10'unu meydana getirir. Dışta 2-3 katlı non-keratinize yassı hücreler, ortada 2-3 katlı kanatsız hücreler ve içte bazal membranı üreten tek katlı bazal epitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Bazal hücreler, bazal membrana hemidesmozomlar aracılığı ile bağlanır. İnce fibriller, bazal epitel, bazal membran ve subepitelyal stromayı birbirine bağlar. Bazal hücreler bölünür, bölünen hücreler yüzeye doğru hareket ederler, kanat hücreleri gibi yassılaşırlar ve giderek organellerinin çoğunu kaybederler. Bölünme kapasitesi yüksek olan bazal hücreler, kornea yüzeyinin yenilenmesi ve onarımından sorumludur. Limbusdaki kök hücrelerden köken alırlar, sürekli mitoz geçirir ve merkeze doğru göç ederler. Yüzeydeki yassı hücrelerin mikrovillusları gözyaşı tabakasına doğru uzanır. Bu mikrovilluslar, gözyaşının tüm kornea yüzeyinde film tabakası halinde kalmasını sağlar. Lipofilik / hidrofobik özelliğe sahip epitel kat, likit ve hidrofilik ilaçların geçişini engeller

(Crispin, 2002a; Maggs, 2008; Dubielzig ve ark., 2010; Ross ve Pawlina, 2010; Gelat ve Brooks, 2011; Dudek, 2014; Metzler, 2015).

### **2.2.2. Stroma (substantia propria)**

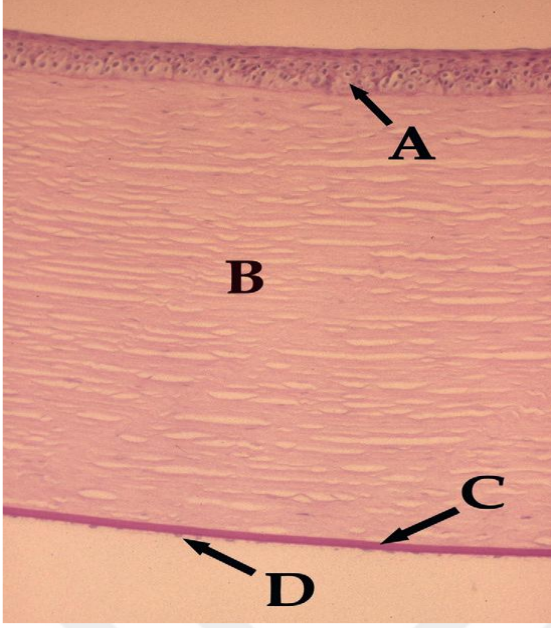
Kornea kalınlığının büyük kısmını (yaklaşık olarak %90'nı) oluşturur. Mesodermal kökenlidir (Slatter, 2001c). Temel olarak keratositlerden, paralel kollajen fibrillerden ve temel maddeden oluşmaktadır. Fibriller üniform bir çapa sahiptir ve korneanın tüm çapı boyunca limbustan limbusa uzanan yassı tabakaya benzer tabakalar halinde (lameller) sıralanmışlardır. Stromal kollajen fibrillerin düzenli dizilimleri ışığın dağılmasını minimize eder ve korneanın saydamlığına katkıda bulunur (Crispin, 2002a; Maggs, 2008; Cook ve ark., 2009; Mescher, 2013). Lamellar stroma; yapısal bütünlüğü, rijiditeyi ve göz küresi şeklini korur. Göz küresinin rijiditesi, retina üzerine ışığı odaklamak için gerekli olan fiziksel özellikleri içerir. Bu rijidite, kollajenöz korneal stroma ve skleranın gerilme özelliklerine ve fizyolojik olarak yüksek intraoküler basıncın devamlılığına dayanır. Kornea, büyük oranda gözün kırılma yüzeyini oluşturur. Korneanın şekil ya da kalınlığındaki herhangi bir değişiklik retina üzerindeki ışığın odaklanmasını etkiler (Dubielzig ve ark., 2010). Temel madde (proteoglikanlar, proteoglikanlarla ilişkili GAG'lar, glikoproteinler) lamellalar arası boşlukta bulunur. Keratositler, kollajen fibrilleri ve ekstrasellüler matriks arasında iç içe geçmiştir. Yetişkin korneasında, keratositler az miktarda bulunur. Stromal lamellerin bütünlüğünü korumaya yardımcı olan hücresel uzantılara sahiptir. Kornea yaralanmalarında, keratositler fibroblastları aktive eder, kollajen ve temel maddenin prekürsörlerini üretir. Normal korneada lökosit, lenfosit ve makrofajlar nadir bulunur, bu hücreler büyük oranda epitel tabakada ve daha az miktarda stromada mevcuttur (Crispin, 2002a; Metzler, 2015). Stromada damar ve pigmentin bulunmaması optik şeffaflık için gereklidir (Cook ve ark., 2009). Derin kornea hasarından sonra, keratositler fibroblastlara farklılaşır ve skar oluşumuna katkıda bulunur. Stromanın hidrofilik özelliğinden dolayı, su ve fluorescein boyasını absorbe eder (Metzler, 2015).

### **2.2.3. Desement membran**

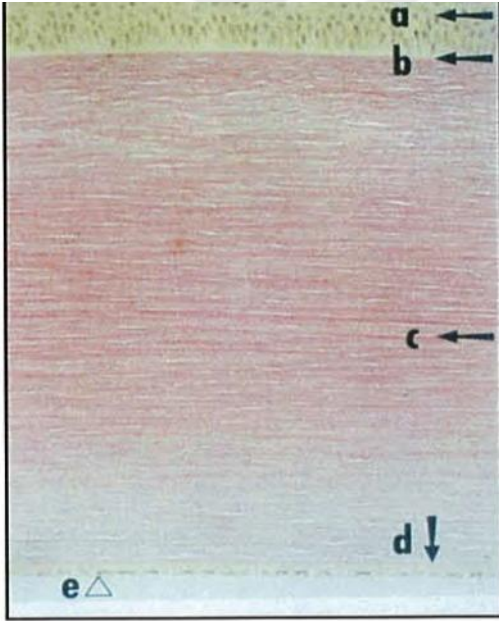
Endotelyumun bazal membranıdır. Anterior endotelyum ve posterior stroma arasında uzanır (Maggs, 2008; Slatter, 2001c). Mesodermal kökenlidir. Saydam ve kısmen elastiktir. Yaşlanmayla birlikte kalınlığı artar (Slatter, 2001c). Desement membran, kornea endotelindeki posterior hücreler tarafından yaşam boyunca üretilir, ancak kornea endoteli'nin rejenerasyon özelliği, tavşanlar hariç, memelilerin çoğunda yaşamın erken dönemlerinde azalır. Endotel hücreler öldüğü zaman, boşluklarda yer alan komşu hücrelerle yer değiştirir. Sonuç olarak, hayvan yaşlandıkça, endotelyum inceler, descement membran kalınlaşır (Crispin, 2002a; Gelatt ve Brooks, 2011a). Tamamen stromal kaybın şekillendiği ülserlerde, desement membran da ülserleşebilir. Florescein ile boyanmaz, bu yüzden koyu ve transparan olarak görülür. Korneanın derin yara ve ülserlerinde, merkezde dışa doğru, kabartı şeklinde görülebilir (desemetosel) (Maggs, 2008).

### **2.2.4. Endotel kat**

Yüksek metabolik aktiviteye sahip tek katlı heksagonal şekilli hücrelerden oluşmuştur. Mesodermal kökenlidir (Slatter, 2001c). Korneanın posterior tabakasını şekillendirir. Korneanın hidrasyon dengesinin korunmasında büyük öneme sahiptir. Stromadan ön kamaraya suyun hareketini sağlayan aktif membran kanal mekanizması aracılığıyla ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPaz pompası), korneal stromadaki su miktarını azaltarak korneanın saydamlığının sürdürülmesini sağlar (Crispin, 2002a; Cook ve ark, 2009; Dubielzig ve ark., 2010; Gelatt ve Brooks, 2011a). Yaşlılık ve endotelyum sayısının azalması, travmalar ve şirurjikal hasarlar korneal hidrasyon dengesinin bozulmasına neden olur, böylece korneada ödem gelişir (Gelatt ve Brooks, 2011a). Sağlıklı yetişkin bir insanda hücre yoğunluğu yaklaşık 2500 hücre/  $\text{mm}^2$  iken, genç bir köpekte hücre yoğunluğu yaklaşık 2800 hücre/  $\text{mm}^2$ 'dir. Her yıl hücre miktarı % 0.6 oranında azalmaktadır. Hücre yoğunluğu 500 ile 800 hücre/ $\text{mm}^2$ 'ye düştüğünde korneal ödem ve korneal dekompanasyon gelişir, korneal saydamlık azalır (Maggs, 2008; Gelatt ve Brooks, 2011a; Pacheco, 2014).



**Şekil 1.** Korneanın mikroskopik tabakaları A) epiteliyum; B) stroma; C) desement membran D) endoteliyum. H&E, 25 x (Gelatt ve Brooks, 2011a).



**Şekil 2.** Köpek korneasının histolojisi a) anterior epiteliyum; b) bazal membran c) stroma; d) desement membran; e) endoteliyum (Crispin, 2002a).

### 2.3. Konjunktiva ve Üçüncü Göz Kapağı

Konjunktiva, embriyolojik olarak ektoderm ve mezenşimden oluşmuştur (Crispin, 2002b). Anatomik olarak tüm memelilerde benzerlik gösterir. Göz kapağı kenarlarından

limbusa kadar uzanır ve orbita ve göz küresi için dış çevreye karşı önemli bir bariyer görevi sağlar. Eksternal elementlere karşı ilk savunma hattını oluşturur. Elastik yapısı göz kapağı ve göz küresi hareketlerine uyum sağlar. Endorbital ya da periorbital fasyaya bağlıdır. Göz küresi üzerindeki konjunktiva bulbar fasya (ya da tenon kapsülü) ile yakın temas halindedir ve limbusa bağlanır (Gelatt ve Brooks, 2011b). Üçüncü göz kapağı ve göz kapaklarının iç yüzeyini, 3. göz kapağının dış yüzeyini ve limbusa bitişik göz küresinin anterior kısmını kaplayan, ince, yarı saydam, değişken pigmentli, hareketli muköz membrandır (Slatter, 2001a; Crispin, 2002b; Cook ve ark., 2009).

Konjunktiva niktitants, 3. göz kapağının hem iç hem dış yüzeyini kaplar. Palpebral konjunktiva; göz kapaklarının iç yüzeyine sıkı bir şekilde bağlanır (Slatter, 2001a; Crispin, 2002b). Dorsal fornixde konjunktivanın m. rektus dorsal kasları ve anteriora uzanan levator palpebranın kas kılıfı tarafından desteklenir (Slatter, 2001a). Göz kapakları kenarında son bulur, göz küresi üzerinde bulbar konjunktiva olarak devam eder. Bulbar konjunktiva episkleranın ve skleranın anterior yüzeyini kapsar (Slatter, 2001a; Crispin, 2002b). Bulbar konjunktiva mukozası, limbusta korneal epitelyal tabaka da başlar (Gelatt ve Brooks, 2011). Limbusa sıkıca bağlanan tenon kapsülü (vajina bulbi) ile birleşir (Crispin, 2002b; Cook ve ark., 2009). Tenon kapsülü veya bulbar fasya kedi, at ve sığırlarda oldukça incedir, köpeklerde bu yapının kalınlığı değişken olup, bazen 5 mm veya daha kalındır (Gelatt ve Brooks, 2011). Üst ve alt göz kapaklarının altındaki konjunktiva tarafından kaplanan alan konjunktival kesedir (Slatter, 2001a; Crispin, 2002b).

Konjunktiva, musin salgılayan çok sayıda goblet hücresi içeren oldukça vasküler, hassas bir dokudur. Zengin damar ağına sahiptir (Crispin, 2002b; Cook ve ark., 2009). Parlak kırmızı kan damarları nonpigmentli alanlarda kolay bir şekilde gözlenir (Crispin, 2002b). Lenfoid foliküller konjunktiva boyunca yayılmışlardır ve fornix içinde daha fazla sayıdadırlar. Bölgesel lenf nodülleri gibi davranış gösterirler. Konjunktival yüzeyler için önemli bir savunma bölgesi oluştururlar, yangısal olgularda sayıca ve büyüklük olarak artış gösterirler. Konjunktiva lenfositlerin lokalizasyon yeridir, göz küresi için immunkompetan hücreleri barındırır ve avasküler korneanın inflamatuvar yanıtlarında önemli bir rol oynar (Cook ve ark., 2009). Gözün lenfatik drenajı sadece konjunktivada yer alır (Crispin, 2002b).



3. göz kapağı, göz küresinin inferonasal bölgesinde medial kantusta yer alan yarısert, hareketli, üçgen şekilli bir yapıdır. Anterior (palpebral) ve posterior (bulbar) yüzeyi konjunktiva ile kaplıdır. Posterior (bulbar) yüzeyinde lenfoid folliküller mevcuttur. Serbest kenarı genellikle pigmentlidir. Nonpigmentli durumlarda, niktitant membran daha belirgindir. Sertliğini, substantia propria'sında bulunan T-şekilli hiyalin kıkırdağından alır. T-şekilli hiyalin kıkırdağın kornea kurvatürüne uyum sağlar ve hareket sırasında şekil bozukluğunu önler. Kolları serbest kenarın hemen altında olup, taban ya da gövde kısmına kıyasla daha incedir. Kıkırdağın tabanında seromukoid lakrimal bez mevcut olup prekorneal gözyaşı filminin yaklaşık olarak üçte birini (%25-40) üretmektedir (Cook ve ark., 2009; Gelatt ve Brooks, 2011b). Köpek ve kediler tek bir niktitans beze sahiptir, ancak kuş gibi bazı türlerde üçüncü göz kapağı bezi iki bölüme sahiptir ve bu yapı harder bezi olarak adlandırılır. Membrana niktitansa kan desteği, m. rektus ventralis ve m. rektus medialis kasları arasındaki boşlukta yer alan a. maksillaris internanın bir dalından sağlanır. Kıkırdağın gövde kısmının her iki tarafında genellikle daha küçük kan damarları bulunur. N. trigeminusun bir alt kolu olan n. oftalmikusun infratrochlear dalı tarafından duyum sağlanır (Gelatt ve Brooks, 2011b).

Membrana niktitansın temel görevi korneanın korunmasına yardımcı olmaktır. Ayrıca bu yapı gözyaşı üretiminin önemli bir kısmını sağlar. Membrana niktitansın hareketi, gözyaşının medial kantusa hareketine ve lakrimal punkta aracılığıyla gözyaşının toplanmasına yardımcı olur (Gelatt ve Brooks, 2011b).

## **2.4. Lakrimal Sistem**

### **2.4.1. Anatomi ve fizyoloji**

Lakrimal sistem; gözyaşı gl. lakrimalis ve gl. niktitans, aksesuar lakrimal glandlar (eklenti gözyaşı bezleri), prekorneal gözyaşı filmi (PTF), muköz çapak, lakrimal punkta ve lakrimal kanalikülü, nazolakrimal kanal ve nazal punkta'dan oluşur (Akın ve Samsar, 2001; Slatter, 2001b). Lakrimal sistemi oluşturan bu yapılar, gözyaşı üretiminden sorumlu gözyaşı sistemi (salgı sistemi) ve işlevini tamamlayan gözyaşının uzaklaştırılmasını sağlayan nazolakrimal drenaj sistemi (boşaltım sistemi) olarak 2 başlık altında incelenir (Crispin, 2002c; Barnett, 2006; Avki, 2012b). Salgı sistemi oküler

yüzeyi kaplayan preoküler gözyaşı filmini üretir. Oküler yüzey, göz kapak kenarından başlayan, üçüncü göz kapağının her iki yüzeyi, üst ve alt göz kapaklarının arkasına, fornikslere ve göz küresine uzanan sürekli epitelyumu tanımlamak için kullanılan terimdir. Oküler yüzey, konjunktival, limbal ve korneal epitelyumu içerir. Gözyaşı filminin kornea ve konjunktiva ile olan yakın ilişkisi, bu dokuların sağlık ve hastalık ile de yakından ilgili olduğu anlamına gelir. Bu nedenle, oküler yüzey hastalığında gözyaşı filmini değerlendirmek önem arz eder (Crispin, 2002c).

Boşaltım sistemi, üst ve alt punkta, bunların kanalikülleri, rudimenter lakrimal kese ve nazolakrimal kanaldan oluşur. PTF'nin bir kısmı buharlaşma yoluyla kaybedilirken, çoğu nazolakrimal sistem yoluyla drene edilir (Crispin, 2002c).

#### **2.4.2. Gl. lakrimalis ve gl. niktitans**

Üçüncü göz kapağı bezi, üçüncü göz kapağının iç yüzeyinde yer alır. Lakrimal bez ise orbitanın superotemporal bölgesinde yer alır ve zygomatik kemiğin medial yüzüyle ilişkilidir. Salgıları, çok sayıdaki küçük kanallar (3-5 mikroskopik kanal) ve normal lenfoid foliküller arasında üçüncü göz kapağının bulbar yüzeyi üzerine açılan multiple kanallar aracılığıyla superior konjunktival fornikse erişir (Slatter, 2001b; Cook ve ark., 2009). Gözyaşı, kornea yüzeyine göz kapaklarının hareketi (göz kırpma ve üçüncü göz kapağı hareketi) yoluyla dağılır ve nazolakrimal punkta aracılığı ile dışarı çıkar (Slatter, 2001b; Crispin, 2002c; Cook ve ark., 2009). Bu iki açıklık, nasal yönde, superior ve inferior medial kantusta göz kapağı kenarlarının hemen altında yer alır (Cook ve ark., 2009).

Normal göz kırpma ve üçüncü göz kapağı hareketi gözyaşı filminin yayılmasına ve gözyaşı drenajına yardımcı olur (Crispin, 2002c).

#### **2.4.3. Gl. lakrimalis aksesuar**

Göz kapakları kenarlarında yer alıp, prekorneal gözyaşı filminin oluşumuna katkı sağlarlar. Aksesuar bezleri, tarsal, moll ve zeis bezleri oluşturur. Tarsal bezler, köpeklerde yaklaşık olarak 20 ile 40 arasında olup, göz kapağı kenarı üzerine açılır. Prekorneal göz yaşı filminin superficial tabakasını üretirler. Moll bezler modifiye ter bezleri, zeis bezleri

ise kirpiklerle ilişkili modifiye sebasöz bezler'dir. Hayvanlarda moll ve zeis bezlerinin fonksiyonel önemi bilinmemektedir (Slatter, 2001b).

#### **2.4.4. Prekorneal gözyaşı filmi (PTF)**

Kornea ve konjunktivayı kaplar. Normal köpek ptf pH'sı 6.8-8.0 arasında olup, ortalama 7.5 'dur. Normal kedi PTF'si 7.2-7.8 pH değerinde olup hafif alkalidir. PTF yaklaşık 7 µm kalınlığında olup, birbirinden farklı bileşimlere sahip 3 tabakadan oluşmaktadır (Slatter, 2001b; Crispin, 2002c; Cook ve ark., 2009).

- 1) Dış yağlı katman, göz kapaklarının meibomian bezleri tarafından üretilir.
- 2) Kalın, orta aköz katman, lakrimal bez ve 3. göz kapağı bezi tarafından üretilir.
- 3) Korneaya en yakın konumda bulunan iç musin katman, konjunktival goblet hücreleri tarafından üretilir (Crispin, 2002c; Cook ve ark., 2009).

##### **2.4.4.1. Superficial katman**

Göz kapakları boyunca yer alan zeis ve tarsal bezlerin salgılarından şekillenir. Yağlı materyaller ve fosfolipitlerden oluşur (Slatter, 2001b). Büyük oranda meibomian ya da tarsal bezleri olarak bilinen modifiye sebasöz bezi tarafından sağlanır. 0.1 µm kalınlığındadır. Bu katmanın fonksiyonları; aköz katmanın buharlaşmasını sınırlandırmak, gözyaşının buharlaşma yoluyla kaybını azaltmak, gözyaşı filminin stabilitesini arttırmak ve göz kapağı kenarına yağlı bir bariyer sağlamaktır. Diğer taraftan prekorneal gözyaşı filmini göz kapağı kenarındaki korneaya bağlayarak sahip olduğu yüksek yüzey gerilimi ile prekorneal gözyaşı filminin akışını engeller (Crispin, 2002c; Cook ve ark., 2009; Slatter, 2001b).

Deterjan özellikli koruyucu içeren ilaçlar ve ticari şampuanlar, bu tabakanın uzaklaşmasına neden olur (Slatter, 2001b).

#### **2.4.4.2. Aköz katman**

Gl. lakrimalis ve gl. niktians tarafından üretilir. Yabancı cisim ve bakterileri konjunktival keseden uzaklaştırır ve 3. göz kapağı ile göz kapakları pasajını kayganlaştırır. Antikor (Ig A) ve yangı hücreleri ile atmosferdeki oksijenin korneaya geçişi için ortam sağlar. Ayrıca optimal etki için korneaya pürüzsüz bir yüzey sağlar. Bu katman immunoglobulin, laktoferrin ve lizozom gibi antibakteriyel maddelerin kaynağı gibi davranır (Slatter, 2001b).

Aköz katman, korneayı kayganlaştırıcı, besleyici ve koruyucu etkiye sahiptir. Gözyaşı eksikliği sonucu şekillenen kuru göz rahatsızlığında yaygın olarak aköz katmanın yetersizliği gözlenir (Crispin, 2002c).

#### **2.4.4.3. İç mukoid katman**

Yüzey epitel hücrelerinden oluşan bu katman, gözyaşı filminin yapısal bütünlüğünü sürdürmede önemli rol oynar (Crispin, 2002c). Kalınlığı 1 ile 2 µm arasındadır (Slatter, 2001b; Gelatt ve Brooks, 2011). Konjunktival goblet hücrelerinden meydana gelen hidratlı glikoproteinlerden oluşur. Preoküler filmin yüzey gerilimini azaltır, stabilitesini artırır. Hidrofilik özelliğinde olan mukoid katman, lipofobik yapılu aköz katmanı, lipofilik ve hidrofobik yapıda olan korneaya bağlar. Bipolar olduğu düşünülen mukoproteinlerin, korneal epitelyumu ile ilişkili olan bir ucu lipofilik, aköz katmanla ilişkili olan bir ucu hidrofiliktir (Slatter, 2001b).

### **2.5. Kornea Yarasının İyileşme Mekanizması**

Korneada şekillenen skar dokusu, yeni şekillenen kollajen fibriller tarafından oluşturulan düzensiz yapının sonucudur. Vaskülarizasyon, 7-10 günden daha uzun süren korneal yaralarda veya yangı durumlarında ortaya çıkar. Böylece başlangıçta derin bir kornea yarasını dolduran granülasyon dokusuna katkı sağlar (Cook ve ark., 2009). Yüzeysel korneal ülserler genellikle derin ülserasyonlardan daha ağrılıdır. Hem korneal epitel hem de anterior korneal stroma, trigeminal (beşinci) sinirin oftalmik dalından meydana gelen uzun siliyer sinirlerin bir parçası olan ağrı ve basınç reseptörlerine sahiptir. Sinir uçlarının uyarılmasıyla ağrı şekillenir. Sekonder olarak iridosiklit (refleks

miyozis, konjunktival ve anterior uveal hiperemi) ve kan humor aquosus bariyerinde değişim gözlenir. Bu nedenle, kornea ülserlerinde çoğunlukla sekonder iridosiklitis oluşabileceğinden korneal ülser ve sekonder iridosiklitis birlikte sağaltılır (Gelatt ve Brooks, 2011).

### **2.5.1. Epitelyumun iyileşmesi**

Kornea epiteli yüksek rejenerasyon kapasitesi sayesinde üstün iyileşme yeteneğine sahiptir. Normal bir gözde epitelyal iyileşme yaklaşık 7 gün sürer (Crispin, 2002; Ross ve Pawlina, 2010). Basit epitelyal defektler, normal yapıyı yeniden oluşturmak için komşu sağlam hücrelerin etkilenmiş bölgeye kayması (ilk yanıt) ve epitelyal mitozis (sonraki yanıt) ile onarılır (Crispin, 2002a; Cook ve ark., 2009;). Ayrıca multipotent kök hücrelerde iyileşmeye önemli düzeyde katkı sağlar. Fagositik hücreler, özellikle polimorfonükleer lökositler, limbus ve preoküler gözyaşı filmi yoluyla hasarlı korneaya ulaşırlar. Yeni oluşan korneal epitelyum genellikle lokal uygulanan floresein boyama da yarı geçirgen özelliğe sahip olup, bölge açık yeşil renkte boyanmaktadır (Gelatt ve Brooks, 2011).

