

KORNEA YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE KOLLAJEN SHIELD VE TERAPÖTİK LENSİN ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nilgün Aksun ŞİMŞEK



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	47
BULGULAR	50
TARTIŞMA	78
SONUÇLAR	87
ÖZET	89
KAYNAKLAR	90

GİRİŞ VE AMAÇ

Intraoküler çevre ve gözyaşı arasında fonksiyonel bir bariyer oluşturan kornea epitelinin devamlılığı çok önemlidir.

Kornea epiteli enfeksiyona karşı bariyer etkisine ek olarak, normal stroma hidrasyonunun sağlanmasına ve görme keskinliğinin muhafazasına katkıda bulunur (1, 2).

Bundan dolayı cerrahi veya travmayı takiben kornea yaralarının kapanması, görme keskinliğinin devamı ve enfeksiyonun önlenmesi için çok önemlidir.

Kornea yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanılan kapama, tarsorafi ve terapötik lensler gibi geleneksel yöntemlere alternatif olarak son yıllarda kollajen shieldler geliştirilmiştir (3, 4, 5).

Bu çalışma, tavşan gözlerinde oluşturulmuş deneysel kornea yaralarının iyileşmesinde, kollajen shieldler ve terapötik lenslerin etkilerini araştırmak için yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Kornea gözün ve optik sistemin en önde yer alan önemli bir elemanıdır (6). Korneaskleral limbus denilen geçiş zone ile skleraya birleşen ve eğrilik yarıçapı skleradan küçük olduğundan dışarıya saat camı gibi çıkıntı yapan, saydam avasküler bir dokudur (7-10, 11).

Korneanın arka yüzeyi dairesel olmakla birlikte, ön yüzü limbusun yukarıda ve aşağıda daha çıkıntılı olmasından dolayı ovaldir (7-10, 12). Erişkinde ön yüzün yatay uzunluğu 11,5-12,6 mm., dikey uzunluğu 10,5-11,7 mm olup konvektir (7-10, 13-16). Arka yüzü 11,7 mm çapında ve konkavdır (8). Ön yüzün eğrilik yarıçapı yatay meridyende 7,8 mm., dikey meridyende 7,7 mm.dir (7, 9). Arka yüzün eğrilik yarıçapı yaklaşık 6,5-7 mm. arasındadır (7, 8, 9, 14). Kornea ön yüzünün optik zon olarak adlandırılan santral 3-4 mm.lik bölümü hemen hemen sferiktir ve periferde, özellikle nazale gidildikçe düzleşir. Bu nedenle kornea kalınlığı santralde 0,5-0,6 mm. periferde 0,9-1,2 mm.dir (7-10, 12-14, 17).

KORNEANIN BAŞLICA FONKSİYONLARI

. Işığın iletilmesi: Korneanın saydamlığı anatomik ve fiziksel özelliklerine bağlıdır. Epitel hücrelerinin düzenli ve düzgün bir yapıya sahip olmaları, stromadaki kollajen demetler ve liflerin düzenli sıralanmaları, su dengesinin normal olması saydamlığı sağlayan özellikleridir. Korneadaki bu lifler düzenli oldukları sürece, aralarındaki mesafe ışığın dalga boyundan kısa olmakta ve kırılan ışık dağılıma uğramadan retinaya ulaşmaktadır (6, 7, 9, 10, 12, 14-16, 18-20).

. Işığın kırılması: Gözün ana refraktif yüzeyi olan korneanın toplam kırıcılığı yaklaşık +43D'dir. Gözün toplam kırma gücünün % 70'ini oluşturur (9-13, 15, 17).

. Kornea gözü yabancı cisim, mikroorganizmalar ve travma gibi dış etkenlerden mekanik olarak korur (7, 10, 11, 18). Çevreden gelen kimyasal ajanlara karşı bariyer fonksiyonu vardır (10).

. Topikal uygulanan ilaçların göz içine geçişini sağlar (10 ,12, 14).

MIKROSKOBİK ANATOMİ

Kornea 6 tabakadan oluşmuştur. Önden arkaya doğru şu şekilde sıralanırlar:

- a) Epitel
- b) Bazal membran
- c) Bowman tabakası
- d) Stroma
- e) Descement membranı
- f) Endotel (7-10, 12-14, 16, 18, 21).

Gözyaşı filmi korneanın bir parçası değildir. Anatomik ve fonksiyonel olarak kornea ile birlikte olduğundan korneanın katları arasında sayılmaktadır. En dıştaki epitel hücrelerinin mikrovilluslarıyla oluşan girintileri doldurarak düzgün bir refraktif yüzey sağlar.

Gözyaşının kimyasal yapısı elektrolitler, enzimler, lipidler, metabolitler ve musin ile altmıştan fazla polipeptid ve proteinlerden oluşur. Gözyaşı proteinleri gözyaşı-spesifik prealbümin, IgA, IgG, sekretuar komponent transferrin, β -lysin, lizozim ve laktoferrin'dir. Bazılarının

antimikrobial etkileri vardır. Gözyaşı sekresyonunda bir polipeptid olan epidermal büyüme faktörü (EGF) de bulunmaktadır. EGF epitelyal yara kapanmasını hızlandırır, epitel hücre proliferasyonunu ve deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini stimule eder (7, 10, 12, 14).

a) Epitel

Korneanın en dış tabakasıdır ve kalınlığının % 10'unu teşkil eder. Keratinize olmayan, sekresyon yapmayan, 4-7 sıra epitel hücrelerinden oluşmuştur. Periferde daha kalınlaşır ve 10 veya daha fazla hücre sırasına sahip olur.

Epitel morfolojik olarak 3 tabakaya ayrılır:

- 1) Yüzeyel veya skuamoz hücre tabakası
- 2) Orta veya kanat hücre tabakası
- 3) Derin veya bazal hücre tabakası (7-10, 12-14, 18, 21).

Yüzeyel tabakadaki hücreler 2-3 sıra yassı epitel hücreleridir. Derinin epitel hücrelerinden farkı keratinize olmamasıdır. Orta tabaka 2 veya 3 sıra kanat hücrelerden oluşur. En alttaki bazal hücre tabakası mitotik aktiviteye sahiptir. Mitoz geçiren bazal hücreler öne doğru ilerleyerek kanat hücrelerini iter ve şekillerini değiştirirler. Öne doğru ilerledikçe sırayla kanat hücreleri ve yüzeyel hücreleri meydana getirirler. Sonra epitelden ayrılarak gözyaşı filmine dökülürler. Yüzeyel hücreler en çok farklılaşmış ve en yaşlı epitel hücreleridir (7, 10, 12, 14, 18). Epitel hücreleri yaklaşık 7 günde bir yenilenmektedir (10, 12, 18).

1. Yüzeyel Hücreler:

Yassı nükleusa sahip, uzun ince hücrelerdir. Genellikle nükleusları vardır, ama deskuamasyondan önce nükleus kaybolabilir. Bu hücreler sonunda hücreölüm ve deskuamasyon geçirmekle birlikte, gözyaşından korneayı ayıran bir bariyer ve gözyaşı filmini devam ettiren özelliklere sahiptirler.

En dıştaki yüzeyel hücrelerde bulunan mikrovilluslar ve mikropilikalar yüzey alanını artırırlar. Gözyaşı filminin tutunmasına yardım ederek, devamlılığını sağladığı, diffüzyon ve aktif transport işlemlerinde rol oynadığı bilinmektedir (8, 10, 12, 18, 21).

Yüzeyel hücreler birbirlerine hücrelerarası desmozomal bağlantılar (makula adherens) ile birleşmişlerdir. Gözyaşı filmine komşu olan yüzeyel hücre tabakası buna ek olarak yan yana iki plazma membranının yapışmasından oluşan hücrelerarası sıkı bağlantılarla (zonula okludent) birleşmiştir. Zonula okludentler mikroorganizmalara karşı bariyer oluşturur, aynı zamanda sıvı, elektrolit ve metabolitlerin gözyaşından stromaya geçişini önler (18). Hücrelerin sıkı birleşimleri intercellüler alana maddelerin geçmemesi için bir bariyer oluşturur (15).