### **2.5.2. Stromanın iyileşmesi**

Stromaya kadar uzanan defektlerde iyileşme ilk olarak reepitelizasyonla sağlanır. Stromal ülserlerde (derin defektlerde) iyileşme daha yavaş olup daha uzun bir zamana ihtiyaç vardır (Cook ve ark., 2009; Gelatt ve Brooks, 2011). Komplikasyon şekillenmemiş stroma defektlerinde rejenerasyon avasküler iyileşme ile sağlanır. Derin, enfekte olmuş stroma defektlerinde ise iyileşme vaskülarizasyonla gerçekleşir (Akın ve Samsar 2001; Maggs, 2008). Eğer stroma tamamen yıkılmış ise, descemet membran intraokuler basıncın etkisiyle dışa doğru zorlanır ve bu durum desmatocel olarak ifade edilir. Desmatocel, çoğunlukla ülserasyon sonucu şekillenir. Desmatosel içindeki descemet membran floresein ile boyanmaz (Slatter, 2001c).

#### **2.5.2.1. Avasküler iyileşme**

Nötrofiller kemotaktik etki ile, lezyonlu bölgeye infiltre olur ve bölgeyi çevrelerler. Bu hücreler, lezyona gözyaşı tabakası ve limbal konjunktival damarlar

aracılığıyla stromadan ulaşırlar. Lezyonlu bölgedeki keratositler ölürlere ve lezyonun çevresindeki bölgeden gelen keratositler, fibrositlere dönüşerek hasarlı bölgeye göç ederler. Bu hücreler, temel maddenin kollajen ve mukopolisakkaritlerini sentezlerler. Bu sürece epitelyal yayılmada katılır, şayet epitelyal yayılma şekillenmezse iyileşme daha yavaş gerçekleşir. Hasardan yaklaşık 48 saat sonra, makrofajlar lezyonlu bölgeyi istila ederler, hücresel debrisini ortadan kaldırır ve daha sonraki dönemde keratositlere dönüşürler. Rejenere olan stroma boyunca uzanan kollajen fibriller düzensiz bir yapıya sahip olup korneal saydamlığı azaltırlar. Takip eden haftalarda skar dokusu azalır ancak tamamen ortadan kalkmaz (Akın ve Samsar, 2001; Slatter, 2001c).

### **2.5.2.2. Vasküler iyileşme**

Destruktif lezyonlarda hücresel infiltrasyon çok daha şiddetlidir. Limbal pleksuslardan köken alan kan damarları hasarlı bölgeye girmeye başlar. Gelişen granülasyon dokusu, avasküler iyileşmede şekillenen skar dokusundan daha şiddetlidir (Slatter, 2001c). Stromanın onarılmasından sonra korneadaki kan damarlarının rezolüsyonu başlar ve bu durum birkaç hafta içerisinde gerçekleşir, sıklıkla yıllar sonra bu damarlar biyomikroskop ile gözlemlenebilen hayalet damarlar şeklinde kalabilir (Gelatt ve Brooks, 2011). Zamanla hasara uğrayan sinirler rejenere olur ve bölgede duyarlılık yeniden şekillenmeye başlar (Slatter, 2001c).

Stromal bölge yaralanmalarında lezyonlu bölge, limbus ve bulbar konjunktivadan gelen kan damarları, limbus ve defekti dolduran epitel hücreler, hasarlı bölgeye gelen limbustaki hücreler ve kollajen ve temel maddenin üretimini sağlayan stromal fibroblastlar tarafından onarılır. Hasarlı bölgeye ulaşan kollajen, esas kollajen çeşiti ve diziliminden farklılık gösterdiğinden, hasarlı bölgede korneal saydamlık kaybolmaktadır (Crispin, 2002a).

### **2.5.3. Descemet membran ve endotelyumun iyileşmesi**

Descemet membrandaki defektlerin onarımı, kornea endotelini tarafından yeni bazal membranın oluşumuna bağlıdır (Gelatt ve Brooks, 2011). Posterior endotel rejenere, hayvan türleri arasında ve yaşa göre farklılık gösterir. Lezyonlu bölgeler, genç hayvanlarda, öncelikle mitozisden sağlanan kornea endotelini ile doldurulur. Yaşlı

hayvanlarda, komşu endotel hücreler genişleyerek defektli bölgeyi kaplar (Gelatt ve Brooks, 2011). Elastik bir yapıya sahip olan descemet membran rupturunda, rupturu takiben membran kıvrılır ve retrakte olur. Lezyonun etrafındaki posterior stroma hızla bir fibrin pıhtı ile kaplanır. Komşu endotel hücreler mitozla ya da genişleyerek pıhtıyı kaplar, birkaç hafta içerisinde yeni descemet membran üretir. Tavşan korneal endotelinde (endotelyum kamera anterioris) mitozis hızlı bir şekilde gerçekleşir ve böylece birkaç gün içinde descemet membran ile posterior stromadaki hasarlı alanları kapatır. Endotelyumdaki yıkılanmış hücre sayısı iki katına çıkabilir. Descemetocel ve tam kat yaralanmaları, acil cerrahi müdahale gerektiren durumlardır (Crispin, 2002a; Cook ve ark., 2009; Gelatt ve Brooks, 2011).

Endotelyumun rejenerasyon yeteneği çok az olmasından dolayı, çoğu yetişkinlerde hasarlı bölgenin onarımı çok zayıftır. Tek yanıt, hasarlı bölgeye çok ince bir şekilde tek katlı hücrenin yayılmasıdır (Crispin, 2002a). İlerleyen yaş, fakoemülsifikasyon, ilaçlar, cerrahi girişimler sonucu şekillenen travma ve üveitis gibi birçok neden ve maddeler endotel hücre kaybına neden olurlar (Slatter, 2001c).

## **2.6. Korneada Gözlenen Reaksiyonlar**

### **2.6.1. Korneal ödem**

Stroma içerisinde aşırı miktarda sıvı birikerek kollajen lameller birbirinden ayrılır ve korneal saydamlık kaybolur. Korneanın lokal veya diffuz mavi görünümü (parke taşı görünümü), korneal stromal ödemin varlığını gösterir (Strom ve Maggs, 2015). Kornea ödemi, korneal epitel veya endotelyumun anatomik veya fonksiyonel bütünlüğünde bir bozukluk sonucu ortaya çıkar (Cook ve ark., 2009). Bu olgu spesifik bir hastalık olmayıp, korneal hasarın bir göstergesidir (Crispin, 2002a). Neden ortadan kaldırılıp sıvı dengesi yeniden sağlandığında genellikle reversible'dir. Ödem, lokal ya da diffuz şekillenir. Lokal ödemin spesifik nedenleri, korneal ülserasyondan kaynaklanan lokal korneal epitelyal bozukluk ya da lokal endotel hücre yıkımıdır. Diffuz korneal ödem, daha çok glokom ve üveitis gibi tekrarlayan intraoküler hastalıklarda görülmekle beraber, tür ile ilişkili endotel distrofi veya yaşa bağlı endotel dejenerasyonda da gözlenebilir. Diffuz ödemin nedenlerinden bir diğeri ise endotel defektidir. Anterior epitelyumdaki

belirli hasar (travmaya bağlı) sonucu, lokal korneal ödem gelişirken, kimyasal ya da termal yanıklar gibi daha yaygın yaralanmalarda korneal ödem diffuz bir alanı içerir (Metzler, 2015; Strom ve Maggs, 2015).

Stromal ödem, genellikle, epitelium ve endoteliumdaki hasara eşlik eder. Kornea şişer, kalınlaşır ve görme ile ilgili özellikler tehlikeye girer. Endotelium tabakasındaki yıkım, bu tabakanın sahip olduğu gözün normal hidrasyon dengesini koruma özelliğini etkiler. Küt ve keskin travmalar, cerrahi travma (endotel hücreleri kolayca yer değiştirir), intraoküler yangı (özellikle endoftalmitis gibi şiddetli yangılar), intraoküler neoplasi ve endotelial distrofi, glokom ve anterior üveitis korneal ödemin diğer nedenleridir (Cook ve ark., 2009; Crispin, 2002a). Korneal ödemin sağaltımı nedene yönelik yapılmalıdır. Neden başarılı bir şekilde sağaltılırsa ödem tamamen ortadan kalkabilir. Özellikle yaşı hayvanlarda, endotel hücrelerin rejenarasyon yeteneği çok zayıf olduklarından, şiddetli hasarlarda ödem kalıcı olabilir (Cook ve ark., 2009).

### **2.6.2. Korneal vaskülarizasyon**

Normal kornea kan damarından yoksundur ancak kornea hasarlarında korneal neovaskularizasyon yaygın gözlenen patolojik bir yanıtıdır (Crispin, 2002a). Korneal vaskülarizasyon yüzeysel ya da derin şekillenebilir. Yüzeysel ve derin vaskülarizasyon arasındaki farklılık, vaskülarizasyonun altında yatan nedeni belirlemede yardımcı olmaktadır (Cook ve ark., 2009).

Yüzeysel damarlar, stromanın üçte birlik anteriorunda oluşur ve konjunktival sirkülasyonla limbusa uzanır. Konjunktival damarlardan köken alırlar. Kaninlerde, limbustan çıktıklarında rahatlıkla gözlemlenirler. Dallı bir yapıya sahip olup parlak kırmızı renktedirler (Slatter, 2001c; Crispin, 2002).

Derin damarlar siliar pleksuslardan köken alırlar, korneaya giriş yapana kadar gözlenemezler. Bu damarlar genellikle daha kısa, koyu kırmızı renkli ve düzdür, bazen tam bir çember oluşturacak kadar genişlerler. Bölgeye nüfus eden damarların derinliği, korneal lezyonun derinliğinin bir göstergesi olabilir. Derin vaskularizasyonun, keratit, anteriorüveitis ve endoftalmitis gibi birçok nedeni vardır (Slatter, 2001c; Crispin, 2002a).



Komplikasyonlu stromal lezyonlarda, damarlarda kollaps olmaz, ileri düzeyde vaskularizasyon ve granulasyon doku ölümü gözlenir. Genellikle, vaskularizasyon yararlıdır, ancak damarlar korneal şeffaflığın azalmasına, pigmentin büyümesine ve bazı durumlarda da korneal şeffaflığı azaltan antienflamatuvar hücrelerin ve antikörlerin taşınmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, epitelyal alan onarımından sonra kortikosteroid ve daha az oranda da beta radyasyon ile vaskulerizasyonun kontrolü sağlanmalıdır (Slatter, 2001c).

Vaskularizasyon stromal iyileşmenin normal bir süreci olarak ortaya çıkar ve iyileşmesinin ilerlemesinde etkili olabileceğinden uygunsuz bir şekilde bastırılmaması gerektiği unutulmamalıdır (Crispin, 2002a; Cook ve ark., 2009). Vaskularizasyonun yararlı etkilerinden sonra, damarlar doğal bir biçimde daralır ve soluk bir hal alırlar. Ancak bunlar kalıcı hayalet damarlardır. Epitelyumun sağlam olması şartıyla, yoğun granülasyon dokusu ya da vaskularizasyonla ilişkili pigment birikimi gibi iyileşmenin komplikasyonları erken dönemde lokal kortikosteroid kullanımı ile azaltılabilir (Crispin, 2002).

### **2.6.3. Skar oluşumu**

Korneal stromada yıkımlanma olduğu zaman onarım, fikse keratositler, bölgeye istila eden fibroblastlar ve makrofajlar tarafından sağlanır. Bu hücreler tarafından üretilen kollajen fibriller düzenli kafes modeli sergileyemez ve ışığın iletimini engellerler. Zamanla oluşan skar optik düzeyde ortadan kalkabilir ancak tamamen kaybolmaz. Köpeklerde, skarın yanında lipit birikimi de şekillenebilir (Slatter, 2001c).

### **2.6.4. Korneal pigmentasyon**

Edinsel pigmentasyon, ender olarak gözlenir. Anterior segment disgenezisin bir belirtisi olup genellikle posterior kornea'yı içerir (Cook ve ark., 2009).

Sonradan şekillenen pigmentasyon daha yaygın bir şekilde gözlenir (Cook ve ark., 2009). Genellikle epitel ve stromayı içeren orta ya da şiddetli korneal hasara karşı nonspesifik bir yanittir. Stromal pigment yangı sırasında, stromaya göç eden normal limbal melanoblastların çoğalması sonucu şekillenir (Slatter, 2001c; Crispin, 2002a;

Cook ve ark., 2009). Epitelyal pigmentasyon, sürekli irkilti, iritasyon ya da kserozis (kuruluk) gibi kronik korneal lezyonlarda daha yaygın bir şekilde gözlenir. Etkenin uzaklaştırılması ile pigmentasyonun gelişimi yavaşlar ya da durur (Slatter, 2001c). Genellikle yüzeysel vaskülarizasyon eşlik eder. Pigment tipik olarak kronik korneal iritasyon veya inflamasyona cevap olarak ortaya çıkar. Sağaltım nedene yönelik yapılmalıdır (Cook ve ark., 2009).

## **2.7. Korneanın Kimyasal Yaralanmaları**

Kimyasal yıkımlayıcı bir ajan oküler yüzeye temas ettikten hemen sonra gözde hafif bir iritasyon ortaya çıkar veya oküler yüzey epiteli bütünüyle yıkımlanır. Böylece korneal opaklaşma, görme kaybı hatta gözün kaybına kadar değişen derecede bir tabloyla karşılaşılır (Fish ve Davidson, 2010).

Kimyasal etkenin göze temasından sonra, gözün epitel katında bir hasar şekillenir. Oküler hasarın büyüklüğü, kimyasal etkenin çeşidine, etki gücüne, konsantrasyonuna, temas yüzey alanına, etkime süresine ve penetrasyonun derecesine bağlıdır (Tuft ve Shortt, 2009; Fish ve Davidson, 2010). Kimyasal kazadan sonra gözde şekillenen semptomlar şiddetli bir ağrı, epifora, blefarospazm, korneanın bulanıklaşması ve değişik derecelerde korneada şekillenen neovaskulerizasyon'dur (Fish ve Davidson, 2010; Eslani ve ark., 2014).

Asidik özellikteki maddelerin göze temasından hemen sonra (hidroflorik asit hariç) kornea epitelyumunda protein koagülasyonu ortaya çıkar ve böylece yıkımlayıcı etkinin gözdeki daha derin dokulara penetrasyonu engellenir. Bundan dolayı asidik maddelerin alkalilere kıyasla gözde oluşturduğu hasarın şiddeti daha hafiftir (Singh ve ark., 2013).

Amonyum hidroksit ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ), sodyum hidroksit ( $\text{NaOH}$ ), potasyum hidroksit ( $\text{KOH}$ ), magnezyum hidroksit ( $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ), kalsiyum hidroksit ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , kireç) en sık alkali yanığa neden olan kimyasal maddelerdir. Bu maddelerden  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ , havai fişeklerin yapısında, diğerleri ise temizlik malzemelerinde bulunmaktadır (Wagoner, 1997; Kuckelkorn ve ark., 2002).

Lipofilik özellikte olan alkali maddeler, oküler yapılara hızlı bir şekilde penetra olurlar (Eslani ve ark., 2014). Alkali maddeler, artı yüklü bir katyon ve hidroksil gruplarının birleşiminden oluşur. Katyon, alkali maddenin dokulara penetrasyonundan sorumludur. Hidroksil molekülü (OH) hücre membranındaki yağ asitlerini sabunlaştırarak hücre hasarına ve ölümüne neden olur. Katyonlar stromal kollajen ve glikozaminoglikanların (GAG) karboksil gruplarıyla (COOH) reaksiyona girer. GAG'ların hidrasyonu stromada bulanıklığa yol açarak stromanın berraklığını yitirmesine neden olur. Kollajen fibrillerin hidrasyonu trabeküler ağlarda bozulmaya neden olan bu yapıların kalınlaşma ve kısalmasına sebep olur (Arffa, 1997; Wagoner, 1997; Kaufman ve ark., 1998; Salzman ve O'Malley, 2007)

## **2.8. Medikal Ozon**

### **2.8.1. Ozon (O<sub>3</sub>)**

Ozon kelimesi Yunanca'da koklamak anlamına gelen 'ozien' sözcüğünden türemiştir (Chowdhury ve ark., 2015). 19. yüzyılın ortalarında keşfedilen bir gaz olan ozon (O<sub>3</sub>), mezomerik durumların varlığı nedeniyle dinamik olarak kararsız bir yapıda olup üç oksijen atomundan oluşan bir moleküldür (Elvis ve Ekta; 2011). Keskin kokulu bir gaz olup renksizdir. Ozonun yarılanma ömrü 20 °C'de 40 dakika, 0 °C'de yaklaşık 140 dakikadır (Bocci, 2006a; Sunnen, 2005; Bocci ve ark., 2011; Elvis ve Ekta; 2011). Gökyüzüne mavi rengi veren bu gazdır (Kutlubay ve ark., 2010). Sıvı ya da katı formu patlayıcıdır. Organik maddeleri oksitleme özelliğine sahiptir (Elvis ve Ekta; 2011).

Stratosfer tabakasında bulunan ozon güneş tarafından yayılan mutajenik ve karsinojenik ultraviyole ışınlarının (100-280 nm dalga boyları) bloke edilmesinde önemli bir koruyucu göreve sahiptir (Bocci, 2006b; Bocci ve ark., 2011). Yer yüzünde 20 µg/m<sup>3</sup>'den daha az seviyede bulunur (Elvis ve Ekta, 2011; Sudarshan ve Vijayabala, 2013).

**Tablo1.** Saf ozonun özellikleri (Mahapatra ve ark., 2007; Çatal ve İbanoğlu, 2010; Yıldız ve Yangılar, 2014)

Özellikler	Değerler
Formülü	O <sub>3</sub>
Molekül ağırlığı (g/mol)	48
Renk	Açık mavi
Koku	Keskin
Kaynama noktası (°C)	-111,9
Erime noktası (°C)	-192,7
Sudaki çözünürlük (0 °C)	0,64
Yoğunluk (g/L)	2,144
Oluşma ısısı, kJ/mol	144,7
Özgül ağırlığı,	1,658
Oksidasyon kuvveti,V	2,075

### 2.8.2. Fiziko-kimyasal ve biyokimyasal özellikleri

Oksijen; serbest oksijen atomu (O), stabil ve en yaygın form olan oksijen molekülü (O<sub>2</sub>), Ozon (O<sub>3</sub>) ve yüksek kararsız yapıya sahip form (O<sub>4</sub>) gibi doğada birçok formda bulunmaktadır (Sunnen, 2005). Siklik bir yapıya sahip üç oksijen atomlu ozon (O<sub>3</sub>), molekül ağırlığı 48 olup, yüksek enerjiye sahiptir (Sunnen, 2005; Bocci, 2006a; Sudarshan ve Vijayabala, 2013; Chowdhury ve ark., 2015).

Güçlü bir oksidandır (Sunnen, 2005; Oğuz ve ark., 2011). Persülfat ve florinden sonra bilinen üçüncü en güçlü oksidan maddedir (Bocci, 2006a; Bocci ve ark., 2011; Chowdhury ve ark., 2015). Kararsız bir gaz olup, depolanmaz, yarılanma ömrü kısa olduğu için bir defa da kullanılmalıdır (Bocci, 2006a).

Ozon, oksijene kıyasla 1,6 kat daha yoğun bir molekül olup suda çözünürlüğü oksijenden (0 ° C'de 100 ml suda 49.0 ml) 10 kat daha fazladır (Chowdhury ve ark., 2015). Çözünmesi ısı, basınca ve konsantrasyonuna bağlıdır (Özler ve ark., 2009).

### 2.8.3. Metabolik ve fizyolojik etkileri

Ozonun inhalasyonu alveolar sistem ve diğer organlar için toksik etkili olabilir. Ozon sağaltımı sırasında komplikasyonlar ender olarak görülebilir. Ozonun bilinen yan etkileri; epifora, üst solunum yollarında irritasyon, rinitis, öksürük, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmadır (Sudarshan ve Vijayabala; 2013). Ozon, stratosferde B ve C

ultraviyole ışınlarını absorbe ederken, troposferde nitrojen dioksit ve karbon monoksit ile karışması sonucu şekillenen fotokimyasal duman akciğerler için toksik etkili bir gazdır (Bocci, 2006b; Chowdhury ve ark., 2015).

Göz ve akciğerler minimal düzeyde antioksidan ve nötralizasyon özelliklere sahiptir ve ozona karşı en hassas organ olarak bilinirler. Bu yüzden ozonun bu organlarla temasından kaçınılmalıdır (Bocci, 2006a). Ozonun bu organlar üzerinde oluşturdukları etki, sıcaklık, nem, konsantrasyon ve maruz kalınan süreye bağlı olarak farklılık gösterir. Düşük konsantrasyonda ozonun inhalasyonu, boğazda irritasyona ve buna bağlı öksürüğe; yüksek konsantrasyonda inhalasyon ise pnömosit hücre yıkımına bağlı akciğer ödemi şekillenmesine neden olur (Özler ve ark., 2009).

#### **2.8.4. Ozon sağaltımının tarihçesi**

Ozon sağaltımı, yıllardan beri bilinmekte ve üzerinde yapılan araştırmalar halen devam etmektedir. Medikal ozon 150 yılı aşkındır dezenfeksiyon ve sağaltım amaçlı kullanılmaktadır (Elvis ve Ekta, 2011). İlk defa 1840 yılında Alman kimyacı Christian Frederick Schonbein tarafından bir dezenfektan olarak keşfedilmiştir (Bocci ve ark., 2011; Sami ve Artis, 2012). Ozonun toksik veya zararlı endüstriyel atıkları yok etme ve atık sularındaki bakteriyel kontaminasyonu etkisiz hale getirmesi, ozonu klorlamaya göre daha cazip bir alternatif haline getirmiştir. İçme sularının ozonla arıtılması yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (Sunnen, 2005). Suyun ozon ile dezenfeksiyonuyla salgın hastalık riski ortadan kaldırılmaktadır (Bocci, 2007).

Ozon, ilk kez 1856 yılında ameliyathaneleri dezenfekte etmek amacıyla ve 1860 yılında suların arıtımı amacıyla kullanılmıştır. Kabul edilen ilk tıbbi kullanımı, I. Dünya Savaşı sırasında Albert Wolf tarafından Alman askerlerinin savaş yaralarını, hardal gazı yanıklarını ve enfekte yaralarını sağaltım amacıyla kullanıldı (Sunnen; 2005; Sami ve Artis, 2012; Chowdhury ve ark., 2015). Bu dönemde ozonun enfeksiyöz hastalıkları sağaltım edici özelliği ile birlikte hemodinamik ve antienflamatuar özellikleri de keşfedilmiştir (Elvis ve Ekta, 2011).

Dr. Erwin Payr ve Dr. P. Aubourg, kolit ve fistül sağaltımı için rektal insüflasyon yoluyla ozon gazı uygulayan ilk tıp doktorları olmuştur (Sami ve Artis, 2012). Dr. Erwin

Payr, Berlin’de düzenlenen 59. Alman Cerrahi Birliği Toplantısı’nda çalışmalarını “Cerrahide Ozon Uygulamaları” başlıklı derlemeyle sunmuştur. Tıbbi amaçla ozon kullanımına yönelik bilimsel çalışmalar 1980’li yıllardan itibaren artmaya başlamış ve literatürlerde yer almıştır (zler ve ark., 2009).

Nikola Tesla 1896 yılında ABD’deki ilk ozon jeneratörünün patentini almış ve Tesla Ozon şirketi’ni kurmuştur (Kutlubay ve ark., 2010; Elvis ve Ekta, 2011). İlk ozon jeneratörü, Almanya’da 1857 yılında Werner Von Siemens tarafından geliştirilmiş ve ilk olarak C Lender tarafından kanı temizlemek amacıyla sağaltım amaçlı kullanılmıştır (Chowdhury ve ark., 2015).