Yüzeyel hücreler yaşlanırlarken hücrelerarası bağlantıları ayrılır ve gözyaşı filmine dökülürler (8, 10, 15). Epiteldeki dökülmeler sonucu oluşan eksfoliasyon delikleri elektron mikroskopide görülebilir (12).

Yüzeyel hücrelerin mikroorganelleri seyrekler. Fibriller materyal az olduğundan sitoplazmaları oldukça berraktır. Yine de sitoplazmalarında birkaç ribozom, endoplazmik retikulum parçaları vardır. Sentez edilen

proteinlerin transferini sağlayan golgi kompleksi az gelişmiştir, RNA seviyeleri dūřuktur. Mitokondrileri kūçuktur. Mikrofilament denilen aktin filament tabakası vardır. Tam hücre membranının altında, paralel uzanırlar, mikrovillus ve mikropilikalarla ilişkidedirler. Bunlar yüzey projeksiyonlarının bazı hareketlerine izin verirler ve yara iyileşmesi sırasında hücre göçünde rol oynarlar (10, 12, 15, 18, 20, 22).

Elektron mikroskopisinde kornea yüzeyi irregüler poligonal hücreler şeklinde görölür. Bu hücreler kūçük ve büyük hücreler veya karanlık ve aydınlık hücreler olarak ayrılabilir. Daha kūçük aydınlık hücreler, genç hücrelerdir, kornea yüzeyine geldiklerinde renkleri koyulaşır. Büyük, karanlık hücreler ise olgun, yaşlı hücrelerdir ve gözyaşına dökölmek üzeredirler; yüzeylerinde az sayıda mikrovillus vardır. Aydınlık genç hücrelerin yüzeyleri ise çok sayıda mikrovillusla kaplıdır (8, 10, 12, 20).

Epitel yüzeyi üzerindeki mikrovilluslara tutunan glikokaliks örtü musin tabakası ile, kornea yüzeyindeki gözyaşı filminin düzgün ve stabil olmasını sağlar (12, 18). Yara iyileşmesi ve hücrenin tutunmasında önemlidir (18).

2. Kanat Hücreler:

Bazal hücrelerle yüzeyel hücrelere geçiş sırasında oluşan, orta derecede farklılaşmış, polihedral şekilli hücrelerdir. Nükleusları oval veya yuvarlaktır. Hücrelerin yan kenarlarında parmak şeklinde çıkıntılar mevcuttur. Birbirlerine ve yüzeyel hücrelere desmozomlarla bağlanmışlardır. Ayrıca aralarında intercellüler ilişkiyi sağlayan gap bağlantıları vardır (8, 10, 12, 18).

Bu hücrelerin en önemli özelliği, keratin sub ünitelerini oluşturan hücre içi bol tonofilamanlara sahip olmalarıdır (12, 15). Kornea keratinize olmayan epitel olarak tanımlanmakla birlikte, kornea epiteli için spesifik olan 64 kD keratininden zengindir. Vitamin A eksikliğinde bu durum değişir ve kornea epiteli, normalde yalnızca derinin epidermisi veya kornifiye epitelde bulunan keratinleri içerir (12).

3. Bazal Hücreler:

Bazal membran üzerinde tek sıra dizilmiş kolumnar hücrelerdir. Yan kenarlarında parmaklı uzantılarla birbirlerine geçmişlerdir. Desmozomal ve gap bağlantılarıyla birleşen bu hücrelerin arka yüzeyleri düzgündür ve hemidesmozomlarla bazal membrana bağlıdırlar (8, 10, 15, 18).