### **2.8.5. Medikal ozonun etki mekanizması**

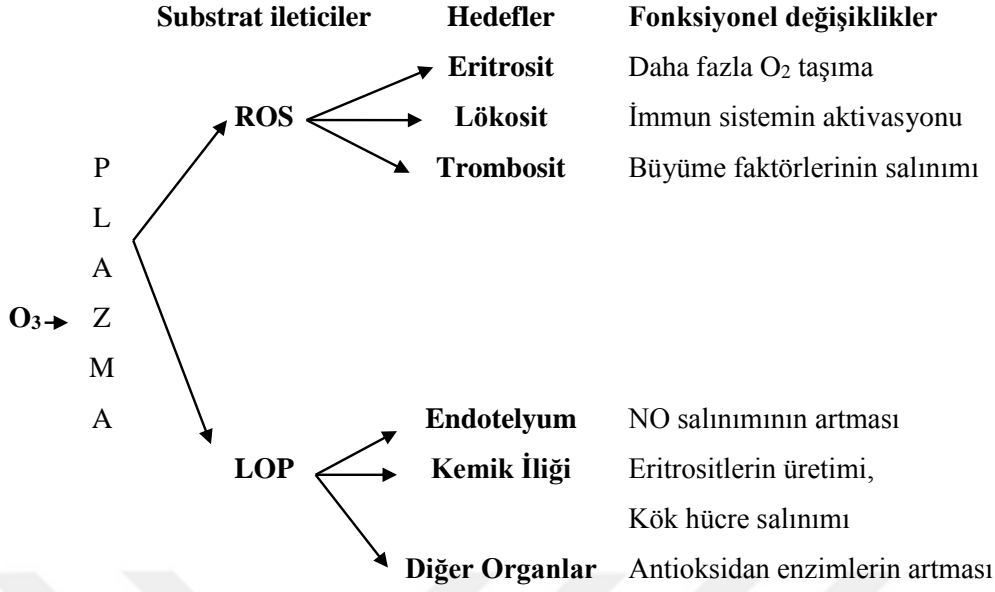
Ozonun suda çözünürlüğü oksijenden 10 kat daha fazladır. Plazmada ise oksijenden farklı olarak mevcut olan çok sayıda biyomoleküllerle hızlı biçimde reaksiyona girer (Melissa ve ark., 2009; zler ve ark., 2009). Bu yüzden ozon kan ile karıştığı zaman hızlı bir şekilde çözülür ve çoklu doymamış yağ asitleri, antioksidanlar ve sistein gibi sulfhidril (SH) grubu taşıyan tiyol bileşikleri ile reaksiyona girerek bütün bu bileşikleri oksitler. Ozonun etkisinden sorumlu ana reaksiyon, doymamış yağ asitlerinin oksitlenmesidir. Bu reaksiyon sonucunda başta hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) olmak üzere serbest oksijen radikalleri (ROS) ve lipit oksidasyon rnleri (LOP) retilir (Bocci ve ark., 2011; Gulmen ve ark., 2013; Kaya ve ark., 2016). Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) sekonder messenger olarak davranır ve hemoglobinden oksijenin kolay bir şekilde ayrılmasını sağlayan eritrositlerdeki 2,3-difosfogliserat seviyelerini arttırarak oksijen ayrışma eğrisinin sağa kaymasına neden olur. Böylece oksijenin dokulara daha kolay ulaşması sağlanarak doku oksijenizasyonunu arttırır. Plazmada konsantrasyonu artan  $H_2O_2$ , lökositler ve endotel hücrelerde interlökin, interferon ve büyüme faktörlerinin salınımı sağlar. Bu durum immun sistemin regülasyonunu sağlar (Kaya ve ark., 2016). Yüksek ozon reaktivitesi nedeniyle bu biyokimyasal reaksiyonlar birkaç saniyede ortaya çıkar (Bocci ve ark., 2011).

Organizmada çeşitli fizyolojik durumlarda oluşan serbest radikaller, ozonun biyolojik etkilerinin ortaya çıkmasında önem arz etmektedir (Trachootham ve ark., 2008).

Medikal ozon uygulaması sırasında vücutta geçici olarak oksidatif stres meydana gelir. Bu nedenle uygulanan medikal ozonun dozu fizyolojik mekanizmaları aktive edecek düzeyde olmalıdır. Yüksek miktarda uygulanan doz hücre içi antioksidan sistemleri tamamen azaltır ve hasara sebep olur (Halliwell ve ark., 2000; Bocci, 2006). Ozonun terapötik konsantrasyonu, minimum 10-15 µg/mL ile maksimum 80 µg/mL olarak belirlenmiştir. 90 µg/mL'nin üzerinde toksite şekillenebilir (Bocci, 2006a).

Bocci ve Carlo (2006b), yaptıkları bir çalışmada, ozonu değişen dozlarda (20,40,60,80 µg/ml) kanla karıştırmışlar ve dozla doğru orantılı olarak kanda glutatyon ve total antioksidan seviyesinde azalma, lipid peroksidasyonu ve okside glutatyon düzeyinde artma olduğunu göstermişlerdir. Uygulamadan 20 dakika sonrasında ise antioksidan düzeylerinin eski haline döndüğünü tespit etmişlerdir.

Şimdiye kadar elde edilen klinik sonuçlar, uygun şekilde gerçekleştirilen ozon sağaltımının yara iyileşmesi, osteomyelitis, plevral anfizem, peritonit, yaşa bağlı makuler dejenerasyon, enfekte yaralar, dekubitis, kronik deri ülserleri ve başlangıç gangreni, yanıklar, diyabetik ayak ülseri, iskemik hastalıklar, lumbar disk hernisi ve vasküler bozukluklar gibi hastalıklarda yararlı olduğunu göstermiştir (Bocci, 2007; Güven ve ark., 2008; Gulmen ve ark., 2013). Ozonun 114 kadar hastalığı tedavi ettiği bilinmektedir (Elvis ve Ekta, 2011). Çalışmalar medikal ozonun etkisinin patojen mikroorganizmaları inhibe ettiğini ve inflamasyonu geriletmediğini göstermiştir (Gulmen ve ark., 2013). Ozonun sağaltım edici etkisi özellikle inflamatuvar sürecin yoğun yaşandığı ve immün sistemin ön planda yer aldığı fizyopatolojik durumlarda şaşırtıcıdır (Özler ve ark., 2009).



**Şekil 3.** Medikal ozon uygulaması sonrası ortaya çıkan temel biyolojik etkilerin özeti (Bocci, 2006b).

### 2.8.6. Ozon sağaltımının uygulama yöntemleri

Medikal ozon, oksijen ve ozon karışımından oluşmaktadır (Güven ve ark., 2008). Bu karışım da oksijen % 95'den daha az, ozon % 5'den fazla kullanılmamalıdır (Bocci, 2006a; Sami ve Artis, 2012).

Medikal ozon jeneratörleri 21. yy'da faaliyete geçerek sürekli olarak uygun dozda ozon/oksijen karışımını sağlamaktadırlar (Sunnen, 2005). Medikal ozon, saf oksijenin yüksek voltaj gradyaniden (5-13 mV) geçmesiyle oluşur. Konsantrasyon ve dezentegrasyon; sıcaklık, basınç ve hacim gibi parametrelere bağlıdır. Bu nedenle medikal ozon jeneratörü kontrolör ile donatılmıştır. Jeneratör paslanmaz çelik, nötr cam ve teflon gibi yüksek kaliteli ozona dayanıklı malzemelerden yapılmış olmalıdır (Bocci, 2006a). Ozonun oksidatif gücü yüksektir. Bu nedenle gazla temas eden bütün malzemelerin cam, silikon ve teflon gibi ozona dayanıklı olması gerekir (Sudarshan ve Vijayabala, 2013). Klinik ozon jeneratörleri, yüksek voltaj alanlar aracılığıyla oksijen seviyesinin akışını gözlemler ve düzenler. Ozonun konsantrasyonu iki saat içinde başlangıç değerinin % 16'sına düştüğü için, uygulamalar sırasında taze olarak üretilmelidir (Sunnen, 2005).



Major otohemoterapi günümüzde en sık kullanılan ozon sağaltım yöntemidir. Bu teknik birçok hastalıkların sağaltımında tamamlayıcı tıbbi bir yaklaşımdır. Uygulama esnasında hastanın vücut ağırlığı esas alınır. Hastadan ozona dirençli cam şişeye alınan kan ex vivo ortamda eşit hacimde ozon- oksijen karışımı ile karıştırılır ve hastaya geri verilir. Ozonlanmış kan tüm dokulara hızlı biçimde yayılır. Ozon tamamen tükenirken, plazmadaki çözülmüş oksijen oranı % 95 civarındadır ve bu yüksek konsantrasyon hemoglobini tamamen doyurur. Oksijenlenmiş kan yaklaşık 400 mm Hg'ya kadar yükselir. Dilüe edilen venöz kan 20 dakika içerisinde damar yolundan tekrar hastaya verilir. Ozon medikal bir ilaçken saf oksijen sadece ozon üretimi için gereklidir (Bocci ve ark., 2011). İskemik dokulara kan dolaşımını ve oksijen iletimini artırır, antioksidan sistemi düzenler ve heme-oksijenaz I'ı indükleyerek kronik oksidatif stresi düzenler. Ardından nöroendokrin sistem aktive edilir ve böylece hastalarda iyileşme sağlanır (Bocci, 2007a). Ozon sağaltımı, kırmızı kan hücrelerinde glikolizi artırır. Bu durum dokulardaki serbest oksijen miktarını yükselten 2,3 difosfogliserat stimülasyonunu sağlar. Ozon ATP üretimini stimüle eden piruvatın oksidatif karboksilasyonunu artırır ve böylece Krebs döngüsü aktive edilir. Diğer taraftan NADH'de önemli bir azalmaya neden olur ve sitokrom C'yi okside etmeye yardımcı olur. Serbest radikal temizleyiciler ve hücre duvarı koruyucuları olarak davranan glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimlerin üretimi uyarılır. Bir vasodilatör olan prostasiklin üretimi de O<sub>3</sub> tarafından uyarılır (Elvis ve Ekta, 2011).

Dezenfeksiyon ve debridement için yüksek ozon konsantrasyonları kullanılır. Epitelizasyon ve rezolusyon amacıyla düşük ozon konsantrasyonları kullanılır. Ozon sağaltımı esnasında kontrendikasyonlar çok az şekillenir. Akut alkol intoksikasyonu, miyokard enfarktüsü, herhangi bir organda hemoraji, gebelik, hipertiroidizm, trombositopeni ve ozon alerjisi gibi durumlar kontrendikasyonları oluşturan durumlardır (Sunnen, 2005) .

Ozonun diğer bir uygulama şeklide minör otohemoterapidir. Bu uygulama sırasında hastadan alınan 5 ml kan eşit hacimde oksijen/ozon karışımı (80-100 µg/mL gaz) ile yaklaşık bir dakika karıştırılır. Oksitlenmiş bu kan m. gluteustan enjeksiyon şeklinde hastaya tekrar verilir. Bu tekniğin uygulaması kolay, güvenli ve hastalar

tarafından iyi tolere edildiği ve etkisinin immünmodülatuar olduğu iddia edilmektedir (Bocci, 2006a; Bocci ve ark., 2011).

Rektal insüflasyon, uygun miktardaki ozon/oksijen gaz karışımının (ozon en çok %5, oksijen en az %95) anüs yoluyla rektum içerisine verilmesidir. 1935 yılında Payr ve 1936 yılında Aubourg, ilk olarak ülseratif kolit ve fistül sağaltımında ozon-oksijen karışımını rektal insüflasyonda kullanmışlardır. Bu yöntem, yangısal bağırsak hastalıklarında patojen mikroorganizmalar tarafından bozulan florayı düzenleyerek iyileşmeyi hızlandırır (Sunnen, 2005).

Lokal uygulamalar, medikal ozonun direkt olarak kas, eklem, disk, tendon, deri içine veya vücut boşluklarına uygulanması esasına dayanır. Sinuzit, otitis gibi durumlarda da ozonun lokal uygulamaları gerçekleştirilmektedir (Kutlubay ve ark., 2010). Topikal uygulamalar medikal ozonun doğrudan cilt üzerine uygulanması esasına dayanır (Kutlubay ve ark., 2010).

Ozon antibakteriyal, antifungal ve antiviral özelliklere sahiptir. Ozonun bakterisidal etkisi, mikroorganizmalara doğrudan bir saldırıya dayanmakta ve fosfolipidlerin ve lipoproteinlerin oksidasyonu yoluyla bakterilerin hücre zarının bütünlüğünün bozmaktadır (Sunnen, 2005; Elvis ve Ekta, 2011). Proteinlerle de etkileşime girdiği söylenmektedir (Sunnen, 2005). Mantarlarda, O<sub>3</sub> belirli aşamalarda hücre büyümesini inhibe eder (Elvis ve Ekta, 2011). Bütün virüsler ozonun nötrleştirici etkisine karşı duyarlıdır (Ogata ve Nagahata, 2000). Ozon, virüslerde viral kapsidlere zarar verir ve virüs-hücre temasını peroksidasyonla bozarak virüslerin üreme döngüsünü ortadan kaldırır (Elvis ve Ekta, 2011). Ozon, immün sistem üzerinde etkili olarak organizmanın fagositoz aktivitesini artırır (Tasdemir ve ark., 2013).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hayvan Materyali

Çalışmada, klinik muayeneler sonucu sağlıklı vücut ve göz yapısına sahip olduğu saptanan, yaşları 5 ay ile 7 ay arasında değişen 32 adet erkek Yeni Zelanda ırkı (2000-2500 gr) tavşanı kullanıldı. Çalışmanın başlaması ve yürütülebilmesi için; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından verilen 02.03.2017 tarih ve 02 sayılı karar ile onay alındı. Deney hayvanları, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Tavşanların bakım ve beslenmeleri, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde tekli tavşan kafeslerinde sıcaklığı (21±2 °C) ve nem oranı (%40-60) kontrollü odalarda gerçekleştirildi. Tavşanlar standart tavşan pelet yemi ve su ile ad libitum beslendi.

#### 3.2. Anestezi Protokolü

Çalışmada tavşanların genel anestezisi; xylazine hydrochlorure (5mg/kg, % 2 Rompun®, BAYER) intramuskuler enjeksiyonu ile sedasyonundan sonra, ketamin hydrochloride (50 mg/kg, % 10 Ketazol®, İNTERHAS) intramuskuler uygulanarak gerçekleştirildi. Denekler genel anestezide girdikten sonra alkali yanık oluşturulacak gözde korneal analjezi sağlamak amacıyla topikal olarak proparacaine hydrochloride (% 0.5 Alcaine® oftalmik solüsyon, ALCON) uygulandı.

#### 3.3. Alkali Yanık Oluşturma Modeli

Gruptaki tavşanların tamamının çalışma yapılacak olan sağ gözlerine anestezisi ve alkali yanık uygulama öncesi schirmer gözyaşı testleri uygulandı (Şekil 4). Alkali yanık oluşturmak için kimyasal ajan olarak NaOH kullanıldı ve yanık tavşanların sadece sağ gözlerinde gerçekleştirildi. Anestezi sonrası tavşanlar sağ gözleri üste gelecek şekilde yan (latero-lateral) yatırıldıktan sonra göz kapaklarının daha fazla açılmasını sağlamak amacıyla alt ve üst gözkapakları arasına göz kapağı spekulumu yerleştirildi. Uygulama sırasında üçüncü göz kapağının alkali ajandan etkilenmemesi için, serbest kenarına fikzasyon dikişleri uygulanarak ipliklerin uçları hemostatikle tutturuldu ve uygulama

alanından uzaklaştırıldı (Şekil 5). Kornea yüzeyinde saptanan fazla gözyaşı ince pamuk tampon ile giderildi. Standart kornea alkali yanığı oluşturulmasında Ormerod ve ark. (1989), tarafından tanımlanan model uygulandı. Bu modele göre, 25 µl 1 N (Normal) NaOH solüsyonu emdirilmiş 6 mm çaplı Whatman #3 filtre kağıdı diskleri, pupilla ortalanarak kornea merkezine yerleştirildi ve 1 dakika süreyle burada tutuldu (Şekil 6). Sonrasında filtre kağıdı yerinden uzaklaştırıldı ve kornea yüzeyi 60 saniye süresince 15-20 ml % 0.9'luk NaCl solüsyonu ile yıkandı. Uygulama sonrası korneada ortalama 6.05 mm çapında lezyon oluşturuldu (Şekil 7). Tavşanların sağ gözlerinde korneada sınırlı, alkali ajanla lezyon oluşturulan gün 1. gün olarak kabul edildi. Korneal yüzeyi yıkama işleminden hemen sonra sağ gözlerde floresein boyama yapıldı (Şekil 8). Oluşturulan lezyonun derecesi saptandı ve klinik görünümünün fotoğrafları çekildi.



**Şekil 4.** Schirmer testi uygulaması.



**Şekil 5.** Gözkapağı spekulumu uygulanişı ve 3. gözkapağının uzaklaştırılması.



**Şekil 6.** Whatman filtre kağıdının yerleştirilmesi.



**Şekil 7.** Filtre kağıdı uzaklaştırıldıktan sonra korneada şekillenen yanığın görünümü.



**Şekil 8.** Floresein boyama gerçekleştirildikten sonra lezyonun görünümü.





**Şekil 9.** Çalışmada kullanılan medikal ozon jeneratörü.

### **3.4. Grupların Oluşturulması ve Sağaltım Protokolü**

Deneme grupları, her bir grupta 8 tavşan olacak şekilde 4 gruba (K, M, S, O) ayrıldı. Bütün gruplarda yapılan işlemler sadece sağ gözde gerçekleştirildi. Sağaltıma alkali yanık oluşturulduktan hemen sonra başlandı.

Ozon jeneratöründen her bir sağaltım grubunda kullanılan 50 µg/ml konsantrasyonundaki medikal ozon elde edildi. M, S, O gruplarına, 3'er gün aralıklarla toplam 7 uygulamayı içeren 21 günlük bir sağaltım süreci gerçekleştirildi.

**K Grubu:** Alkali yanık modeli uygulanan bu gruptaki olgular, klinik açıdan 21 gün boyunca gözlemlendi. Herhangi bir sağaltım girişimi yapılmadı.

**M Grubu:** Bu grubu oluşturan olgulara üçer gün aralıklarla ozonlanmış kan subkonjuktival olarak uygulandı. Bu işlem için tavşanların kulak venasından alınan 0,4 ml kan ozon jenaratörüne bağlandı ve eşit hacimdeki medikal ozon ile karıştırıldı (şekil 10, 11). Karışım 3-4 dakika içerisinde alkali yanık oluşturulmuş aynı hayvanın sağ gözüne subkonjuktival olarak enjekte edildi (şekil 12). Bu uygulamaya 21. güne kadar 3'er gün aralıklarla devam edildi.

**S Grubu:** Bu grubu oluşturan olgulara, üçer gün aralıklarla subkonjuktival medikal ozon uygulandı. Ozon jenaratöründen elde edilen medikal ozon (0.4 ml), alkali yanık oluşturulmuş aynı hayvanın sağ gözüne subkonjuktival olarak enjekte edildi. Bu uygulamaya 21. güne kadar 3'er gün aralıklarla devam edildi.

**O Grubu:** Bu grubu oluşturan olgulara üçer gün aralıklarla major otohemoterapi uygulandı. Tavşanların kulak venasından alınan 5 ml kan, ozona dayanıklı antikoagülanlı steril tüplere aktarıldı, ozon jeneratörüne bağlandı. Kan eşit hacimde (5 ml) medikal ozon ile karıştırıldı ve bu karışım 3-4 dakika içerisinde tekrar aynı hayvanın kulak venasından (IV) enjekte edildi. Bu uygulama 21. güne kadar 3'er gün aralıklarla sürdürüldü.



Şekil 10. Kulak venasından kanın alınması.



**Şekil 11.** Tavşandan alınan kanın medikal ozonla muamele edilmesi.



**Şekil 12.** Ozonlanmış kanın subkonjunktival olarak uygulanması.

### **3.5. Klinik Değerlendirme**

Klinik değerlendirme amacıyla, korneada alkali yanık oluşturulduktan sonraki 1, 3, 7, 14 ve 21. günlerde (günün sabah saatlerinde) schirmer gözyaşı testi, korneal opasite (bulanıklık) değerlendirmesi, ve korneal lezyonun derinliğine ilişkin değişimler gözlenerek sonuçlar kaydedildi ve ilgili gözün fotoğrafları çekildi. Sağaltım sırasında saptanan fotofobi, blefarospazm, konjunktivit, korneal vaskülerizasyon gibi oküler klinik bulgular el tipi slit-lamp biomikroskop ile muayene edilerek sonuçlar değerlendirildi.

**a) Schirmer gözyaşı testi:** Gruptaki tavşanların tamamına anestezi ve alkali yanık uygulama öncesi schirmer gözyaşı testleri (Tip I) uygulanıp sağ gözün normal gözyaşı

miktarı kaydedildi. Test şeritleri işaretli yerden büküldü ve alt gözkapağı konjunktival kesenin anteromedial üçte birlik kısmına yerleştirildi. Test şeridi burada 60 saniye tutularak ortalama gözyaşı miktarları mm/dk olarak değerlendirilerek kayıt altına alındı. Kontrol ve sağaltım gruplarına ait olguların, gözyaşı miktarlarında gözlenen değişimlerin istatistiksel açıdan anlam taşıyıp taşımadıklarını saptamak için, gruplar içinde 1, 3, 7, 14 ve 21. günlerdeki ortalama gözyaşı miktarlarına varyans analizi (ANOVA test) uygulandı.

**b) Korneal opasite (bulanıklık) değerlendirilmesi:** Opasite değerlendirilmesi görüntü analiz programı IMAGEJ Versiyon 1.35k yazılımı ile opasite alanının ön kamara ayrıntılarının direkt inspeksiyondaki görünümünün ölçülerek mm<sup>2</sup> olarak hesaplanmasıyla gerçekleştirildi (NH Image, 2006).

**c) Korneal erozyon alanının ölçümü:** Epiteyal iyileşme floressein boyanma sonrası klinik muayene görüntülerinin ImageJ programı ile defektin alanının ölçümü ile değerlendirildi (NH Image, 2006). Fluorescein sodium ophthalmic strip korneal yüzeye uygulandı. Fluorescein ile boyanan hasarlı kornea bölgesi, erozyonun şekillendiği alan olarak kabul edildi. Bu alanın belirlenmesi, fluorescein boyayla boyalı korneanın fotoğraflanıp ImageJ programı ile hasarlı sahanın alanının (mm<sup>2</sup>) hesaplanmasıyla gerçekleştirildi (NH Image, 2006).

### 3.6. Histopatolojik Değerlendirme

Her bir deney grubunu oluşturan olgular, 21. günün sonunda sakrifiye edildi. Tavşanlara ait sağ bulbus oculi ekstirpasyonu gerçekleştirdi. Bu göz küreleri %10'luk tamponlu formaldehitte 48-72 saat boyunca tespit edildi. Daha sonra göz küresi, kornea, sklera ve retina dokularını içerecek şekilde median boyunca kesildi ve lens uzaklaştırıldı. Bu örnekler, 1 gece boyunca akan çeşme suyu altında yıkamaya alındı ve sırasıyla 50°, 70°, 80°, 90°, 96° ve mutlak alkol serilerinden 1'er saat süreyle geçirilerek dehidrasyon yapıldı ve 3 x 30 dk ksilol serilerinde tutularak şeffaflaştırıldı. 56 °C'de Parafin-ksilol (eşit oranda karışım) ve parafin aşamalarında birer saat işlendikten sonra yine parafin içerisine bloklandı.

Parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında 2'şer adet kesit rotary mikrotom yardımıyla 3-aminopropyl triethoxysilane kaplı adeziv lamlara alındı. Rutin olarak hematoksilin ve eozin ile boyandıktan sonra trinoküler araştırma mikroskobunda (Leica DM5000 B) incelemeler yapıldı ve dijital kamera (Leica DFC 425C) ile mikrofotografaları çekildi.

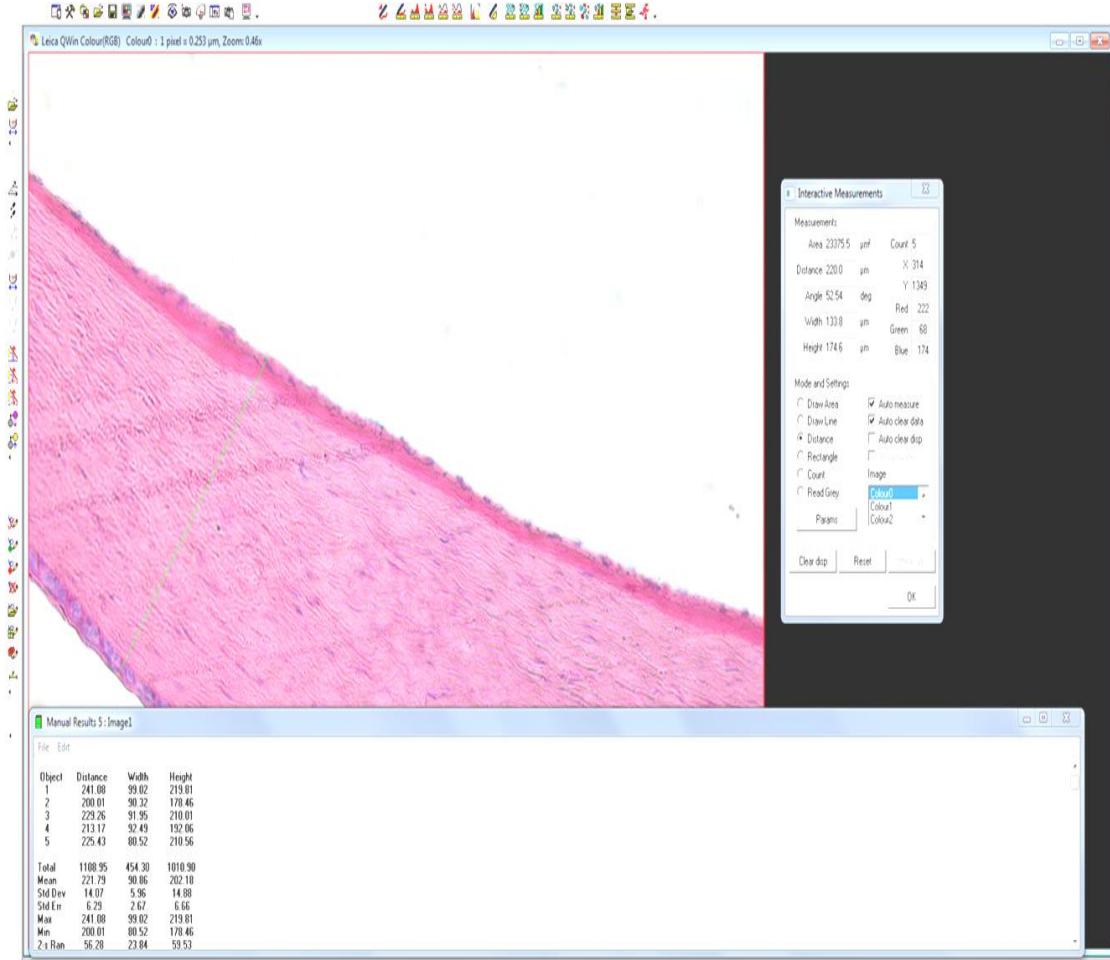
Histolojik değişiklikler her bir olgu için ayrı ayrı kaydedildi. Gruplar arasında kornea dokusunda şekillenen değişiklikler; epitel hasarı, dejenerasyon ve nekroz, yangısal hücre infiltrasyonu, stromal ödem, neovaskülarizasyon ve fibroblastik aktivite yönünden değerlendirildi.