Kornea epitelinin yeni hücre kaynağı olan bölünebilen tek tabakasıdır. Metabolik ve sentetik aktivitesi yüksek olduğundan daha fazla sitoplazmik organel içermektedir. Mitokondri ve golgi kompleksi daha belirgindir. Sitoplazmada çok miktarda glikojen granülleri mevcuttur. Akut yara iyileşmesi sırasında, enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere epitel hücrelerinden glikojen deşarjı olur (12, 15, 18).

Membranın sitoplazmik kenarı boyunca aktin filamentler ve hücre şeklini devam ettirmeye yarayan tonofilamanlarda mevcuttur (12, 15).

b) Bazal Membran (Bazal Lamina)

Üzerinde bazal hücrelerin sıralandığı, yaklaşık 40-60 nm. kalınlıkta bir membrandır. Bazal hücrelerin ekstrasellüler sekresyon ürünüdür. Yalnızca embriyonik

gelişim sırasında değil, yaşam boyunca da üretilir. Sekresyon hızı yavaştır (10, 12, 14).

Elektron mikroskopik olarak önde açık bir band (lamina lucida) ve arkada karanlık bir band (lamina densa) dan oluşmuştur (10, 15).

Biyokimyasal yapısı derinin bazal laminasına benzer. Tip VII kollajen, laminin, heparan sülfat, proteoglikon, fibronektin, fibrin ve büllöz pemfigoid antijen içerir (10, 12, 15). Bazal membranda tip IV kollajenin bulunup bulunmadığı henüz tartışmalıdır (23).

Bazal membrandan stromaya tip VII kollajenden oluşmuş bağlayıcı fibriller uzanırlar ve tip IV ve VII kollajenden oluşan lokalize plaklarda sonlanırlar. Bazal membran stroma adezyonunun bu mekanizmayla olduğu kabul edilmektedir (10, 15).

Rekürren kornea epitel erozyonu, epitel bazal membran distrofisi, diabet gibi hastalıklarda bazal membran anormallikleri vardır. Epiteldeki anormal adezyonlar ve bazal membranın anormal sekresyonu sıklıkla yüzey düzensizliği, bulanık görme ve bazen ağırlı erozyona yol açar (18).

Bazal membran olmadığında epitel hücreleri bowman tabakası ve ön stromaya girerler. Bu bölüm epitel bütünlüğü için çok önemlidir. Kornea epiteli bazal membran olmadığında alttaki stromaya tutunamaz (10, 14, 18).

c) Bowman Tabakası

Bazal membranın hemen altında uzanan 8-12 µm kalınlıkta, yüzeye paralel ince kollajen liflerden oluşan hücresiz

bir tabakadır. Bowman tabakasının kollajen lifleri stroma liflerinden daha küçük çapta ve daha seyrek dağılımdadır.

Bowman tabakası travmaya dirençlidir, mikroorganizmalar veya tümör hücreleri tarafından kornea invazyonuna karşı bir bariyer oluşturduğu kabul edilmektedir.

Yaralandığı zaman rejenerasyon özelliği yoktur. Yara iyileşmesi sırasında, bowman tabakasına benzer ince bir tabaka oluşur. Ama bu tabaka onun orijinal kalınlığına ulaşmaz (7-10, 12, 14, 15, 18).

d) Stroma

Tüm kornea kalınlığının % 90'ını oluşturur. Başlıca kollajen lifler, stromal hücreler ve ekstrasellüler matriks-ten (ECM) ibarettir. Yaklaşık % 78'i sudur. Korneanın kuru ağırlığının yaklaşık % 71-80'ini kollajen lifler, % 15'ini ECM, % 3.5'ini hücresel elemanlar oluşturur.

Kollajen lifler yüzeye paralel, düzenli 200-500 lamel halinde dizilmişlerdir. Lameller hem birbirlerine, hem de kornea yüzeyine paralel olarak ve her biri limbustan limbusa uzanırlar. Sonra korneanın çevresini sarar veya büyük lifler oluşturmak için birleşebilirler. Kollajen lifler ön stromada 90°'den az, arka stromada hemen hemen dik olarak, birbirlerine değişik açılarla yönelmişlerdir.