Her bir olgunun incelenen kornea dokusuna ait stromal kalınlığı mikroskop altında 20x büyütmede 5 farklı alanda ölçülerek kaydedildi. Bunun için, Leica Qwin histomorfometrik analiz yazılımı kullanıldı. Şekil 13'de kornea stroma kalınlığının analiz yöntemi görülmektedir.

### **3.7. İstatistiki Değerlendirme**

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 21.0 (IBM Electronics, ABD) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  SH olarak ifade edildi. Schirmer gözyaşı test sonuçlarının ve korneal lezyon derinliği derecelerinin grup içi ve gruplar arasında istatistiksel anlam derecelerini belirtmek amacıyla tek yönlü varyans analizi ANOVA testinden faydalanıldı ve çoklu karşılaştırmalarda Duncan Testi kullanıldı. Sonuçlar  $p < 0.05$ 'te istatistiksel olarak anlamlı,  $p > 0.05$ 'te istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi.





**Şekil 13.** Kornea dokusunda 5 farklı alanda stromal kalınlık ölçümü gerçekleştirilen histomorfometrik analiz programı arayüzü, LeicaDM 5000 Trinoküler Araştırma Mikroskopu ve Leica Qwin V3 yazılımı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Yanığın Oluşturulduğu Gün (1. gün)

Birinci gün her bir grupta başlangıçta oluşan epitel defektin büyüklüğü benzer olup ortalama çapı 6.05 milimetre (mm) olarak tespit edildi. Bütün gruplara ait olguların santral korneasında oluşturulan defekt sirküler şekilde olup, büyüklüğü ve görünümü uniform bir yapıya sahipti.

Alkali yanık oluşturulduktan sonra deneklerin hepsinde sadece yanığın oluşturulduğu alanda epitelyal kayıp ve bulanıklık gözlemlendi. Diğer oküler yapılar alkali ajandan etkilenmedi. Korneal lezyonun büyüklüğü ve korneal bulanıklık alkali yanık oluşturulduktan hemen sonra en yüksek seviyede belirlendi. Korneal erozyon fluorescein boyama sonucuna göre 1. günde en yüksek düzeydeydi.

Bütün grupların ortalama gözyaşı miktarı  $6.22\pm 0.40$  mm/dk olarak hesaplandı. Dört gruba ait olguların 1, 3, 7, 14 ve 21. günlerde ölçülen ortalama gözyaşı miktarları verileri Tablo 2, 3, 4 ve 5’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** K grubundaki olguların schirmer göz yaşı miktarları (mm/dk).

Olgu No	1. gün	3. gün	7. gün	14. gün	21. gün
1	7	10	9	8	9
2	7	9	12	11	4
3	4	9	7	11	7
4	4	2	5	5	1
5	5	8	11	4	7
6	6	10	11	8	6
7	6	9	6	6	5
8	5	7	8	6	6
<b>Ortalama</b>	$5.5\pm 0.42$	$8\pm 0.93$	$8.63\pm 0.91$	$7.38\pm 0.93$	$5.63\pm 0.84$

**Tablo 3.** M grubundaki olguların schirmer göz yaşı miktarları (mm/dk).

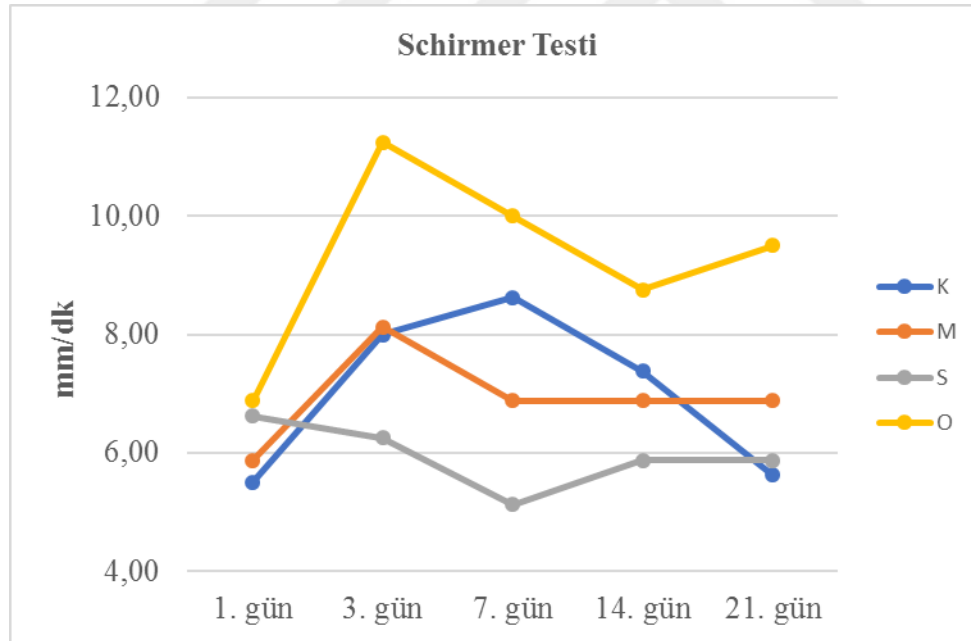
Olgu No	1. gün	3. gün	7. gün	14. gün	21. gün
1	8	9	9	5	8
2	4	11	9	6	9
3	4	9	3	6	11
4	3	9	8	7	3
5	8	7	7	6	10
6	5	5	6	7	7
7	6	7	4	10	5
8	9	8	9	8	2
<b>Ortalama</b>	$5.88\pm 0.79$	$8.13\pm 0.64$	$6.88\pm 0.83$	$6.88\pm 0.55$	$6.88\pm 1.16$

**Tablo 4.** S grubundaki olguların schirmer göz yaşı miktarları (mm/dk).

Olgu No	1. Gün	3. Gün	7. Gün	14. Gün	21. Gün
1	11	10	7	7	4
2	3	5	5	7	6
3	2	9	5	8	5
4	9	4	6	5	7
5	11	4	6	5	5
6	5	7	3	6	5
7	7	5	4	5	8
8	5	6	5	4	7
<b>Ortalama</b>	6.63±1.22	6.25±0.80	5.13±0.44	5.88±0.48	5.88±0.48

**Tablo 5.** O grubundaki olguların schirmer göz yaşı miktarları (mm/dk).

Olgu No	1. Gün	3. Gün	7. Gün	14. Gün	21. Gün
1	9	14	12	15	10
2	10	12	13	12	10
3	7	14	15	5	15
4	5	14	9	8	8
5	7	9	7	7	11
6	6	10	7	6	7
7	6	9	8	9	7
8	5	8	9	8	8
<b>Ortalama</b>	6.88±0.64	11.25±0.90	10±1.06	8.75±1.16	9.5±0.94



**Şekil 14.** Gruplara ait schirmer gözyaşı testi grafiği (mm/dk).

Epitel defektlerinde 1. gün istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi. Takip eden günlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Gruplar birbirleriyle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arasında 21. gün değerlendirildiğinde en iyi epitelyal iyileşmeyi gösteren grup M grubu

olarak kaydedildi. Yanık sonrası 1. haftada en hızlı epitelyal iyileşme M grubunda gözlemlendi. Deney gruplarına ait 1, 3, 7, 14 ve 21. günlerdeki korneal erozyon alanı ölçümü ham verileri Tablo 6, 7, 8 ve 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** K grubundaki olguların fluorescein boyama sonrası korneal erozyon alanı sonuçları (mm<sup>2</sup>).

Olgu No	1. Gün	3. Gün	7. Gün	14. Gün	21. Gün
1	28	27	26	25	24
2	28	26	26	25	23
3	28	26	25	23	22
4	28	27	25	23	20
5	28	26	25	24	21
6	28	27	26	25	24
7	28	26	23	21	20
8	28	25	25	24	22
<b>Ortalama</b>	28±0.0	26.25±0.25	25.13±0.35	23.75±0.49	22±0.57

**Tablo 7.** M grubundaki olguların fluorescein boyama sonrası korneal erozyon alanı sonuçları (mm<sup>2</sup>).

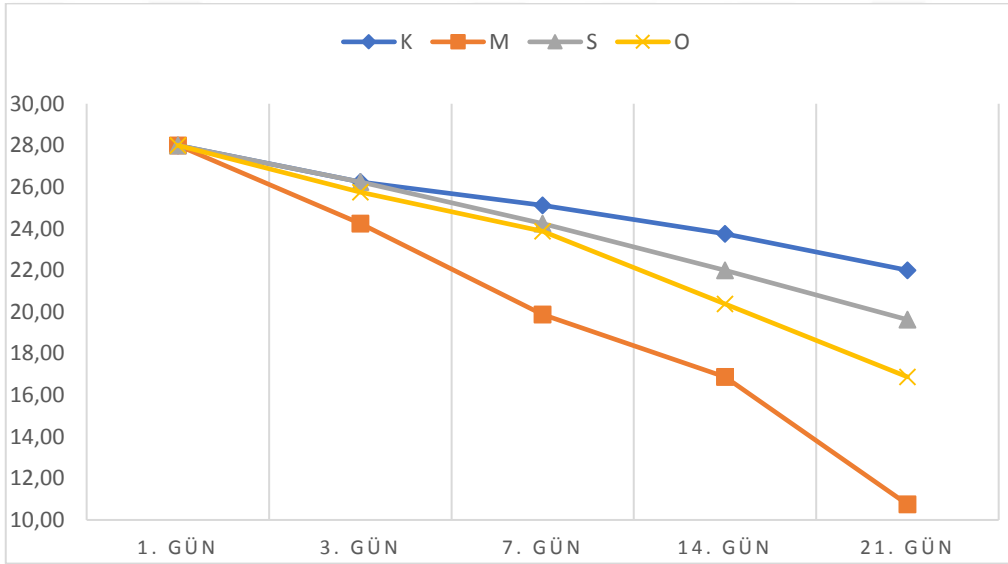
Olgu No	1. Gün	3. Gün	7. Gün	14. Gün	21. Gün
1	28	24	21	18	14
2	28	24	20	19	13
3	28	23	20	14	10
4	28	25	22	17	13
5	28	25	20	17	9
6	28	24	21	19	9
7	28	25	16	13	6
8	28	24	19	18	12
<b>Ortalama</b>	28±0.0	24.25±0.71	19.88±1.81	16.88±0.79	10.75±0.96

**Tablo 8.** S grubundaki olguların fluorescein boyama sonrası korneal erozyon alanı sonuçları (mm<sup>2</sup>).

Olgu No	1. Gün	3. Gün	7. Gün	14. Gün	21. Gün
1	28	27	26	23	22
2	28	26	25	24	21
3	28	26	25	21	20
4	28	27	24	21	18
5	28	26	24	22	20
6	28	27	24	23	21
7	28	26	22	20	16
8	28	25	24	22	19
<b>Ortalama</b>	28±0.0	26.25±0.25	24.25±0.41	22±0.46	19.63±0.68

**Tablo 9.** O grubundaki olguların fluorescein boyama sonrası korneal erozyon alanı sonuçları (mm<sup>2</sup>).

Olgu No	1. Gün	3. Gün	7. Gün	14. Gün	21. Gün
1	28	26	25	21	20
2	28	26	25	22	19
3	28	26	25	20	18
4	28	26	24	20	16
5	28	26	24	21	16
6	28	26	24	21	17
7	28	25	21	18	12
8	28	25	23	20	17
<b>Ortalama</b>	28±0.0	25.75±0.16	23.88±0.48	20.38±0.42	16.88±0.85



**Şekil 15.** Gruplara ait korneal erozyon alanı (mm<sup>2</sup>) grafiği.

Opasite değerlendirilmesinde, 1. gün ve diğer günlerde gruplar arasında yapılan bütün klinik kontrollerde ve ölçümlerde istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 10). Korneal opasite, bütün gruplarda en son yapılan klinik muayenede başlangıca göre azaldı, ancak M grubunda bu azalma çok belirgindi.

**Tablo 10.** Olguların 1, 3, 7, 14 ve 21. gün ortalama korneal opasite alan ölçümleri (mm<sup>2</sup>).

Gruplar	1. Gün	3. Gün	7. Gün	14. Gün	21. Gün
<b>K</b>	28±0.0	28±0.0	27±0.19	25±0.0	23±0.0
<b>M</b>	28±0.0	26±0.0	23±0.0	19±0.0	16±0.0
<b>S</b>	28±0.0	27±0.0	26±0.0	24±0.0	21±0.0
<b>O</b>	28±0.0	26±0.0	25±0.0	22±0.0	20±0.0
<b>P değeri</b>	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

#### 4.2. Sağaltımın 3. Günü

K grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 3. gün değerlendirildiğinde; 1, 2, 3, 6, 7 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 4 ve 8 numaralı olgularda normal değer altına düştüğü gözlemlendi. Beş numaralı olguda ise normal sınırdaki olduğu gözlemlendi. Birinci güne göre kıyaslandığında, 1, 2, 3, 5, 6, 7 ve 8 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 4 numaralı olguda ise azaldığı dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı 8±0.93 mm/dk olarak hesaplandı.

M grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 3. gün değerlendirildiğinde; 1, 2, 3, 4 ve 8 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 5, 6, 7, 8 numaralı olgularda normal değer altına düştüğü gözlemlendi. Birinci güne göre kıyaslandığında, 1, 2, 3, 4 ve 7 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 5 ve 8 numaralı olguda azaldığı, 6 numaralı olguda ise değişmediği dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı 8.13±0.64 mm/dk olarak belirlendi.

S grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 3. gün değerlendirildiğinde; 1, 3, 6, 7 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 2, 4, 5, 7, 8 numaralı olgularda normal değer altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığında, 2, 3, 6 ve 8 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 1, 4, 5 ve 7 numaralı olguda azaldığı dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı 6.25±0.80 mm/dk olarak belirlendi.

O grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 3. gün değerlendirildiğinde; 1, 2, 3, 4 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 5, 6, 7, 8 numaralı olgularda normal değer altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre

kıyaslandığında, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $11.25 \pm 0.90$  mm/dk olarak saptandı.

Korneal erozyon alanı, K grubunda  $26.25$  mm<sup>2</sup>, M grubunda  $24.25$  mm<sup>2</sup>, S grubunda  $26.25$  mm<sup>2</sup>, O grubunda ise  $25.75$  mm<sup>2</sup> olarak saptanırken, grupların tamamında 0. güne kıyasla istatistiksel olarak önemli bir azalma ( $p < 0.05$ ) olduğu belirlendi. Bununla birlikte M grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az korneal erozyon alanına sahip olduğu belirlenirken diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ( $p > 0.05$ ) olmadığı gözlemlendi.



**Şekil 16.** Sağaltımın 3. gün görüntüleri, A) K grubu, B) M grubu, C) S grubu, D) O grubu.

#### **4.3. Sağaltımın 7. Günü**

K grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 7. gün değerlendirildiğinde; 1, 2, 5, 6 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 3, 4, 7 ve 8 numaralı olgularda normal değer altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığında, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 8 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 7 numaralı olguda ise değişmediği dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $8.63 \pm 0.91$  mm/dk olarak hesaplandı.

M grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 7. gün değerlendirildiğinde; 1, 2, 4, 5, 8 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 3, 6, 7 8 numaralı olgularda normal değer altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığında, 1, 2, 4 ve 6 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 3, 5 ve 7 numaralı olguda azaldığı, 8 numaralı olguda ise değişmediği dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $6.88 \pm 0.83$  mm/dk olarak hesaplandı.

S grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 7. gün değerlendirildiğinde; 1, 4, 5 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 2, 3, 6, 7, 8 numaralı olgularda normal değer altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığında, 2 ve 3 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 1, 4, 5, 6 ve 7 numaralı olguda azaldığı, 8 numaralı olguda ise değişmediği dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $5.13 \pm 0.44$  mm/dk olarak hesaplandı.

O grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 7. gün değerlendirildiğinde; 1, 2, 3 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 4, 5, 6, 7, 8 numaralı olgularda normal değer altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığında, 1, 2, 3, 4, 6, 7 ve 8 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 5 numaralı olguda ise değişmediği dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $10 \pm 1.06$  mm/dk olarak hesaplandı.

Korneal erozyon alanı; K grubunda  $25.13 \text{ mm}^2$ , M grubunda  $19.88 \text{ mm}^2$ , S grubunda  $24.25 \text{ mm}^2$ , O grubunda  $23.88 \text{ mm}^2$  olarak saptandı. Grupların tümünde korneal erozyonun yanıktan hemen sonra yapılan ölçümlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı ( $p < 0.05$ ) tespit edildi. Bu azalma istatistiksel olarak 3. gün sonuçlarıyla aynı değere sahipti. Yapılan ölçümlerde M grubuna ait olguların diğer gruplardaki olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az korneal erozyon alanına sahip olduğu belirlenirken, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ( $p > 0.05$ ) olmadığı gözlemlendi.



**Şekil 17.** Sağaltımın 7. gün görüntüleri, A) K grubu, B) M grubu, C) S grubu, D) O grubu.

#### 4.4. Sağaltımın 14. Günü

K grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 14. gün değerlendirildiğinde; 1, 2, 3, 6 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 4, 5, 7, 8 numaralı olgularda normal değerin altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığıında, 1, 2, 3, 4, 6 ve 8 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 5 numaralı olguda azaldığı, 7 numaralı olguda ise değişmediği dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $7.38 \pm 0.93$  mm/dk olarak hesaplandı.

M grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 14. gün değerlendirildiğinde; 4, 6, 7, 8 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 1, 2, 3, 5 numaralı olgularda normal değerin altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığıında, 2, 3, 4, 6 ve 7 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 1, 5 ve 8 numaralı olguda azaldığı dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $6.88 \pm 0.55$  mm/dk olarak hesaplandı.

S grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 14. gün değerlendirildiğinde; 1, 2, 3, 6 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 4, 5, 7, 8 numaralı olgularda normal değerin altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığıında, 3 ve 6 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 1, 2, 4, 5, 7 ve 8 numaralı olguda azaldığı dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $5.88 \pm 0.48$  mm/dk olarak hesaplandı.

O grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 14. gün değerlendirildiğinde; 1, 2, 7 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 3, 4, 5, 6, 8 numaralı olgularda normal değerin altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığıında, 1, 2, 4, 7 ve 8 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 3 numaralı olguda azaldığı, 5 ve 6 numaralı olguda ise değişmediği dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $8.75 \pm 1.16$  mm/dk olarak hesaplandı.

Korneal erozyon alanı; K grubunda  $23.75 \text{ mm}^2$ , M grubunda  $16.88 \text{ mm}^2$ , S grubunda  $22.00 \text{ mm}^2$ , O grubunda  $20.38 \text{ mm}^2$  olarak saptandı. Grupların tümünde korneal erozyonun yanıktan hemen sonra yapılan ölçümlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı ( $p < 0.05$ ) tespit edildi. M, S ve O gruplarına ait olguların korneal



erozyon hasarının 3. ve 7. günlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı, bu hasardaki azalmanın K grubundaki olgularda ise istatistiksel açıdan önem oluşturmadığı görüldü. Yapılan ölçümlerde M grubuna ait olguların diğer gruplardaki olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az korneal erozyon alanına sahip olduğu belirlenirken, bu azalmayı sırasıyla O grubu, S grubu ve K grubunun takip ettiği belirlendi.



**Şekil 18.** Sağaltımın 14. gün görüntüleri, A) K grubu, B) M grubu, C) S grubu, D) O grubu.

#### **4.5. Sağaltımın 21. Günü**

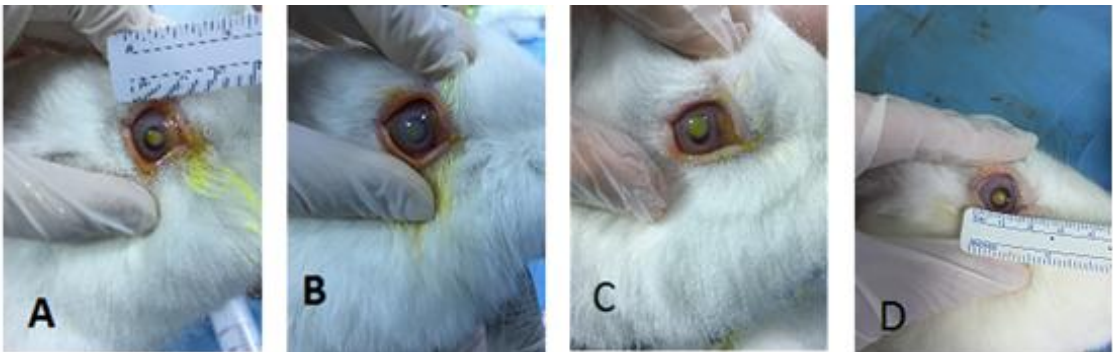
K grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 21. gün değerlendirildiğinde; 1, 3, 5, 6, 8 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 2, 4, 7 numaralı olgularda normal değer altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığında, 1, 3, 5, 8 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 2, 4 ve 7 numaralı olguda azaldığı, 6 numaralı olguda ise değişmediği dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $5.63 \pm 0.84$  mm/dk olarak hesaplandı.

M grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 21. gün değerlendirildiğinde; 1, 2, 3, 5, 6 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 4, 7, 8 numaralı olgularda normal değer altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığında, 2, 3, 5 ve 6 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 7 ve 8 numaralı olguda azaldığı, 1 ve 4 numaralı olguda ise değişmediği dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $6.8 \pm 1.16$  mm/dk olarak hesaplandı.

S grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 21. gün değerlendirildiğinde; 2, 4, 7, 8 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 1, 3, 5, 6 8 numaralı olgularda normal değer altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığında, 2, 3, 7, 8 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 1, 4, 5 olguda azaldığı, 6 numaralı olguda ise değişmediği dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $5.88 \pm 0.48$  mm/dk olarak hesaplandı.

M grubunun schirmer gözyaşı testi sonuçları 21. gün değerlendirildiğinde; 1, 2, 3, 5 numaralı olgularda gözyaşı miktarının normal sınırların üzerine çıktığı, 4, 6, 7, 8 numaralı olgularda normal değer altına düştüğü tespit edildi. Birinci güne göre kıyaslandığında, 1, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8 numaralı olguların gözyaşı miktarının arttığı, 2 numaralı olguda ise değişmediği dikkati çekti. Ortalama gözyaşı miktarı  $9.5 \pm 0.94$  mm/dk olarak hesaplandı.

Korneal erozyon alanı; K grubunda  $22.00 \text{ mm}^2$ , M grubunda  $10.75 \text{ mm}^2$ , S grubunda  $19.63 \text{ mm}^2$ , O grubunda  $16.88 \text{ mm}^2$  olarak saptandı. Grupların tümünde korneal erozyonun yanıktan hemen sonra yapılan ölçümlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı ( $p < 0.05$ ) tespit edildi. M, S ve O gruplarına ait olguların korneal erozyon hasarınının 3. ve 7. günlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı, bu hasardaki azalmanın K grubundaki olgularda ise istatistiksel açıdan önem oluşturmadığı görüldü. Grupların tamamında korneal erozyon hasarındaki azalmanın istatistiksel olarak 14. gün sonuçlarıyla aynı değere sahip olduğu gözlemlendi. Yapılan ölçümlerde M grubuna ait olguların diğer gruplardaki olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az korneal erozyon alanına sahip olduğu belirlenirken, bu azalmayı sırasıyla O grubu, S grubu ve K grubunun takip ettiği belirlendi.



**Şekil 19.** Sağaltımın 21. gün görüntüleri, A) K grubu, B) M grubu, C) S grubu, D) O grubu.

#### 4.6. Histopatolojik Bulgular

Herhangi bir uygulama yapılmayan sağlıklı hayvanlara ait kornea dokusunun histopatolojik incelemesinde, 3-4 sıralı epitel yapı altında longitudinal dizilim gösteren kollagen demetlerinden oluşan normal kornea histolojisi izlendi.

Değerlendirilen 4 grup arasında kornea dokularındaki en şiddetli bulgular, K grubuna ait olgularda gözlemlendi. Şiddetli lezyon tespit edilen K grubu olgularında, kornea dış yüzeyinde yer alan epitel katının tamamen yok olduğu ve üzerinde fibrin, yangı hücreleri ve nekrotik hücre kalıntılarından oluşan bir katmanın yer aldığı gözlemlendi. Bunun yanı sıra tam olmayan yüzey epitel rejenarasyonu ile sınırlı da olsa iyileşme faaliyetlerinin devam ettiğini gösteren neovaskülarizasyon, stromal ödem ve kanama yaygın olarak gözlenen bulgular arasındaydı (Şekil 21-24).

S grubuna ait olguların kornea dokularının histopatolojik değerlendirilmesinde; 2 olguda kornea epitel yüzeyinin nekrozu ve stromaya kadar ilerleyen nekrotik doku, hiperemik yeni şekillenmiş kapillarlar ve içi boş neovaskülarizasyon alanları bulunmaktaydı. Genel olarak bu gruba olguların kornea dokularının epitel yüzeyinde tam rejenerasyon sağlanamadığı ve yüzeyi kapamak üzere proliferen olan epitel hücrelerinin yüzeyinde nekrotik hücrelere ait kalıntılara rastlandı. Kornea stroması, yaygın olarak içi boş ve regrese oldukları yönünde değerlendirilen kapillarlar içermekteydi. Benzer şekilde stromada hipersellülarite ve kollagen ödemi dikkati çekti (Şekil 25-29).

O grubuna ait olguların kornea dokularının histopatolojik değerlendirilmesinde; bir olguda kornea epitelinin nekrotik olduğu ve stromanın epitel katmana yakın bölgelerinde çoğunluğu makrofaj hücrelerinden oluşan yangısal hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Kornea neovaskülarizasyonun ortadan kalkmak üzere olduğu ve kollagen doku içerisinde ince yarıklanmalar oluşturacak şekilde dizilim gösterdikleri, fibroblastik hücre nükleuslarının kollagen doku boyunca uyum sağlayacak şekilde iğ şeklinde ondüle görünümü kazandıkları tespit edildi. Kornealarda orta derecede sellülarite ve stromal ödem gözlemlendi (Şekil 30-33).

M grubuna ait olguların kornea dokularında, epitel katında rejenere alanların çoğunlukta olduğu, yer yer hiperplastik epitel proliferasyonlarının bulunduğu tespit

edildi. Bununla birlikte, yalnız bir olguda içi boş ince yarıklanmalar şeklinde kapillar benzeri alanlar dikkati çekti. Genel olarak, kornea stroması birbirine paralel dizilmiş kollagen demetlerinden oluştuğu, stromal ödem ve fibroblastik hücrelere ait yapıların oldukça hafif seviyede olduğu gözlemlendi (Şekil 34-38).

Çalışmada gruplar arasında stromal kornea kalınlığı yönünden gerçekleştirilen analiz sonuçları Tablo 11, 12, 13, 14 ve 15’te verilmiştir.



**Tablo 11.** K grubuna ait stromal korneal kalınlığı ölçümleri.

Olgu No	ÖLÇÜM SONUCU (MİKROMETRE)						ORTALAMA (mikrometre)
	K GRUBU						Mean
		1	2	3	4	5	
1	Kalınlık	530.50	494.32	538.34	551.23	566.72	536.22
2	Kalınlık	653.97	550.32	483.83	546.80	540.38	546.85
3	Kalınlık	473.52	493.57	485.73	459.16	488.94	480.18
4	Kalınlık	463.64	489.04	520.88	539.00	464.91	495.59
5	Kalınlık	771.62	682.09	590.31	536.54	493.67	614.85
6	Kalınlık	552.73	517.92	524.63	560.49	521.47	535.44
7	Kalınlık	632.40	643.55	600.36	602.56	650.85	625.94
8	Kalınlık	603.47	587.35	570.63	530.84	559.64	570.38

**Tablo 12.** M grubuna ait stromal korneal kalınlığı ölçümleri.

Olgu No	ÖLÇÜM SONUCU (MİKROMETRE)						ORTALAMA (mikrometre)
	M GRUBU						Mean
		1	2	3	4	5	
1	Kalınlık	245.57	263.85	238.49	269.68	259.34	255.38
2	Kalınlık	249.88	296.07	300.98	330.23	274.15	290.26
3	Kalınlık	282.32	232.50	241.59	245.70	260.09	252.44
4	Kalınlık	278.66	334.40	388.56	428.68	450.69	376.20
5	Kalınlık	224.40	225.72	216.70	216.76	213.09	219.33
6	Kalınlık	253.48	251.86	250.06	244.53	225.35	245.07
7	Kalınlık	202.25	234.50	179.19	159.30	188.28	192.70
8	Kalınlık	245.48	243.30	242.21	242.39	248.87	244.42

**Tablo 13.** S grubuna ait stromal korneal kalınlığı ölçümleri.

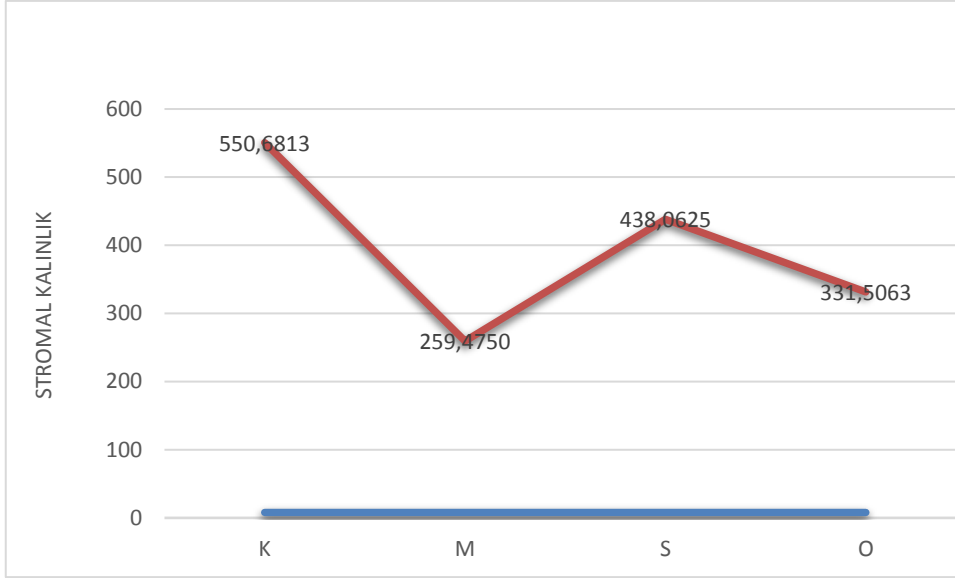
Olgu No	ÖLÇÜM SONUCU (MİKROMETRE)						ORTALAMA (mikrometre)
	S GRUBU						Mean
		1	2	3	4	5	
1	Kalınlık	375.12	347.25	361.83	350.86	366.63	360.34
2	Kalınlık	381.48	368.64	391.51	378.41	375.97	379.20
3	Kalınlık	448.62	441.85	426.63	420.64	307.02	408.95
4	Kalınlık	333.66	332.52	314.08	318.34	314.95	322.71
5	Kalınlık	491.39	575.24	552.08	642.61	691.54	590.57
6	Kalınlık	584.43	594.06	567.35	530.49	562.27	567.72
7	Kalınlık	429.76	440.70	453.62	438.89	430.69	438.73
8	Kalınlık	452.76	410.48	430.75	445.16	442.25	436.28

**Tablo 14.** O grubuna ait stromal korneal kalınlığı ölçümleri.

Olgu No	ÖLÇÜM SONUCU (MİKROMETRE)						ORTALAMA (mikrometre)
	O GRUBU						Mean
		1	2	3	4	5	
1	Kalınlık	326,15	311.02	295.18	300.69	301.13	306.83
2	Kalınlık	335.59	328.47	334.65	324.65	298.38	324.34
3	Kalınlık	288.91	271.64	281.04	253.93	257.57	270.62
4	Kalınlık	324.23	336.47	338.72	332.47	314.85	329.34
5	Kalınlık	301.86	279.12	291.91	271.56	267.09	282.31
6	Kalınlık	430.50	462.53	520.12	478.86	450.21	468.44
7	Kalınlık	339.66	330.25	343.06	338.62	287.25	327.76
8	Kalınlık	342.90	328.07	345.58	358.75	336.78	342.41

**Tablo 15.** Gruplara ait stromal korneal kalınlığı ölçümlerinin istatistiksel sonuçları.

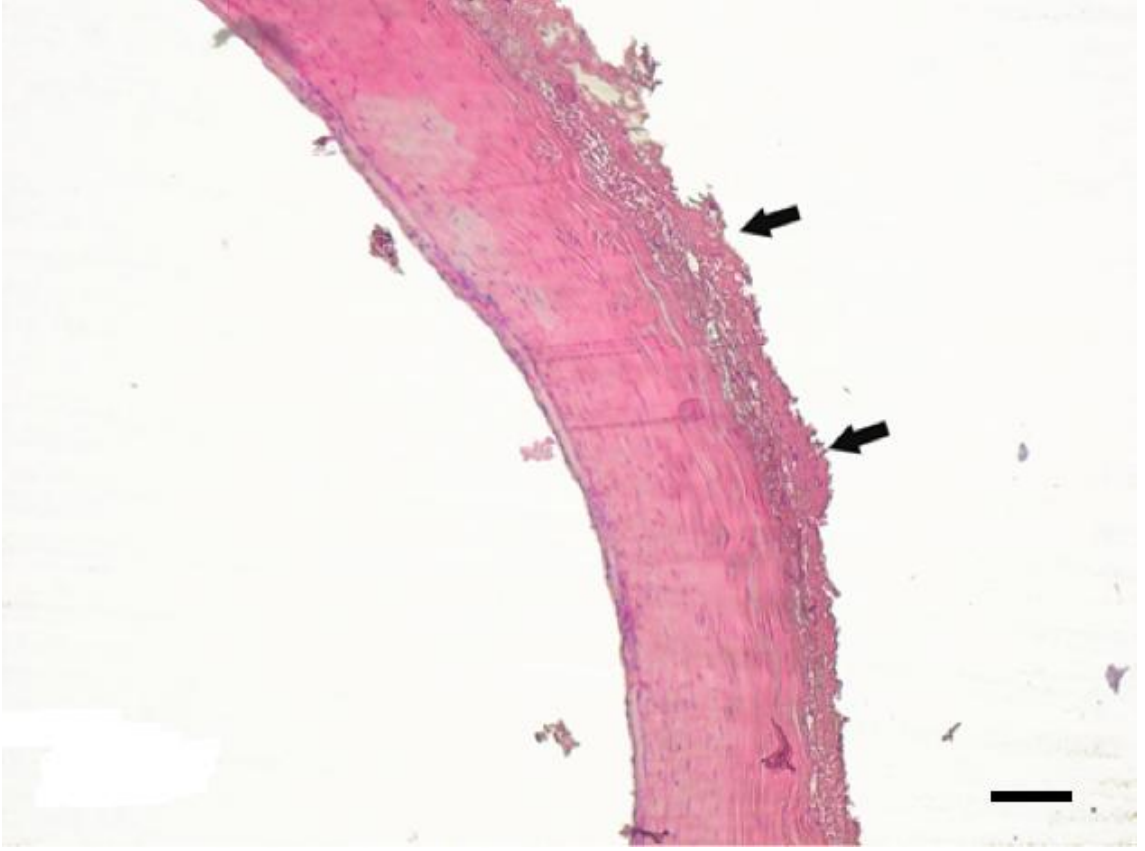
Stromal Kornea Kalınlığı								
Grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum	Harflendirme	p
K	8	550.68	51.60	18.24	480.18	625.94	a	0,000
M	8	259.47	54.96	19.43	192.70	376.20	d	
S	8	438.06	95.42	33.74	322.71	590.57	b	
O	8	331.50	60.56	21.41	270.62	468.44	c	
Total	32	394.93	129.15	22.83	192.70	625.94		



**Şekil 20.** Gruplara ait korneal stromal kalınlık ölçüm ortalaması.

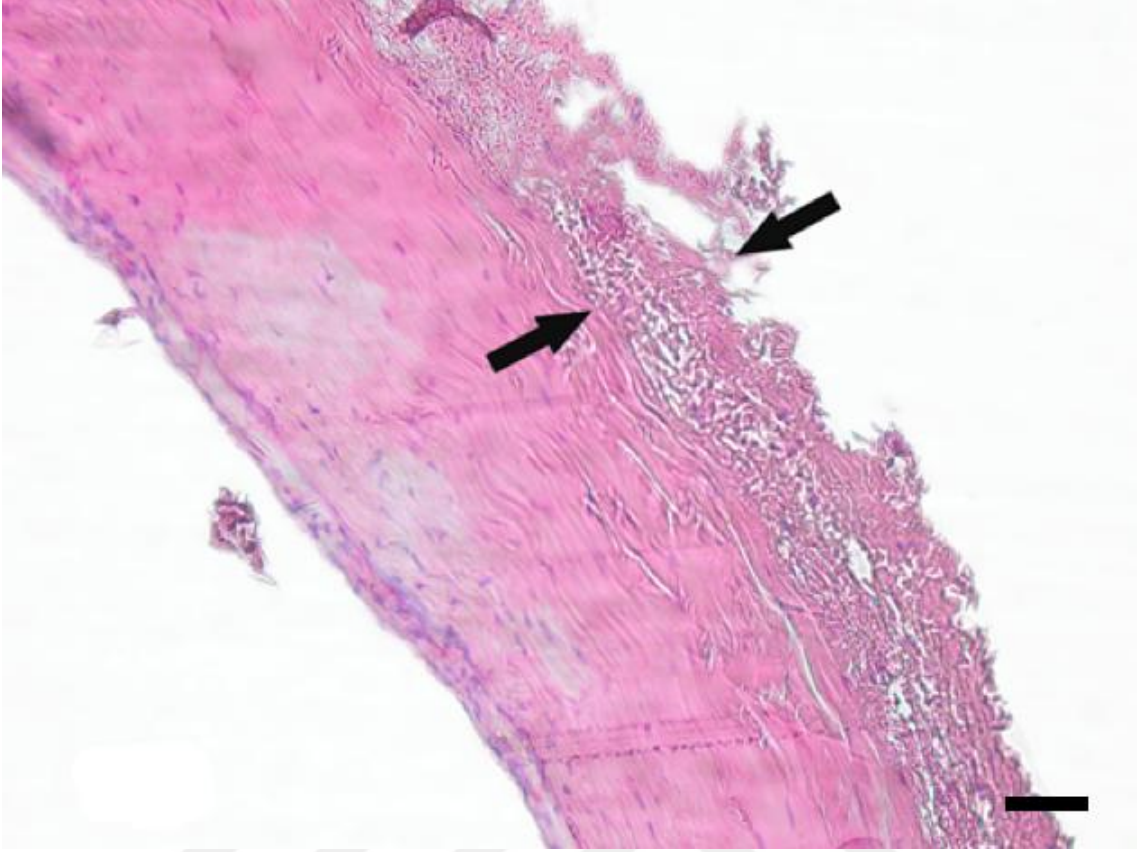
Her bir grubun stromal kalınlık verileri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, grupların ortalama değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Çalışmada normal tavşan stromal kalınlığı,  $285.74 \mu\text{m}$  olarak ölçüldü. Stromal kornea kalınlığı yönünden gerçekleştirilen ortalama ölçümlere bakıldığında, K grubunun  $550.68 \pm 18.24 \mu\text{m}$ , M grubunun  $259.47 \pm 19.43$ , S grubunun  $438.06 \pm 33.74$  ve O grubunun  $331.50 \pm 21.41$  olduğu gözlemlendi.

## Histopatolojik Şekiller

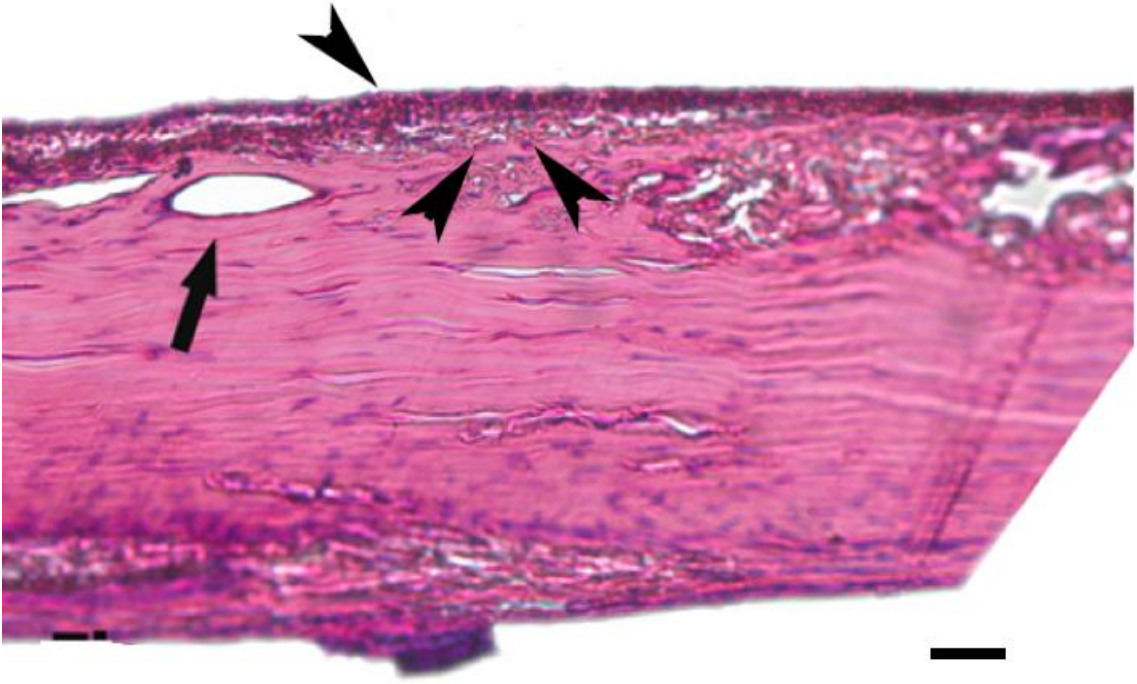


**Şekil 21.** Kornea yüzeyinde yaygın ve şiddetli koagülasyon nekrozu (Oklar), epitel katmanının tamamen ordan kalktığı dikkati çekmektedir (K grubu). H&E boyama, Bar=380 µm.

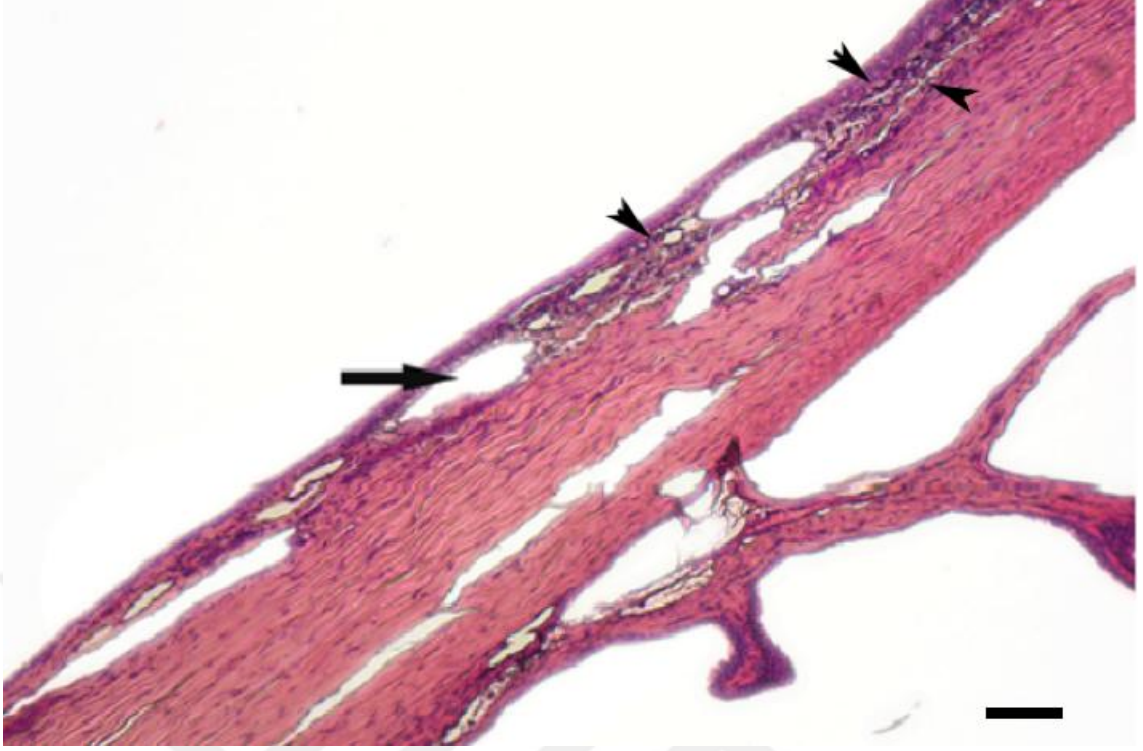




**Şekil 22.** Kornea dış yüzeyinde, iç detay göstermeyen nekrotik doku sınırı (Oklar arası) (K grubu). H&E boyama, Bar=120 µm.



**Şekil 23.** Nekroz ve yangısal hücre infiltrasyonu (Ok başları) yanısıra, yeni şekillenen kapillar damar (Ok) (K grubu). H&E boyama, Bar=120 µm.

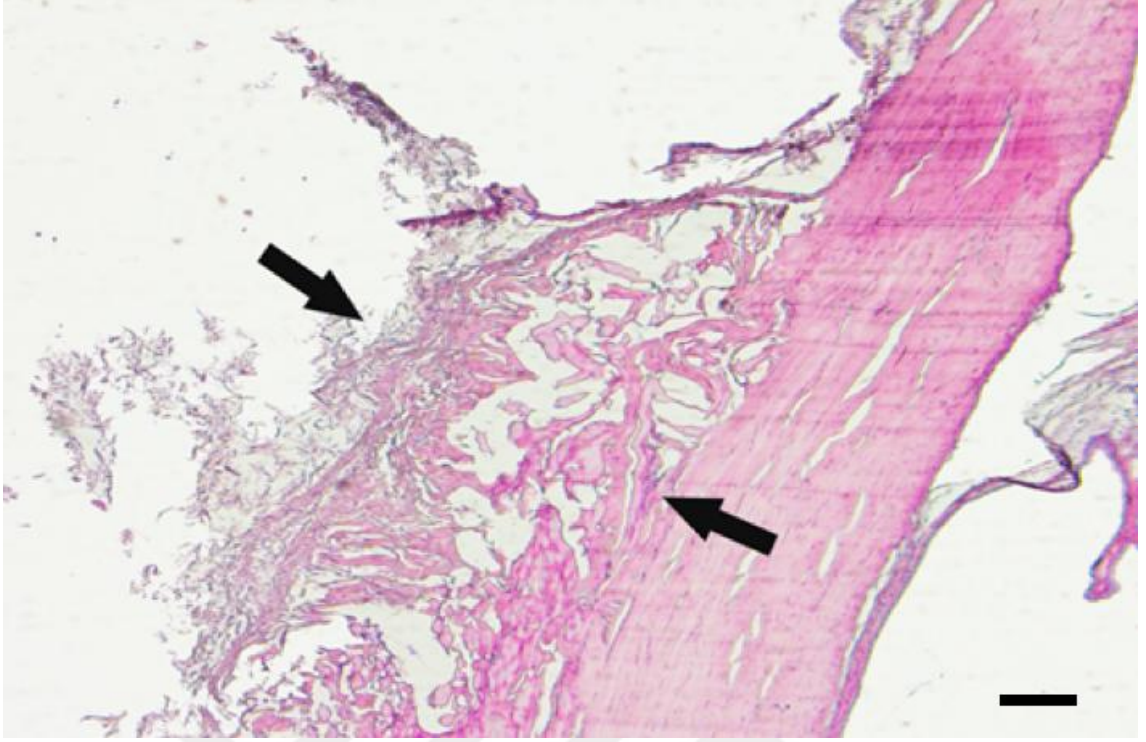


**Şekil 24.** İridokorneal açı hizasında, epitel yüzde nekroz ve geniş kapillar damarlar (ok) ile etraflarında yangı hücreleri (ok başları) izlenmekte (K grubu). H&E boyama, Bar=380  $\mu$ m.