22,5-32 nm çapındadırlar ve perifere doğru kalınlaşırlar (7-10, 12-15, 18, 20, 21).

Kornea stromasında tip I kollajen hakimdir. Az miktarlarda tip III, IV, V ve VI kollajende bulunur (10, 12, 15, 18, 23). Son deneysel çalışmalarda tip I ve V kollajenlerin, kornea saydamlığı için önemli bir yapı olan

küçük çaplı lifleri oluşturmada sorumlu olabileceği gösterilmiştir (23).

Kollajen liflerin paralelliği bozulduğunda korneanın saydamlığı kaybolur. Kollajen, doku saydamlığını ve göziçi basıncına karşı mekanik direnci sağlayan bir makromoleküldür. İstirahat halindeki korneada hem prokollajen, hem kollajen bazal seviyelerde salgılanır, halbuki kornea yara iyileşmesinin başlangıç fazında kollajen sekresyonu önemli derecede artmıştır.

Kollajen bir glikoproteindir. Glikoproteinler, bir polipeptid zincirine bir veya daha fazla şeker ünitesinin kovalent bağlarla birleşmesiyle oluşur.

Kollajen lifler proteoglikanlardan oluşan ECM içinde yer alırlar. Liflerin düzenli aralıklarla ve düzgün sıralanmalarından bu molekül sorumludur. Proteoglikanlar, ortadaki protein çekirdeğine kovalent bağlarla bağlanmış glikozaminoglikanlardan oluşur (10, 12, 18, 20).

Stromanın primer glikozaminoglikanları keratan sülfat ve kondroitin sülfat'tır. Yaklaşık 3:1 oranındadırlar. Kornea santralinde keratan sülfat çok fazladır, kondroitin sülfat azdır. Perifere gidildikçe keratan sülfat konsantrasyonu azalır, kondroitin sülfat artar (10, 12, 14, 24).

% 50 stromal derinlikteki lameller arasında, santralde yaklaşık 14,2 g-wt/mm adeziv güç vardır ve bu güç kornea periferinde iki katına çıkar. Bu, kollajen lameller arasındaki proteoglikan bağları koparmak için gereken gücü gösterir (12).

Stroma ödeminde kollajen liflerin boyutları artmaz, etrafındaki matriksin hacmi, dolayısıyla kollajen lifler

arasındaki aralık artar. Kollajen liflerin düzenli yapısı bozulur ve stroma opaklaşır (10, 24).

Yara iyileşmesi sırasında, kornea skar dokusunda keratan sülfat miktarı azalır, su miktarı artar (24). Yine bu sırada normal korneada bulunmayan dermatan sülfat ve heparan sülfat keratositlerce sentezlenebilir. Dermatan sülfat, kornea skarlarında ve sklerada mevcuttur (10, 12).

Stromanın başlıca hücreleri keratositlerdir. Kollajen lameller arasında bulunan yassı hücrelerdir. Kollajen lifler ile ECM'i sabit bir hızda sentezlerler.

Stromaya travma olduğunda keratositler yara alanına göç ederler ve fibroblastlara dönüşürler. Proliferasyon ve kollajen sentezleyerek skar oluşumuna yardım ederler (9, 15, 18, 20).

Stromada keratositlere ek olarak az sayıda polimorfonükleer lökositler, plasma hücreleri ve makrofajlarda bulunur (7-9, 15, 18, 20).

e) Descement Membranı

Endotel hücrelerinin bazal membranıdır, endotel hücreleri tarafından salgılanır ve periferik limbusta schwalbe çizgisinde sonlanır. 10-15 µm kalınlığında bir membrandır ve kalınlığı yaşam boyunca artar.

Elektron mikroskopta ön ve arka zon olarak iki bölüm görülür. Ön zon intrauterin hayatta oluşur, arka zon doğumdan sonra oluşur.

Descement membranında tip IV kollajen, fibronektin ve laminin bulunmaktadır.

Fibronektinin görevi endotel hücrelerini membrana bağlamaktır (7-10, 12-14, 18, 20, 21).

Son çalışmalarda tip VIII kollajen içerdiği de saptanmıştır (23).

Descement membranı stromadan kolayca ayrılabilir ve travmadan sonra hemen yenilenir. Endotel; inflamasyon, travma ve genetik bozukluklarla uyarıldığı zaman tip I kollajen sentezlenerek çok miktarda anormal bir bazal lamina oluşur. Bu durum descement membranının kalınlaşmasına yol açar.

Descement membranı proteolitik enzimlere çok dirençlidir. Şiddetli kornea ülserlerinde epitel ve stromanın harabiyetinden sonra desematosele oluşturmak için intakt kalır.

Descement membranı lökosit ve kan damarlarının stromaya geçmesini önler, ancak sıvı ve küçük molekülleri geçirir (7-10, 12-14, 18, 20, 21).

f) Endotel

Descement membranının gerisinde, yassı, altıgen şeklinde hücrelerden oluşan tek sıralı hücre tabakasıdır. Doğumda 10 μ m yüksekliğinde ve küp şeklindedir, zamanla yassılaşır ve erişkinde yaklaşık 4 μ m yüksekliğe erişirler.

Doğumda yaklaşık 400.000 endotel hücresi vardır, mm^2 'de 3500-4000 hücre bulunur. Endotelin mitotik aktivitesi yoktur, yaş veya travma ile sayıları giderek azalır. Erişkinlerde mm^2 'de yaklaşık 2500-3000 hücre vardır. Kayıp hücre alanları, komşu hücrelerin genişleyerek bu bölgeyi doldurmak için yayılmaları ve metamorfizm ile kapanır.

Endotel hücreleri çok fazla genişlemelerine rağmen mm^2 'de 500 hücre kalana kadar fonksiyonlarını devam ettirebilirler.

Endotel hücrelerinin hümr aköze bakan yüzlerinde az sayıda mikrovillus bulunabilir. Bunların çok miktarda bulunması bazı patolojik durumları gösterir. Patolojik uyarılara büyük değişikliklerle cevap veren endotel hücreleri, minimal kornea travmasında bile şişerler ve üzerlerinde çok sayıda çıkıntılar gelişir. Endotel hücrelerinin hasar gördüğü endotel travmasından sonra hemen yaralı alana kayarlar, descement membranının olmadığı durumlarda yeni bir descement membranı oluştururlar.

Endotel hücrelerinin büyük nükleusları vardır. Sitoplazmalarında çok sayıda mitokondri, belirgin endoplazmik retikulum ve golgi cismi bulunur. Transport, sentez ve sekresyon aktiviteleri yüksek olan hücrelerdir.

Endotel hücreleri sıkı bağlantı kompleksleri ve gap bağlantılarıyla birleşmişlerdir. Elektron mikroskopide apikal sıkı bağlantı komplekslerinin daha çok makula okludentler olduğu gösterilmiştir. Bunlar endotele bariyer özelliği kazandırır. Gap bağlantılar çoğunlukla apikal hücre membranlarında, bir miktar da apiko-lateral membran birleşimlerinde bulunur. Bunların bariyer etkisi yoktur, hücreler arası ilişkiyi sağlarlar (7-12, 15, 18, 21, 24).

KORNEANIN METABOLİZMASI VE BESLENMESİ

Kornea metabolik olarak aktif hücrelere (epitel, keratositler, endotel) sahiptir. Bu hücrelerin fonksiyonları için gerekli olan temel maddeler glikoz, oksijen, vitaminler ve amino asitlerdir.

Enerjinin çoğu glikoz ve glikojenin katabolizması ile sağlanır. Glukozun büyük bir kısmı hümör aközden, % 10 veya daha azı limbal damarlar ve gözyaşından elde edilir. Epitelde çok miktarda bulunan glikojen depoları hipoksi, yaralanma gibi yeterli glikozun sağlanamadığı durumlarda kullanılır. Burada glikojenolizis ile kısa süre metabolik tampon işlevi sağlanır (10, 24, 25).