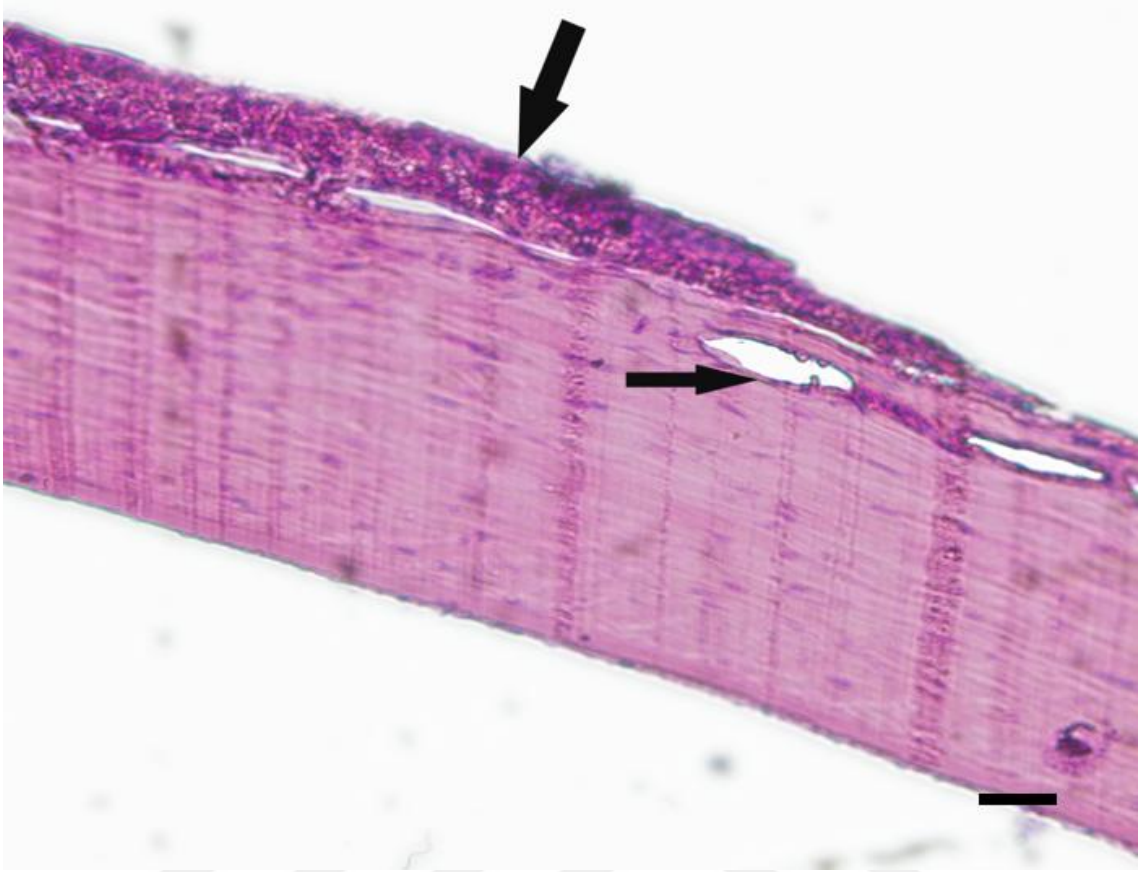


**Şekil 25.** Neovaskülarizasyon (Ok başları) ve yangı hücreleri, genç bağdoku (Büyük ok) ile kalınlaşmış kornea dokusu (S grubu). H&E boyama, Bar=120 µm.

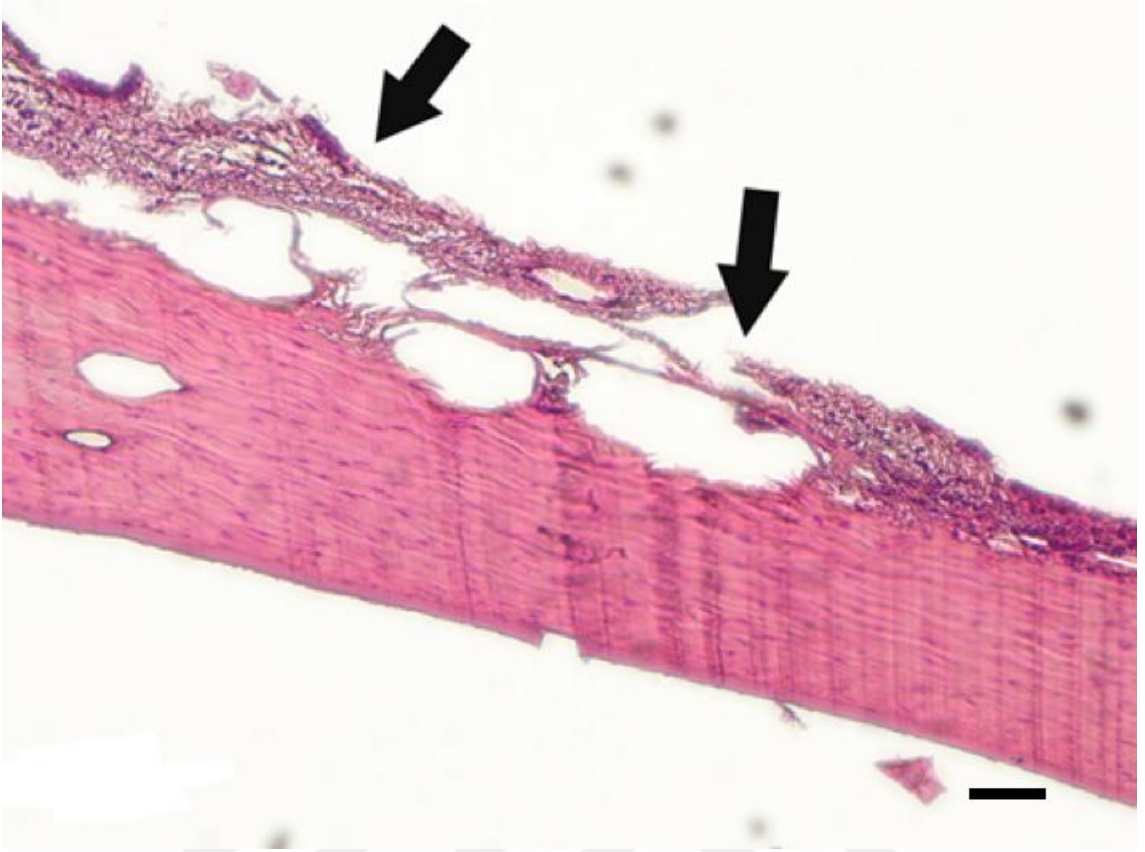




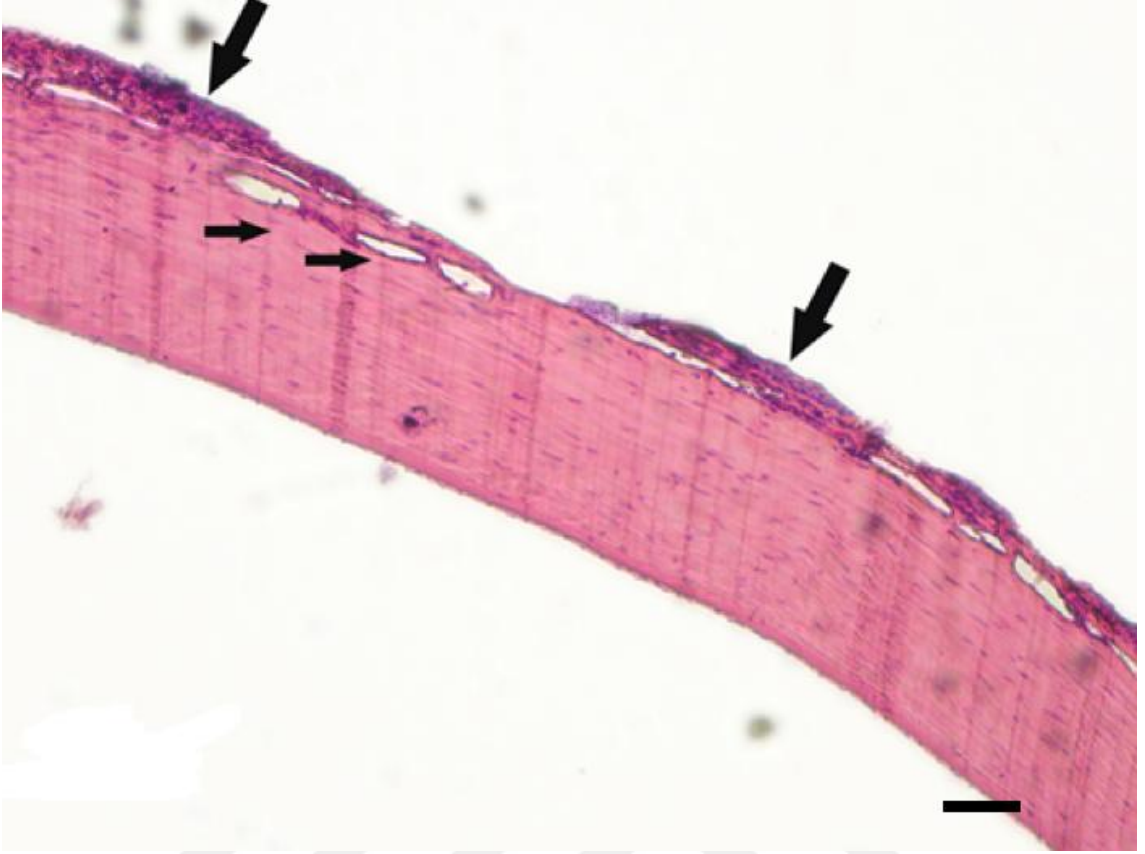
**Şekil 26.** Korneanın derin katlarına kadar ilerleyen şiddetli nekroz (İki ok arası) (S grubu).  
H&E boyama, Bar=240 µm.



**Şekil 27.** Kornea yüzeyinden ayrılmış halde nekrotik doku (Büyük ok) ve neovaskülarizasyon (Küçük ok) (S grubu). H&E boyama, Bar=120 µm.

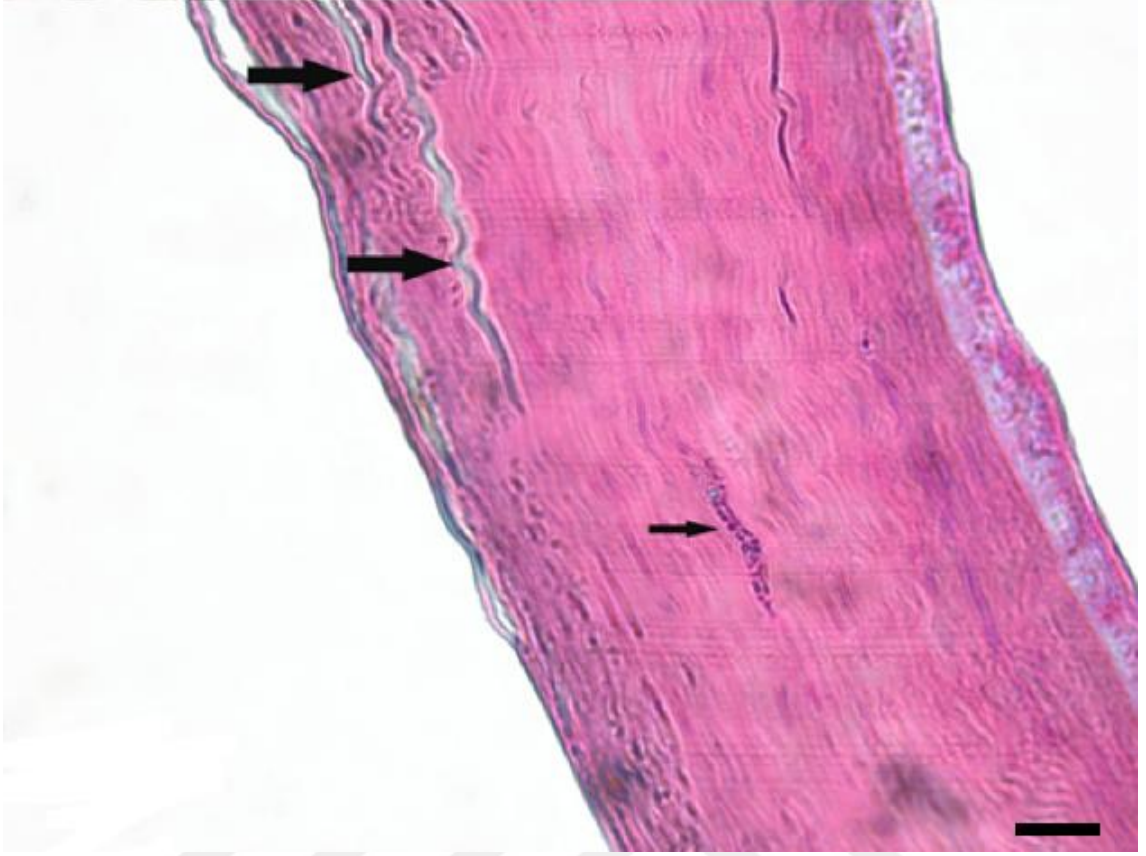


**Şekil 28.** Epitel kat üzerinde şekillenen nekroz (Kalın oklar) ile epitel katın sağlam dokudan demarkasyonu dikkati çekmekte (S grubu). H&E boyama, Bar=380  $\mu\text{m}$ .

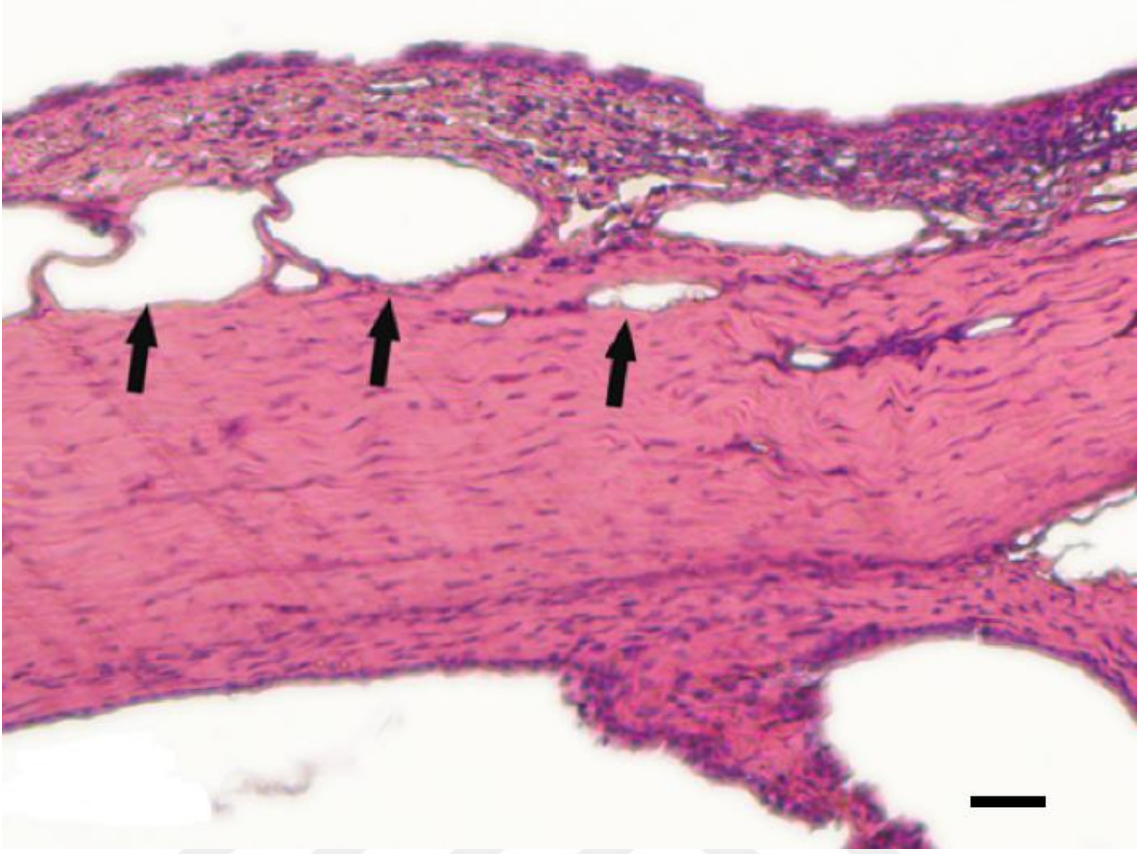


**Şekil 29.** Kornea dış yüzeyinde dejeneratif ve nekrotik hücre kalıntıları (Büyük Oklar) ile neovaskülarizasyon (Küçük oklar) (S grubu). H&E boyama, Bar=380 µm.

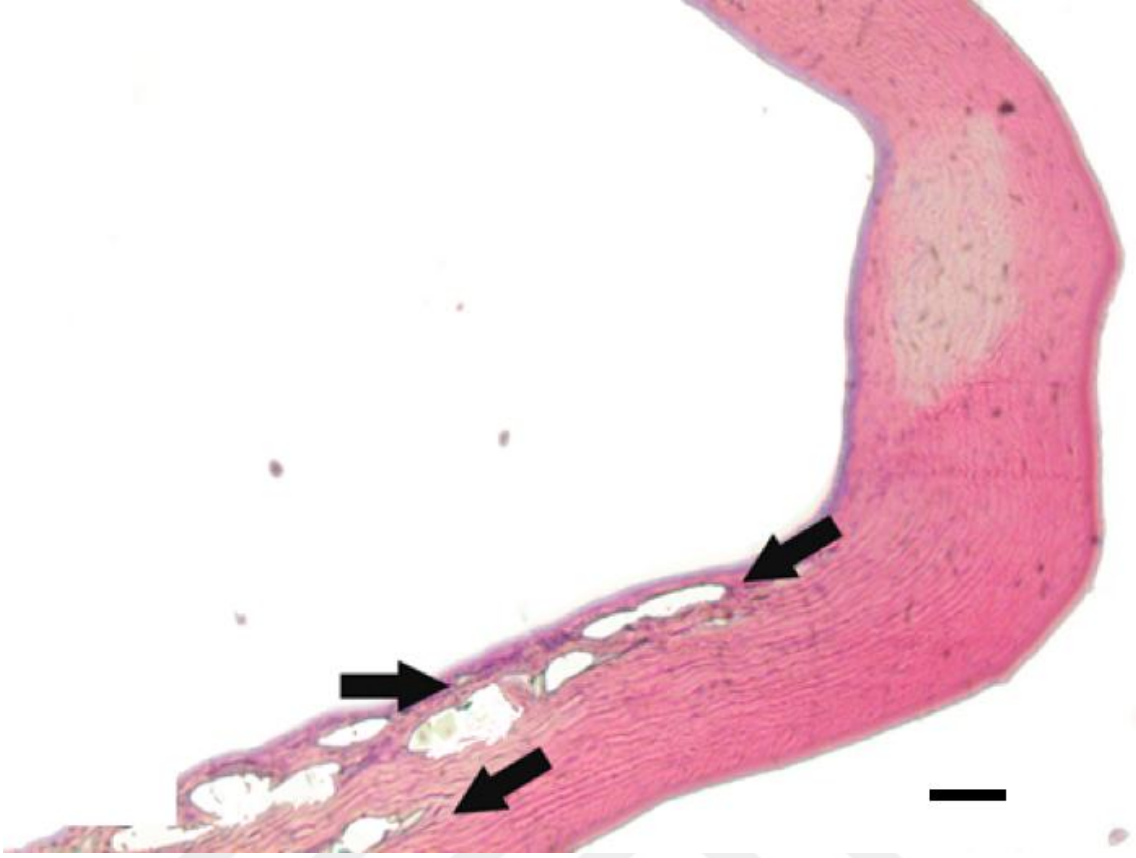




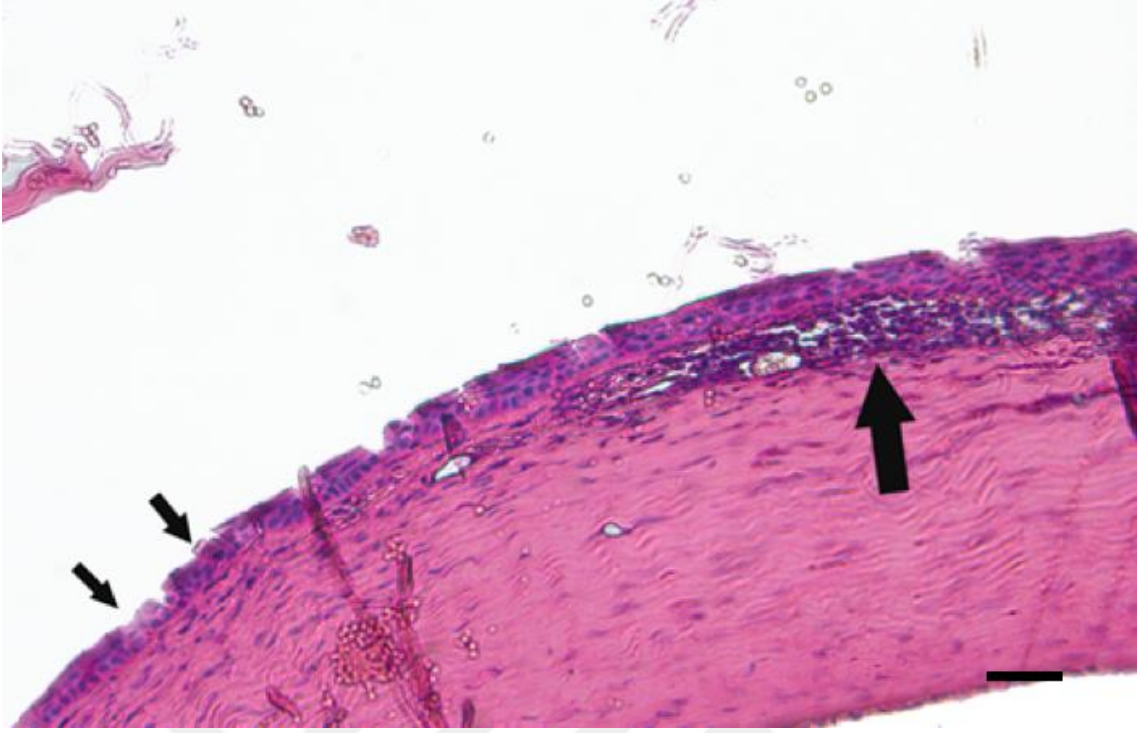
**Şekil 30.** Epitel ve endotel katlarının sağlam olarak yer aldığı kornea dokusunda, bağ doku fibrillerinde ondüla tarsi dizilim (Büyük oklar) ve bir adet kapillar (küçük ok) (O grubu). H&E boyama, Bar=120 µm.



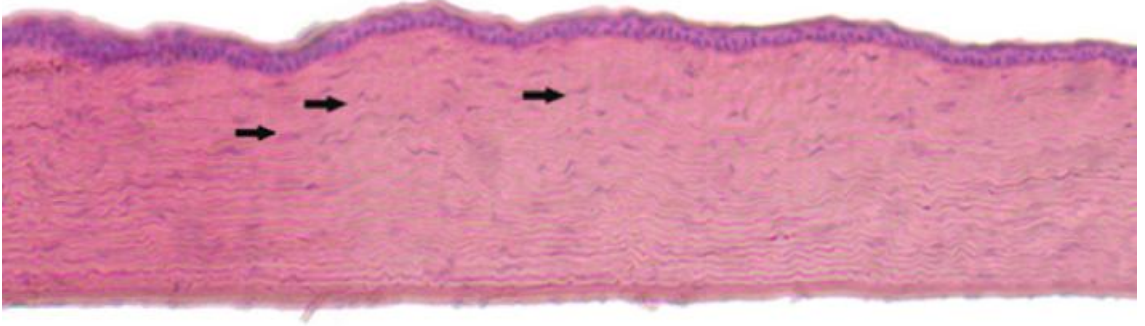
**Şekil 31.** Doku hasarı sonrası şekillenen tamir faaliyetlerini gösteren geniş neovaskülarizasyon odakları (O grubu). H&E boyama, Bar=120 µm.