Glukozun hümör aközden endotele geçişi hem diffüzyon, hem kolaylaştırılmış transfer ile olur (24). Epiteldeki glikojen depoları veya hümör aközden gelen glikoz, glikoliz ile pirüvat'a çevrilir. Pirüvat oksijenin olmadığı durumlarda laktat dehidrogenaz ile laktat'a dönüşür veya aerobik koşullarda "Krebs siklusu (=trikarboksilik asit siklusu)"na girer, oksidatif fosforilasyon sonucu su, CO_2 ve adenozin trifosfat (ATP) oluşur.

Hem normal hem hipoksik durumlarda bir miktar glikoz "heksozmonofosfat şantı" yoluyla metabolize edilir. Bu yol ile heksozlar pentozlara çevrilir, oluşan riboz-5-fosfat nükleik asit sentezine katılır ve NADPH (nikotinamid adenozin dinükleotid fosfat) seviyeleri düzenlenir. Sonuçta CO_2 , NADPH ve bir miktar ATP oluşur.

Glukoz bir de "sorbitol" yolu ile sorbitol ve fruktoza çevrilir. Aşırı glikoz varlığında çok miktarda sorbitol üretilir. Hücre duvarları sorbitole geçirgen olmadığından bu molekül hücre içinde birikir ve osmotik hücre hasarı yapar. Bu yolun diabetes mellitusta lens ve sinirleri etkilediğine inanılmaktadır, ama kornea epitelindeki rolü pek bilinmemektedir (10, 12, 24, 25).

Sonuçta glikozun katabolizması ile yüksek enerji bileşikleri olan NADPH ve ATP üretilir.

Krebs siklusu ile oluşan CO_2 endotel ve epitelden diffüzyonla kolayca atılır ve endotelde bikarbonata çevrilir. Böylece iyonik transport için gerekli olan bikarbonatta sağlanmış olur. Bikarbonat, kornea stromasının hidrasyonunu sağlayan temel bir faktördür.

Buna karşılık anaerobik glikolizisin ürünü olan laktatın atılması kolay değildir. Yüzeyel epitel hücrelerinin bariyer özelliği laktatın gözyaşına geçmesini engeller. Bu yüzden stroma ve endotelden diffüzyon ile hümör aköze atılır (10, 25).

Normalde hümör aközden glikoz alınması ile laktatın atılması arasında bir denge vardır. Hipoksi ve başka korneal stress durumlarında pirüvatın Krebs siklusuna girişi azalır, laktat fazla üretilir. Korneada laktatın birikimi lokalize stromal asidoz ve osmotik yükün artmasına neden olur. Bu etkilerin sonucunda epitel ve stroma ödemi oluşur ve endotelin morfolojisi, fonksiyonu değişir (10, 25).

Endotelde aynı aerobik ve anaerobik yollardan enerji sağlar, ancak aktivitesi daha düşüktür. Epitelden farklı olarak O_2 ihtiyacını hümör aközden sağlar. Normal endotel fonksiyonu için glutatyon da gereklidir. Işığın etkisiyle oluşan toksik peroksitler ve serbest radikallerin atılmasına yardımcı olur (24, 25).

Kornea hücrelerinin normal metabolizması için gerekli olan amino asitler ve vitaminlerin ana kaynağı hümör aközdür. Hümör aközün yeterli olmadığı durumlarda ne limbus damarları, ne de gözyaşı filmi korneanın fonksiyonunu devam ettirecek beslenmeyi sağlayamaz (10, 12, 18, 24, 25).