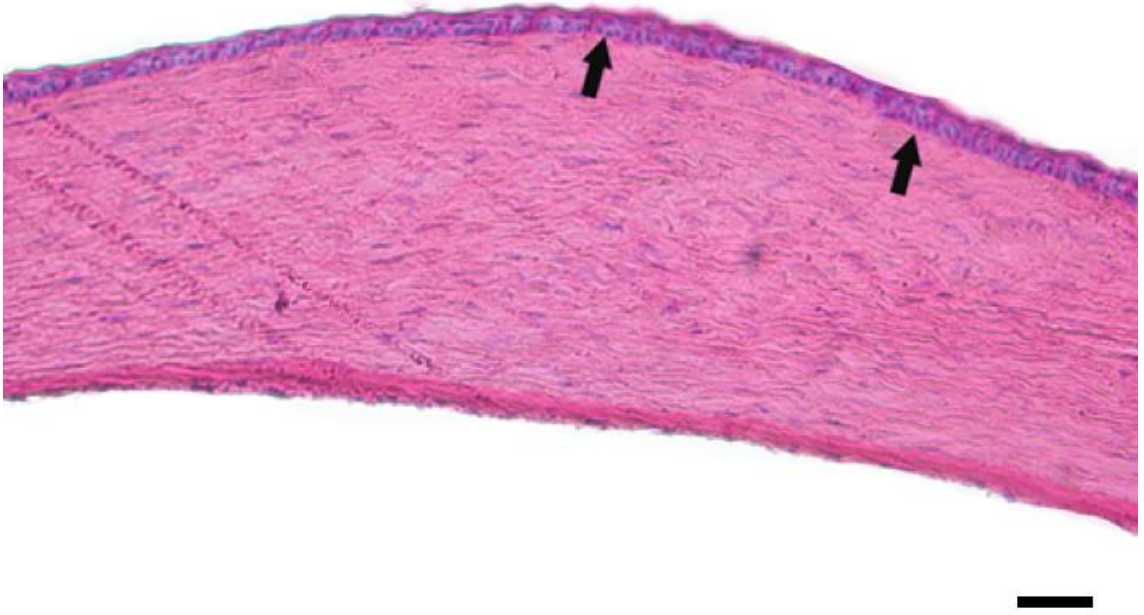
**Şekil 32.** Epitel katmanında orta derecede dejeneratif değişikliklerin yanısıra yangısal hücre infiltrasyonu ve hiperemik kapillarlar (O grubu). H&E boyama, Bar=380  $\mu\text{m}$ .



**Şekil 33.** Kornea epitel yüzeyinde multifokal nekrotik değişiklikler (Küçük oklar) ile bir alanda şiddetli yangısal reaksiyon (Büyük ok) (O grubu). H&E boyama, Bar=240  $\mu$ m.

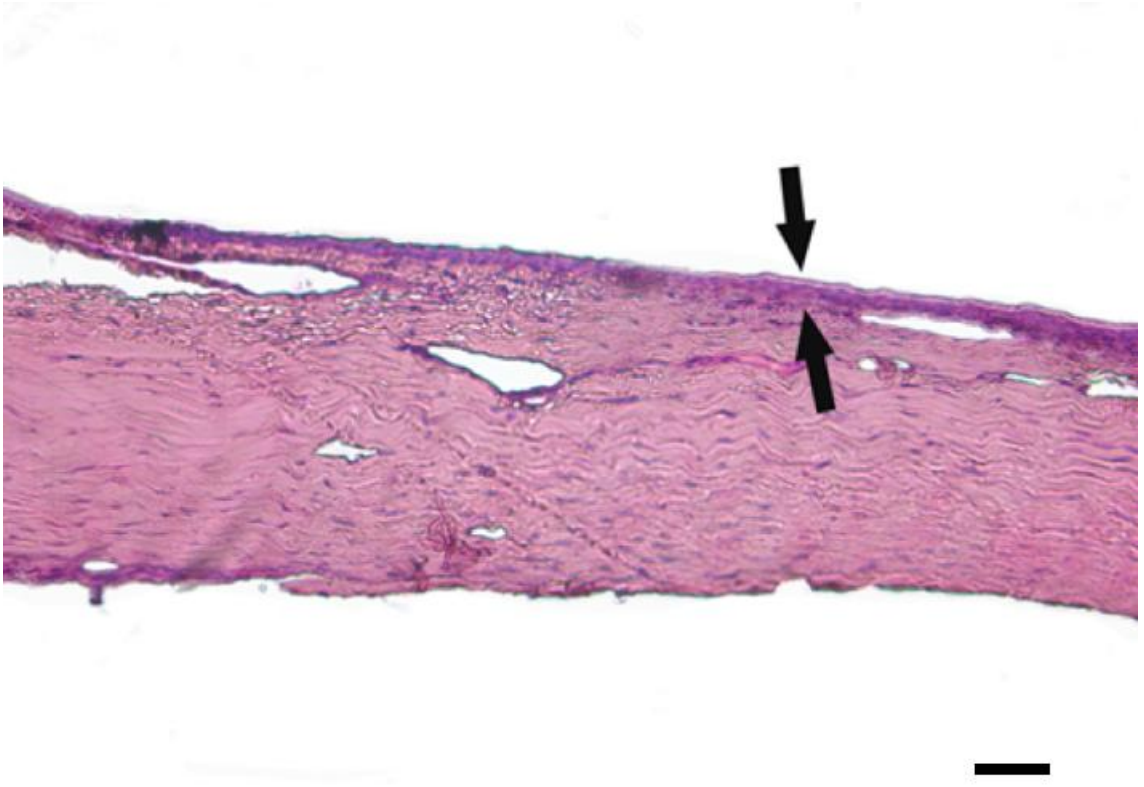


**Şekil 34.** Histolojik olarak normal görünümde kornea yapısına rağmen, belirgin fibroblastik aktivite (oklar) (M grubu). H&E boyama, Bar=380 µm.

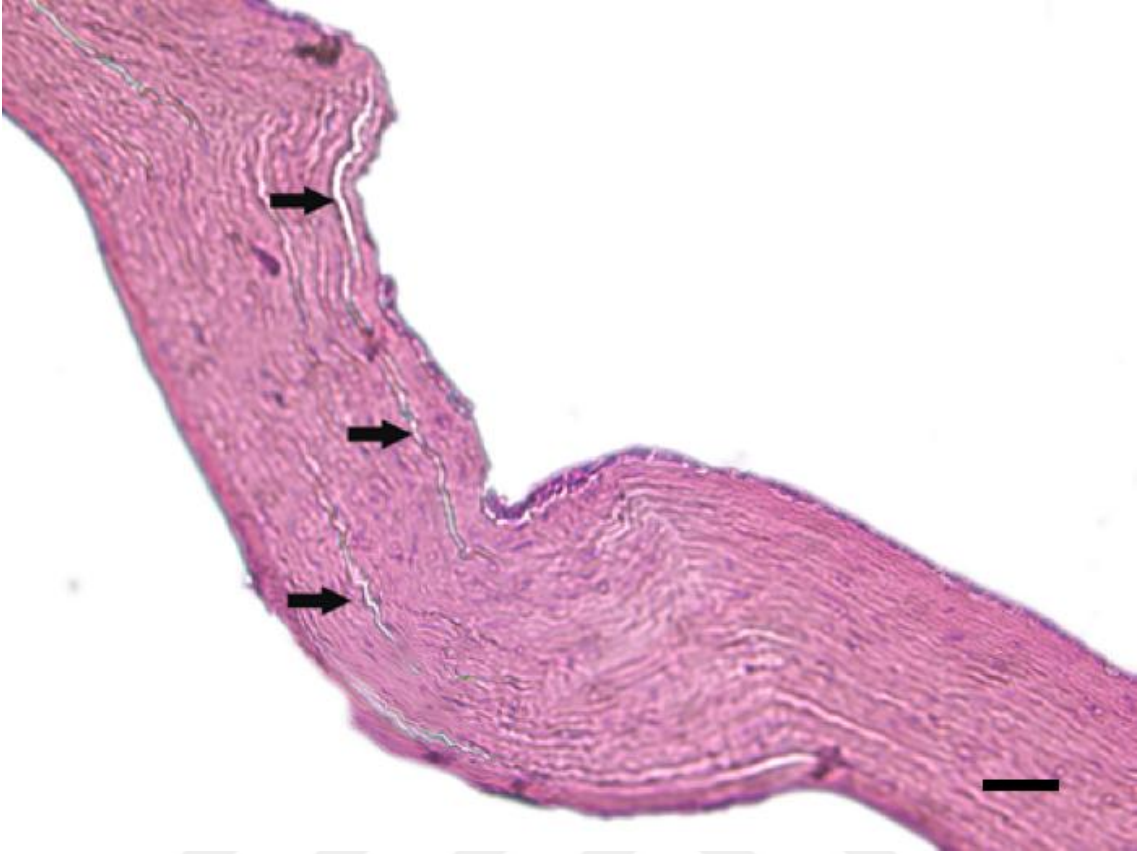


**Şekil 35.** Normal kornea histolojisi yanısıra, çok katlı rejeneratif epitel görülmekte (ok) (M grubu). H&E boyama, Bar=240 µm.



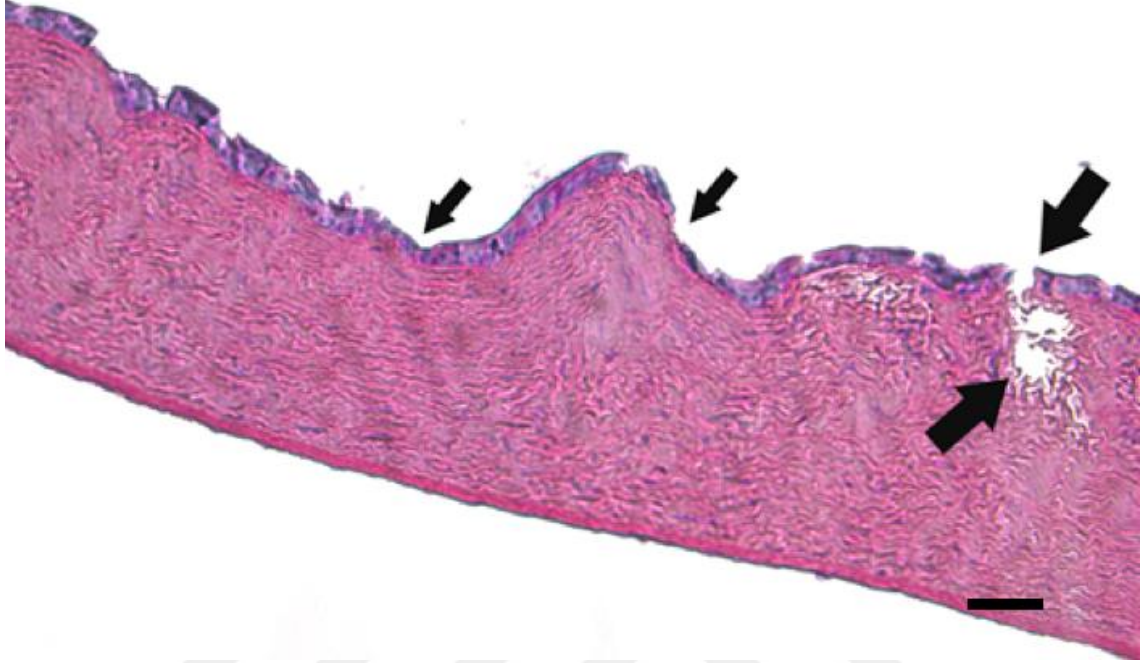


**Şekil 36.** Epitel katmanında yer yer nekroz (Oklar) ve bağdoku fibrillerini birbirinden ayıran ödem (M grubu). Hematoksilen eozin boyama, Bar=380 µm.



**Şekil 37.** Hiperplastik ve rejeneratif epitel dokusu, kornea dokusunda yarıklanma tarzında tamir faaliyetleri (Oklar) dikkati çekmekte (M grubu). H&E boyama, Bar=380  $\mu$ m.





**Şekil 38.** Kornea epitel yüzeyinde multifokal dejeneratif değişiklikler (küçük oklar) ve stromal dokuda nekrotik değişiklikler (Büyük oklar) (M grubu). H&E boyama, Bar=380  $\mu$ m.

## 5. TARTIŞMA

Kimyasal maddeler; temizlik malzemeleri, kozmetikler, tarım ilaçları ve inşaat gibi farklı endüstriyel alanlarda mevcut olup günlük hayatta kullanımları artmaktadır. Korneal alkali yanıklar oküler travmaların önemli bir bölümünü oluşturur. Alkali ajanlar lipofilik özellikte olup asidik maddelere kıyasla intraoküler yapılara daha hızlı bir şekilde penetre olurlar (Singh ve ark., 2013; Eslani ve ark., 2014). Kimyasal orijinli maddeler, sadizm/kaza sonucu görme kaybı ya da görüş keskinliğinde azalmaya neden olan yıkıcı ve kalıcı oküler hasara sebep olabilirler (Burns ve ark., 1989). Kimyasal maddenin konsantrasyonu, miktarı ve temas süresi korneada meydana gelen hasarın büyüklüğünü ve şiddetini etkilemektedir. Kimyasal maddenin temasından hemen sonra hızlı bir biçimde oküler yüzeyden uzaklaştırılması gerekmektedir (Burns ve ark., 1990; Schrage ve ark 2000, Gerard ve ark 2002).

Medikal ozonun uygulama yöntemlerinin oldukça basit olması, düşük maliyeti, hastalarca iyi tolere edilmesi, yan etkisinin olmaması ve canlı organizmasında kalıntı bırakmaması ozon sağaltımını uygun, pratik, güvenli ve etkili kılmaktadır (Vigna ve Menendez-Cepero, 2007). Literatürlerde ozon sağaltımı ile ilgili çalışmalar daha çok enflamatuvar durumların ön planda olduğu hastalıklar üzerine yoğunlaşmıştır (Kaya ve ark., 2016). Medikal ozon sağaltımının romatoid artrit, nekrotizan pankreatit, akciğer hasarı, mesane toksisitesi, disk herniasyonu, uterin adezyonları, piyelonefrit, kolit, yara iyileşmesi ve diş hekimliği pratiğinde antiinflamatuvar etkisi ile faydalı olduğu bildirilmiştir (Kutlubay ve ark., 2010).

Biyolojik sıvılarda hızlıca reaksiyona giren medikal ozonun vücutta meydana getirdiği etkiler birden çok mekanizmayla gerçekleşir. İlk etkilerinden birisi eritrositlerdeki 2,3 difosfagliserat düzeyini arttırarak hemoglobin-oksijen ayrışma eğrisini sağa kaydırmak ve oksijenin hemoglobinden ayrılmasını sağlamaktır. Bu sayede dokuların oksijenizasyonu artmaktadır (Valacchi ve Bocchi, 1999; Özler ve ark., 2009).

Ozon, organizmada oluşturduğu bir takım biyokimyasal etkilerle tıp ve veteriner hekimlik alanında birçok hastalıkların sağaltımında kullanılmakta ve üzerinde çok sayıda klinik ve deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Güven ve ark. (2008), yapmış oldukları deneysel bir çalışmada ratlarda özefagus yanığı oluşturmuş ve medikal ozonun

intraperitonel uygulaması sonucu etkilerini araştırmışlardır. Medikal ozon uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre stenoz indeksi ve histopatolojik hasar skorunun anlamlı derecede düşük olduğunu, ozon sağaltımının fibrozis gelişimini azalttığı, antioksidan kapasiteyi arttırdığı ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir.

Martinez-Sanchez ve ark. (2005), yaptıkları bir çalışmada diyabetik ayak gelişmiş hastalarda ozon sağaltımının etkinliğini değerlendirmişlerdir. Ozon sağaltımı uygulanan hastalarda yara iyileşmesinin hızlandığını ve antioksidan enzim düzeylerinde artış olduğunu bulmuşlardır.

Uysal ve ark. (2010), ratlarda akut nekrotik panreatit oluşturmuşlar ve ozonun antianflamatuar etkisini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak sağaltım grubundaki ratlarda histopatolojik yangı skoru ve serum amilaz/lipaz ve doku oksidatif stres parametreleri düşük bulunmuştur.

Yamanel ve ark. (2011), sepsis modellenli ratlarda akciğer hasarı üzerine ozon sağaltımının etkisini değerlendirmişlerdir. Ozon sağaltımının serum proinflamatuar sitokin seviyelerini (IL-1, TNF-  $\alpha$ ) azalttığını ve histopatolojik değerlendirmede yangının baskılandığını ifade etmişlerdir. Kimyasal olarak akciğer hasarı indüklenen diğer bir çalışmada, ozon sağaltımının serum ve doku inflamatuvar sitokin seviyelerinde azalma meydana getirdiği bulunmuştur (Kaldırım ve ark., 2014). Bayrak ve ark. (2014), ratlarda oluşturdukları kimyasal sistit modelinde, ozon sağaltımı uygulanan grupta sham grubu ile kıyaslandığında, bazal membran ve mukoza bütünlüğünün korunduğunu ve yangının baskılandığını bulmuşlardır. Uysal ve ark. (2012), uterin adezyonlu ratlarda intraperitonel ozon uygulamışlar. Ozon sağaltımının yangıyı ve adezyonu azalttığını rapor etmişlerdir.

Çalışmada etik kurallar çerçevesinde 25  $\mu$ l 1 normal (N) sodyum hidroksit (NaOH) solüsyonu emdirilmiş 6 mm çaplı Whatman filtre kağıdı diski, deneklerin (n=32) yalnızca sağ kornealarının sentraline yerleştirildi ve 1 dakika süreyle burada tutuldu. Alkali yanıktan etkilenen gözün sağaltımında ilk amaç, kimyasal ajanın bölgeden mümkün olduğunca hızla uzaklaştırılmasıdır. Çalışmada filtre kağıdının uzaklaştırılmasından hemen sonra korneal yüzey 1 dakika süreyle % 0,9 NaCl solüsyonu ile yıkandı. Kornea merkezinde inspeksiyonla gözlenebilen ortalama 6.05 mm çapında, floresein boyama (+) olan, sınırlı ve her bir denekte uniform olarak şekillenen korneal

bulanıklık elde edildi. Yanık sonrası tüm gruplarda korneal bulanıklık ve epiteliyal kaybının hemen gelişmesi araştırıcıların verileriyle benzerlik göstermektedir (Sancak, 2009; Subaşı ve ark., 2017). Araştırmacılar korneada şekillenen ani bulanıklığın nedenini, alkali maddelerin hidroksil grubunun, hücre membranlarının yağ asiti bölümünde sabunlaşma yaparak hücre ölümüne yol açması ve katyon grubunun stromal kollajen ve glikozaminoglikanların karboksil molekülleriyle tepkimeye girerek bu yapılarda hidrasyon şekillenmesine bağlamışlardır (Arffa, 1997; Wagoner, 1997; Kaufman ve ark., 1998).

Kimyasal nedenli bir yıkımdan sonra, sağaltım aşamasında daha fazla oluşacak olan oküler hasar minimize edilmeli ve normal oküler yüzeyin anatomisini ve görme fonksiyonunu yeniden sağlamak amacı güdülmelidir (Eslani ve ark., 2014). Alkali maddelerin neden olduğu kornea yanıklarında reepitelizasyonun yeniden sağlanması, korneal opasite, ülser, vaskülarizasyon ve yangısal bulguların giderilmesi ve gözün bütünlüğünü tehdit eden sekelleri önlemeye yönelik birçok medikal sağaltım girişimi bulunmaktadır. Bu çalışmada korneanın alkali yanık sonrasında oluşan epitel defektler, korneal opasite, neovaskülarizasyon ve korneal ülser gibi şekillenen komplikasyonlarda etkili olabileceğini düşündüğümüz medikal ozonun farklı uygulama tekniklerini kontrol grubuyla karşılaştırarak sağaltım sonrası klinik ve histopatolojik değişimleri ortaya koymak amaçlandı.

Kimyasal orjinli maddelerle ortaya çıkan yaralanmalarda; oküler yüzeyde, korneal opasite, epitelyal defekt, şiddetli ağrı, epifora ve blefarospazm gibi klinik bulgular gözlenmektedir (Singh ve ark., 2013; Eslani ve ark., 2014). Çalışmamızda birinci günden sonra klinik muayenede ilk dikkat çeken bulgular; korneal opasite, epitelyal defekt, fotofobi, blefarospazm ve epifora olup, literatür bilgilerle uyum sağlamıştır.

Bütün gruptaki olguların, kimyasal ajandan etkilendiği kornea merkezi 1, 3, 7, 14 ve 21. günlerde floresein boyası kullanılarak epiteliyal kayıp olan bölgeler ve reepitelizasyon durumu belirlendi. Literatür bilgilerde bu amaçla floresein boyasının kullanımını önermektedir (Wagoner, 1997; Arıcan ve ark., 1998).

Kollajen lamellerin düzenli bir şekilde birbirine paralel seyretmesi kornea saydamlığının devamı için gereklidir. Stromal kalınlık artışı kollajen lamellerin yapısının

bozulmasına ve korneal saydamlığın kaybına neden olur (He ve Bazan 2006, Maggs 2008a; Altan 2013). Çalışmada 21 günlük sağaltım sonrası, normal stromal kalınlığa en yakın olgular M grubunda olup, bu durumu sırasıyla O grubu ve S grubu takip etti. Diğer gruplarla kıyaslandığında K grubunun en yüksek stromal kalınlığa ve normalden en uzak değere sahip olduğu dikkati çekti. Korneal opasitenin klinik ve istatistiksel sonuçları, korneal stromal kalınlığın sonuçlarıyla paralellik gösterdi.

Çalışmamızda alkali yanık sonrası görme kaybının önemli sebeplerinden biri olan korneal vaskülarizasyon grupların hiçbirinde klinik olarak gözlenmemiştir. Neovaskülarizasyonun klinik olarak gözlenmemesine sebep kimyasal ajanın konsantrasyon ve miktarının düşüklüğü ve korneal yüzeyde tutulan süresinin az olmasından kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

Ozon/oksijen karışımının vücuda verilmiş yöntemi çeşitlilik göstermektedir. Medikal ozonun uygulanış yöntemleri sistemik ve topikal olarak iki kısımda incelenebilir. Sistemik uygulama yöntemleri arasında bulunan majör otohemoterapi, medikal ozonun en yaygın kullanılan uygulama tekniğidir (Dıraçoğlu, 2016). Ozonun verilmiş süresi haftada 2 kez olacak şekilde 8-12 kez yapılabilir (Bocci, 2006a; Bocci, 2007a). Çalışmamızda medikal ozon, sistemik uygulama yöntemleri arasında yer alan majör otohemoterapi ve lokal uygulama yöntemleri arasında değerlendirilebilen subkonjunktival olarak uygulanmıştır. Sağaltım süresi 3'er gün aralıklarla toplamda 7 uygulama şeklinde gerçekleştirilmiştir.

Klinik olarak gözyaşı üretiminin değerlendirilmesi Schirmer gözyaşı testi ile gerçekleştirilmektedir. Çalışmamızda birinci gün sağlıklı göz yapısına sahip 32 adet Yeni Zelanda tavşanının sadece sağ gözlerinde yapılan Schirmer gözyaşı testi sonuçları değerlendirildiğinde, elde ettiğimiz ortalama gözyaşı miktarı (STT-1)  $6,22 \pm 0,40$  mm/dk olarak ölçüldü. Koç ve ark. (2005), yapmış olduğu bir çalışmada Yeni Zelanda beyaz tavşanlarında ortalama STT-1 değerleri  $7,91 \pm 3,56$  mm/dk, Abrams ve ark. (1990), yapmış olduğu başka bir çalışmada normal gözyaşı miktarı  $4,97 \pm 2,40$  mm/dk olarak bildirilmiştir.

Tüm gruptaki deneklerin, 21 gün içerisinde Schirmer gözyaşı testi sonuçları değerlendirildiğinde; grupları oluşturan tüm deneklerde 3. günde istatistiksel olarak anlam

taşıyan yükselme tespit edildi ( $p<0.05$ ). Bu yükselmenin tüm gruptaki deneklerin 7. ve 21. günlerde de devam ettiği görüldü. Ancak deneklerin gözyaşı testi sonuçlarının 14. günde istatistiksel olarak anlam taşımayan değerlere çıktığı gözlemlendi ( $p>0.05$ ). Prekorneal gözyaşı filminin en içteki münin tabakası konjunktival goblet hücreleri ve korneal epitelyal hücreler tarafından üretilir (Alkan ve ark., 2004). Korneal epitelyal hücrelerinin hasar görmesine rağmen, Schirmer gözyaşı testi sonuçlarının 21 gün içerisinde belli bir kurala bağlı olmaksızın normal sınırların üzerine çıkıp, o sınırın altına düşebileceği görüldü. Bazı yayınlar alkali hasarın goblet hücre sayısında artış olduğunu göstermektedir (Wagoner, 1997). Korneal alkali yanıklarda gözyaşı miktarında, uygulanan sağıltım ya da günlere göre bir genellemenin yapılamayacağı düşünöldü. Şaroğlu ve Arıkan (2002), yaptığı deneysel bir çalışmada da korneada oluşturulan alkali hasar sonrası oküler yüzeyde gözyaşı üretimindeki düzensizliklerin azalma ya da artma şeklinde olabileceği belirtilmiştir.

Epitel defektlerine bakıldığında 1. gün gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Ancak 3, 7, 14 ve 21. günlerde ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Çalışmanın 21 günlük süresi boyunca tüm gruptaki hayvanlarda korneal erozyon alanında azalma olduğu gözlemlendi. Herhangi bir sağıltım uygulanmayan kontrol grubunda korneal erozyon alanı sağıltım gruplarına kıyasla önemli oranda daha büyük bir yüzey alanına sahipti. Sağıltım grupları kendi aralarında kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Sağıltımın 3. ve 7. günlerinde defekt alanında azalmanın en fazla M grubunda olduğu ve bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi. Diğer grupların birbirleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlam taşımadığı gözlemlendi ( $p>0.05$ ). Sağıltımın 14. ve 21. günlerinde kontrol ve sağıltım grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Sağıltım sonucunda en hızlı epitelyal iyileşme gözlenen grup M grubu idi. İyileşmeyi sırasıyla O, S ve K grubunun takip ettiği belirlendi.

Çalışmamızda sağıltım grupları ile kontrol grubu arasında opasite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 21. günün sonunda M grubunun opasifikasyonu diğer gruplara göre bir miktar daha küçüktü. Subaşı ve ark. (2017), yaptıkları bir çalışmada, korneada alkali yanık oluşturmuş ve 18 günlük sağıltım sonrasında CXL ve kontrol grubu arasında korneal opasite açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Colombo ve ark. (2014), yaptıkları çalışmada, alkali yanığın 15. gününde CXL ve kontrol grubu arasında korneal opasite yönünden anlamlı bir fark olmadığını belirlemişlerdir. Ancak aynı çalışmanın 30. gününde CXL grubunda, kontrol grubuna kıyasla korneal opasifikasyonun anlamlı bir şekilde azaldığını göstermişlerdir. Alkali yanık sonrası şekillenen korneal opasitenin sağaltımında, çalışmamız ve yapılan diğer çalışmalar göstermektedir ki uzun dönem sağaltım sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Konjunktivitis, keratokonjunktivitis sikka ve korneal ülserler gibi antienflamatuvar sağaltım gerektiren yangısal ön segment hastalıkları hayvanlarda en sık görülen göz rahatsızlıklarıdır (Hendrix, 2007). Biyolojik dokularca çok iyi tolere edilen medikal ozon sahip olduğu özelliklerinden dolayı yangısal ön segment göz hastalıklarının sağaltımında kullanılmaktadır. Medikal ozon, hidrojen peroksit ve lipoperoksit tarafından aracılık edilen doğrudan oksidasyon ile patojenleri yok eder (Sechi ve ark., 2001). Oksijeni, platelet kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) ve transforming growth faktör  $\beta$  (TGF- $\beta$ )'yı serbest bırakır. Böylece fibroblastların proliferasyonunu aktive ederek yara iyileşmesini hızlandırır (Marchegiani ve Spaterna, 2017). Marchegiani ve Spaterna (2017), yapmış olduğu bir çalışmada, korneal erozyon/ülserasyon, keratit, korneal pigmentasyon ve korneal neovaskülerizasyon durumlarında ozonlu göz damlaları kullanmış ve korneal iyileşmeyi hızlandırdığını bildirmiştir. Çalışmamızda sağaltım gruplarına ait olguların kornealarındaki defektli alanın, kontrol grubuna kıyasla daha küçük olması, medikal ozonun re-epitelizasyonu hızlandırdığını göstermiş olup, literatür bilgilerle uyum sağlamıştır.

Bazı oftalmoglar ozonun üveitis sağaltımında etkili olabileceğini ifade etmişlerdir. Ozon sağaltımının endoftalmiste etkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Iuzhakov ve ark. (2000), endoftalmitisli hastalarda vitreusu ozonla işlenmiş saline solüsyonu ile yıkamış, takiben vitrektomi yaparak başarılı sonuçlar almıştır. Gundarov ve ark. (1996), deneysel olarak oluşturdukları endoftalmitiste, ozonlu saline solüsyonunun intravitral enjeksiyonunda total veya kısmı bir iyileşme gözlemlemişlerdir. Onischenko ve arkadaşları, ozonlanmış kan ve plazmaferez uyguladıkları 179 adet üveitisli hastalarla yaptıkları çalışmada olumlu sonuçlara ulaşmışlardır. Kaya ve ark. (2016), deneysel oluşturdukları üveitis modelinde ozonun antienflamatuvar etkisini değerlendirmişler, ozon sağaltımının klinik ve histopatolojik olarak yangıyı önemli ölçüde azalttığını

söylemişlerdir. Vigna ve Menendez (2007), yaptıkları bir çalışmada, keratokonjunktivitis ve kornea ülseri bulunan toplam 59 kediye sağaltım amacıyla lokal olarak ozon ve susam yağı karışımını uygulamışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Ancak literatürlerde korneal alkali yanıkların sağaltımında ozonun farklı uygulama tekniklerini içeren bir çalışma bulunmamaktadır.

Histopatolojik incelemeler, alkali yanık oluşturulduktan sonra medikal ozonun farklı uygulama yöntemleriyle sağaltımı uygulanan kornea dokularında en yüksek derecede rejenerasyon ve iyileşme bulgularının, M grubuna ait olgularda gözlendiğini gösterdi. Bu durumu O grubuna ait olguların kornea dokuları izledi. S grubuna ait olguların kornea dokularında rejenerasyon ve reparasyon faaliyetleri daha zayıftı. Ancak en yüksek derecede korneal doku hasarı K grubuna ait olgularda gözlendi.

Çalışmamızda korneada sınırlı alkali yanık oluşturulduktan sonra yapılan klinik muayeneler ve bunların istatistiksel sonuçları, histopatolojik bulgularla uyum göstermiştir. Ozonun kanda çözündürülüp subkonjunktival uygulaması sonucu reepitelizasyonun en yüksek ve opasifikasyonun alanının diğer tedavi gruplarına göre daha küçük çıkması, ozonun biyolojik sıvılarda kolayca çözünür olması ve lokal uygulamalarının daha hızlı bir iyileşme sağladığını göstermiştir. Medikal ozonun farklı yöntemlerle uygulanan sağaltım teknikleri, kornea alkali yanığa bağlı olarak şekillenen klinik bulguların giderilmesinde etkili bir sağaltım yöntemi olup medikal ozonun elde edilmesi ve kullanımının kolay olması, mevcut noninvaziv sağaltım seçenekleri arasında yer alması gerektiği kanısına varıldı.



## 6. KAYNAKLAR

- Abrams KL, Brooks DE, Funk RS, Theran P. Evaluation of the schirmer tear test in clinically normal rabbits. *Am J Vet Res.* 1990;51(12):1912-13.
- Adams RJ. Ophthalmic system. Swindle MM, Adams RJ editors. *Experimental surgery and physiology: induced animal models of human disease.* Philadelphia: Williams & Wilkins; 1988.
- Akın F, Samsar E. *Göz Hastalıkları.* Ankara: Medipres Yayıncılık; 2001.
- Alkan F, İzci C, Tepeli C, Koç Y. Evaluation of the schirmer tear test in two Turkish breeds of shepherd dogs. *Rev Med Vet.* 2004;155(2):67-70.
- Altan S. Tavşanlarda Hidroflorik Asitle Oluşturulan Korneal Yanıkların İyileşmesinde Dimetilsülfoksit ve İndometazinin Etkilerinin Araştırılması [Doktora tezi]. Konya: Selçuk Üniversitesi; 2013.
- Arffa RC. *Grayson's diseases of the cornea.* 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1997.
- Arıcan M, Carter SD, Alkan F. Treatment of bovine traumatic keratoconjunctivitis with hyaluronic acid. *Veteriner Cerrahi Dergisi.* 1998;4:15-8.
- Avki S. Köpeklerde kornea ve sklera hastalıkları, operasyonları. Gelatt KN, editör. *Temel Veteriner Oftalmoloji.* Malatya: Medipress Matbaacılık, 2012a.
- Avki S. Köpeklerde gözyaşı ve nazolakrimal sistemlerinin hastalık ve operasyonları. Gelatt KN, editör. *Temel Veteriner Oftalmoloji.* Malatya: Medipress Matbaacılık, 2012b.
- Barnett KC. *Diagnostic atlas of veterinary ophthalmology.* 2nd ed. London: Elsevier Mosby; 2006.
- Bayrak O, Erturhan S, Seckiner I, Erbagci A, Ustun A, Karakok M. Chemical cystitis developed in experimental animals model: Topical effect of intravesical ozone application to bladder. *Urol Ann.* 2014;6(2):122-6.
- Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci.* 1999;56(4):270-9.
- Bocci V, Aldinucci C. Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. *J Biochem Mol Toxicol.* 2006;20(3):133-8.
- Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res.* 2006a;37(4):425-35.
- Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006b;216(3):493-504.
- Bocci V. Tropospheric ozone toxicity vs. usefulness of ozone therapy. *Arch Med Res.* 2007a;38(2):265-7.
- Bocci V. Can ozonotherapy be performed if the biochemistry of the process cannot be controlled? *Arch Med Res.* 2007b;38(5):584-5.
- Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res.* 2011;1(6):1-9.

- Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J Transl Med.* 2011;9(66):1-11.
- Burns FR, Gray RD, Paterson CA. Inhibition of alkali-induced corneal ulceration and perforation by a thiol peptide. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31(1):107-14.
- Burns FR, Stack MS, Gray RD, Paterson CA. Inhibition of purified collagenase from alkali-burned rabbit corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(7):1569-75.
- Chowdhury S, Mall S, Singh HP. Versatility of ozone therapy in dentistry: A literature review. *JDSOR.* 2015;6(1):20-23.
- Colombo-Barboza M, Colombo-Barboza G, Felberg S, Dantas PE, Sato EH. Induction of corneal collagen cross-linking in experimental corneal alkali burns in rabbits. *Arq Bras Oftalmol.* 2014;77(5):310-4.
- Cook CS, Peiffer RL, Landis ML. Clinical basic science. Peiffer B, Peterson-Jones S, editors. *Small animal ophthalmology: a problem-oriented approach.* 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
- Crispin S. The cornea. Crispin S, Petersen-Jones S, editors. *BSAVA manual of small animal ophthalmology.* 2nd ed. Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association; 2002a.
- Crispin S. The conjunctiva. Crispin S, Petersen-Jones S, editors. *BSAVA manual of small animal ophthalmology.* 2nd ed. Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association; 2002b.
- Crispin S. The lacrimal system. Crispin S, Petersen-Jones S, editors. *BSAVA manual of small animal ophthalmology.* 2nd ed. Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association; 2002c.
- Christmas R. Management of chemical burns of the canine cornea. *Can Vet J.* 1991;32(10):608-12.
- Çatal H, İbanoğlu Ş. Gıdaların ozonlanması. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi.* 2010;5(3):47-55.
- Dıraçoğlu D. Kas iskelet hastalıklarında ozon-oksijen tedavileri. *Turk J Phys Med Rehab.* 2016;62(2):183-91.
- Dubielzig RR, Ketring K, McLellan GJ, Albert DM. *Veterinary ocular pathology a comparative review.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. Chapter 8, Disease of the cornea and sclera; p. 201-43.
- Dudek RW. *BRS embryology.* 6th ed. Alphen aan den Rijn, Holland: Wolters Kluwer; 2014.
- Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: a clinical review. *J Nat Sci Biol Med.* 2011;2(1):66-70.
- Eroschenko VP. *diFiore's atlas of histology with functional correlations.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Eslani M, Baradaran-Rafii A, Movahedan A, Djalilian AR. The ocular surface chemical burns. *J Ophthalmol.* 2014;2014:1-9.

- Fish R, Davidson RS. Management of ocular thermal and chemical injuries, including amniotic membrane therapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(4):317-21.
- Gelatt KN and Brooks DE. Surgery of the cornea and sclera. Gelatt KN, Gelatt JP, editors. *Veterinary ophthalmic surgery*. Gainesville. USA: Saunders Elsevier; 2011a.
- Gelatt KN and Brooks DE. Surgical procedures for the conjunctiva and the nictitating membrane. Gelatt KN, Gelatt JP, editors. *Veterinary ophthalmic surgery*. Gainesville. USA: Saunders Elsevier; 2011b.
- Gerard M, Merle H, Chiambaretta F, Rigal D, Schrage N. An amphoteric rinse used in the emergency treatment of serious ocular burn. *Burns*. 2002;28(7):670-3.
- Gulmen S, Kurtoglu T, Meteoglu I, Kaya S, Okutan H. Ozone therapy as an adjunct to vancomycin enhances bacterial elimination in methicillin resistant staphylococcus aureus mediastinitis. *J Surg Res*. 2013;185(1):64-9.
- Gundarova RA, Khoroshilova-Maslova IP, Bordiugova GG, Ilatovskaia LV, Lapina IM. Experimental validation of using ozonized physiological solutions in intraocular infection. *Vestn Oftalmol*. 1996;112(5):9-11.
- Guven A, Gundogdu G, Sadir S, Topal T, Erdogan E, Korkmaz A, et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg*. 2008;43(9):1679-84.
- Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Lett*. 2000;486(1):10-3.
- He J, Bazan HEP. Synerjistic effect of platelet-activating factor and tumor necrosis factor- $\alpha$  on corneal myofibroblast apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(3):883-91.
- Hendrix DVH. Diseases and surgery of the canine conjunctiva and nictitating membrane. Gelatt KN, editor. *Veterinary ophthalmology*. 4th ed. Hoboken, New Jersey: Blackwell Publishing; 2007.
- Hos D, Saban DR, Bock F, Regenfuss B, Onderka J, Masli S, et al. Suppression of inflammatory corneal lymphangiogenesis by application of topical corticosteroids. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(4):445-52.
- Iuzhakov AM, Bykov VP, Ziurniaeva ID, Gogodze MG. New prospects in the treatment of intraocular infection. *Vestn Oftalmol*. 2000;116(2):20-2.
- Kaldirim U, Uysal B, Yuksel R, Macit E, Eyi YE, Toygar M, et al. Ozone therapy ameliorates paraquat-induced lung injury in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2014;239(12):1699-704.
- Kaufman HE, Barron BA, Mcdonalt MB. *The cornea*. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1998.
- Kaya A, Sonmez M, Kar T, Haholu A, Yildirim Y, Müftüoğlu T, et al. Efficiency of ozone therapy in a rat model of experimental uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;25(5):695-700.
- Koç Y, Alkan F, Tepeli C. Schirmer tear test in different rabbit breeds. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*. 2005;15(2):1-5.

- Kuckelkorn R, Schrage N, Keller G, Redbrake C. Emergency treatment of chemical and thermal eye burns. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80(1):4-10.
- Kutlubay Z, Engin B, Serdaroglu S, Tuzun Y. Dermatolojide Ozon Tedavisi. *Dermatoz.* 2010;1(4):209-16.
- Maggs DJ. Cornea and Sclera. DJ Maggs, PE Miller, R Ofri, editors. *Fundamentals of veterinary ophthalmology.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
- Mahapatra AK, Muthukumarappan K, Julson JL. Applications of ozone, bacteriocins and irradiation in food processing: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005;45(6):447-61.
- Marchegiani A, Spaterna A. Ozone-based eye drops in anterior segment pathologies: rationale and pre-clinical data. *Ozone Therapy.* 2017;2(6743):1-4.
- Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol.* 2005;523(1-3):151-61.
- Melissa AH, Maria VS, John JH, José IRJ, Marlene IVV. Behavior of hematological variables in horses treated with ozone therapy. *REDVET.* 2009;10(7):1-12.
- Meller D, Pires RT, Marc RJ, Figueiredo F, Heiligenhaus A, Park WC, et al. Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. *Ophthalmolgy.* 2000;107(5): 980-90.
- Mescher AL. Junqueira's basic histology: text and atlas. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013.
- Metzler AG. Evaluation and Treatment of Canine Corneal Disease. *Indiana Veterinary Medical Association Conference.* 2015.
- Ogata A, Nagahata H. Intramammary application of ozone therapy to acute clinical mastitis in dairy cows. *J. Vet. Med. Sci.* 2000;62(7):681-6.
- Oguz E, Ekinçi S, Eroglu M, Bilgic S, Koca K, Durusu M, et al. Evaluation and comparison of the effects of hyperbaric oxygen and ozonized oxygen as adjuvant treatments in an experimental osteomyelitis model. *J Surg Res.* 2011;171(1):e61-8.
- Onishchenko AL, Kolbasko AV, Chernysheva AD, Surzhikova GS, Dantsiger OV. Plasmapheresis combined with cell mass ozonation in endogenous uveitis treatment. *Vestn Oftalmol.* 2011;127(6):32-5.
- Ormerod LD, Abelson MB, Kenyon KR. Standard models of corneal injury using alkali-immersed filter discs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(10):2148-53.
- Özler M, Öter Ş, Korkmaz A. Ozon gazının tıbbi amaçlı kullanılması. *TAF Prev Med Bull.* 2009;8(1):59-64.
- Pacheco PA. Keratitis - a clinical approach. PG Davey, editor. *Ophthalmology-current clinical and research updates.* 3rd ed. London: InTech; 2014.
- Ross MH, Pawlina W. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- Salzman M, O'Malley RN. Updates on the evaluation and management of caustic exposures. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25(2):459-76.

- Sami A, Artis AS. How ozone treatment affects erythrocytes. Artis AS, editör. Hemodynamics-new diagnostic and therapeutic approaches. London: InTech; 2012.
- Sancak İG. Tavşanlarda deneysel kornea alkali yanıklarının sağaltımında kornea-konjunktival transpozisyon ile limbal kök hücre transplantasyon tekniklerinin karşılaştırılması [Doktora tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2009.
- Schrage NF, Langefeld S, Zschocke J, Kuckelkorn R, Redbrake C, Reim M. Eye burns: an emergency and continuing problem. *Burns*. 2000;26(8):689-99.
- Sechi LA, Lezcano I, Nunez N, Espim M, Duprè I, Pinna A, et al. Antibacterial activity of ozonized sun-ower oil (oleozon). *J Appl Microbiol*. 2001;90(2):279-84.
- Singh P, Tyagi M, Kumar Y, Gupta KK, Sharma PD. Ocular chemical injuries and their management. *Oman J Ophthalmol*. 2013;6(2):83-6.
- Slatter D. Conjunctiva. D Slatter, editor. *Fundamentals of veterinary ophthalmology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001a.
- Slatter D. Lacrimal system. D Slatter, editor. *Fundamentals of veterinary ophthalmology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001b.
- Slatter D. Cornea and sclera. D Slatter, editor. *Fundamentals of veterinary ophthalmology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001c.
- Strom AR, Maggs DJ. Corneal opacities in dogs & cats. *Today's Veterinary Practice*. 2015; 6(3): 105-13.
- Subasi S, Altintas O, Yardimoglu M, Yazir Y, Karaman S, Rencber SF, et al. Comparison of collagen cross-linking and amniotic membrane transplantation in an experimental alkali burn rabbit model. *Cornea* 2017;36(9):1106-15.
- Sudarshan R, Vijayabala GS. Diş hekimliğinde ozon terapisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2013;22(1):45-54.
- Sunnen GV. Ozone in medicine: Overview and future directions. *Journal of Advancement in Medicine*. 2005;1(3):159-74.
- Şaroğlu M, Arıkan N. Tavşanlarda deneysel oluşturulan kornea alkali yanıklarının sağaltımında bazı antikollajenezik ilaçların karşılaştırılması üzerine araştırmalar. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg*. 2002;28(2):287-300.
- Şaroğlu M. *Veteriner Oftalmoloji: Kedi ve Köpek Göz Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2013.
- Tasdemir C, Tasdemir S, Vardi N, Ates B, Onal Y, Erdogan S, et al. Evaluation of the effects of ozone therapy on escherichia coli-induced cytitis in rat. *Ir J Med Sci*. 2013;182(4):557-63.
- Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Nilsa RD, Huang P. Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(8):1343-74.
- Tuft SJ, Shortt AJ. Surgical rehabilitation following severe ocular burns. *Eye (Lond)*. 2009;23(10):1966-71.
- Uysal B, Yasar M, Ersoz N, Coskun O, Kilic A, Cayc T, et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy and medical ozone therapy in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39(1):9-15.

- Uysal B, Demirbag S, Poyrazoglu Y, Cayci T, Yesildaglar N, Guven A, et al. Medical ozone therapy decreases postoperative uterine adhesion formation in rats. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(5):1201-7.
- Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 10. release of factors from ozonated human platelets. *Mediators Inflamm.* 1999;8(4-5):205-9.
- Vigna I, Menéndez-Cepero S. Ozone therapy application in different ophthalmologic diseases. *RECVET.* 2007;2(11):1-9.
- Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: Current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol.* 1997;41(4):275-313.
- Wilkie DA, Whittaker C. Surgery of the cornea. Nasisse MP, editor. *The veterinary clinics of North of America small animal practice: surgical management of ocular disease.* Philadelphia: WB Saunders Co; 1997.
- Yamanel L, Kaldirim U, Oztas Y, Coskun O, Poyrazoglu Y, Durusu M, et al. A ozone therapy and hyperbaric oxygen treatment in lung injury in septic rats. *Int J Med Sci.* 2011;8(1):48-55.
- Yıldız PO, Yangılar F. Ozon ve gıda endüstrisinde kullanım alanları. *BEÜ Fen Bilimleri Dergisi.* 2014;3(1)94-101.

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında, Kahramanmaraş'ın Afşin ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. 2006 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandı. 2011 yılında aynı fakülteden mezun oldu. 2012 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak akademik hayata başladı. 2013 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Halen aynı yerde eğitime ve görevine devam etmektedir.



## EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ

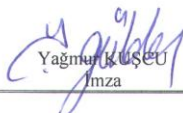
YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY)  
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE  
RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE

AraştırmanınAdı <i>Title of the Research</i>	Tavşanlarda Deneysel Oluşturulan Kornea Alkali Yanıklarının Sağaltımında Medikal Ozonun Etkilerinin Araştırılması Investigation of the Effects of Medical Ozone on Experimentally Corneal Alkali Burns in Rabbits	
Araştırmacı(lar) Investigator(s)	Yürütücü / Chief investigator : Prof. Dr. İsmail ALKAN YardımcıAraştırmacı(lar) / Co-investigator(s): Arş. Gör. Yağmur KUŞCU	
AraştırmanınBaşlamaTarihi / Research Starting Date: 21.07.2017		
AraştırmanınBitişTarihi / Research Completion Date: 29.08.2018		
ProjeSüresi / Total Time of Project: 13 Ay		
Proje No / Project Number: TDK-2017-6269		
AraştırmayıDestekleyenKuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available): Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi (BAP)		
Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding: ÖYP10.000 TL; BAP: 3.494,85 TL		
<b>Karar:</b> Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 25/10/2018 tarih ve 2018/10 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. <b>Decision:</b> Final report of the research project detailed above was approved by Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 25/10/2018 (decision number 2018/10)		
	BASKAN/CHAIR Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	ÜYE Prof. Dr. Süddük KESKİN	ÜYE Prof. Dr. Şiŕphi DENİZ
ÜYE Prof. Dr. Nalan ÖZDAL	ÜYE Doç. Dr. Afilla DÜRMÜŞ	ÜYE Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
ÜYE Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	ÜYE Dr. Öğr. Ü. Oruç ALLAHVERDİYEV	ÜYE Dr. Öğr. Ü. Cansel Yılmaz DEMİR
ÜYE Dr. Öğr. Ü. Hacer ŞAHİN AYDINYURT	ÜYE Dr. Öğr. Ü. Şükru ONALAN	ÜYE Vet. Hek. Kerem OĞRAK
ÜYE Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET	ÜYE Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	



## Ek 2. Tez Orjinallik Raporu

	<p style="text-align: center;"><b>T.C.</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Sağlık Bilimleri Enstitüsü</b></p>	
<b>DOKTORA TEZİ ORJİNALLİK RAPORU</b>		

Tez Başlığı / Konusu:	Tarih: 25/12/2018
<b>Tavşanlarda Deneysel Oluşturulan Kornea Alkali Yanıklarının Sağaltımında Medikal Ozonun Etkilerinin Araştırılması</b>	
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 42 sayfalık kısmına ilişkin, 25/12/2018 tarihinde şahsım ve tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 5 (beş) tir.</p>	
<u>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</u>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Kabul ve onay sayfası hariç,</li><li>- Teşekkür hariç,</li><li>- İçindekiler hariç,</li><li>- Simge ve kısaltmalar hariç,</li><li>- Gereç ve yöntemler hariç,</li><li>- Kaynakça hariç,</li><li>- Alıntılar hariç,</li><li>- Tezden çıkan yayınlar hariç,</li><li>- 7 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)</li></ul>	
<p>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p>	
Gereğini bilgilerinize arz ederim.	
 Yağmur KUŞCU İmza	

Öğrencinin Adı Soyadı	Yağmur KUŞCU
Anabilim Dalı	: Cerrahi
Öğrenci No	13930001003
Statüsü	: <input type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input checked="" type="checkbox"/> Doktora
<b>DANIŞMAN ONAYI</b> UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza) Prof. Dr. İsmail ALKAN	<b>ENSTİTÜ ONAYI</b> UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi Hacer Şahin AYDINYURT