Korneaya alınan O_2 'nin çoğu epitel ve endotel tarafından tüketilir. Oksijenin çok büyük bir kısmı

atmosferik oksijenin gözyaşı filminden diffüzyonuyla sağlanır. Hümör aköz ve limbal damarlardan da bir miktar oksijen geçişi söz konusudur. Hümör aközdeki oksijen basıncı 30-40 mmHg kadardır ve epitelin metabolik ihtiyacını karşılamaya yetmez. Katarakt cerrahisinden sonra hümör aközde oksijen basıncı artar. Bu lensin oksijeni metabolize edici etkisinin yok olmasına bağlıdır. Böylece afak gözlerde hümör aközdeki oksijen, gözyaşındaki oksijeni destekler ve kontakt lens kullanımı gibi hipoksik durumlara tolerans artar (7, 9, 10, 12, 14, 18).

Gözler açık olduğunda gözyaşındaki parsiyel oksijen basıncı yaklaşık 155 mmHg'dır. Uyku sırasında veya gözlerin kapatıldığı durumlarda oksijen, bol damarlı üst kapak konjonktivasından diffüzyonla gözyaşına girer ve parsiyel oksijen basıncı 55 mmHg'a düşer (10, 14, 18, 25).

Gözyaşındaki oksijen basıncı 25 mmHg'a düşene kadar kornea ödemi oluşmamakta ve kornea bu değere kadar oksijen seviyelerini tolere edebilmektedir (10).

Korneanın oksijenlenmesi ve beslenmesi hakkındaki bilgilerimizle birlikte, kontakt lenslerin ve refraktif kusurları düzelten intrastromal lenslerin kullanımı artmıştır. Kontakt lenslerin başarıyla kullanılabilmesi için kornea epiteli için gereken oksijen temin edilmelidir. Oksijen geçirmeyen (PMMA) sert lensler kullanıldığında, gereken oksijen lensin altından gözyaşı değişimiyle sağlanır. Hidrofilik kontakt lensler ve oksijen geçirgen sert lensler oksijeni hem lens içinden diffüzyonla, hem de lens altından gözyaşı değişimiyle sağlarlar. Polysulfone gibi geçirgen olmayan lensler kornea stromasına yerleştirildiklerinde, glikoz ve diğer maddeler lensin çevresinden diffüze olurlar. Eğer bu lensler çok büyük ve çok öne yerleştirilmişse yeterli madde geçişi sağlanamaz ve ön stroma erir (25).

KORNEA FİZYOLOJİSİ

Korneanın saydam kalabilmesi için stromanın normal hidrasyonunu devam ettirmesi gereklidir. Korneanın ağırlığının % 78'i sudur. Kornea hidrasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli mekanizmalar vardır. Bunlar:

1. Epitel ve endotelin bariyer fonksiyonu
2. Stromanın şişme basıncı
3. Epitel ve endotelden iyon transportu
4. Göz içi basıncı
5. Kornea yüzeyinden suyun buharlaşması'dır (10, 12, 25, 26).

1. Epitel ve Endotelin Bariyer Fonksiyonu:

Epitel ve endotel su ve iyonların stromaya geçişine karşı bir bariyer oluşturur. Ancak bu bariyer elektrolitlerin diffüzyonuna karşı daha dirençlidir. Epitel hücrelerinin dış membranları iyonların geçişini engeller. Direnç en fazla epitelin yüzeyel tabakalarındadır. Hücreler arası sıkı bağlantılar iyon akışını önlemekle birlikte, hücre membranları kadar etkili değildir.

İyon akımına karşı toplam kornea direncinin % 60'ı yüzeyel epitel hücre membranlarıyla sağlanır. Endotelin bariyer fonksiyonu daha düşüktür, epitele göre iyonlara 200 kat daha fazla geçirgendir. Stroma ile karşılaştırıldığında ise 10 misli daha dirençlidir. Böylece stromaya elektrolitlerin ve suyun geçişi sınırlanır (10, 12, 25, 26).

Endotel hücreleri apikal sıkı bağlantılar olan makula okludentlerle birleşmişlerdir. Bu bağlantılar küçük moleküller ile suyun geçmesine izin verir.

Normal bir endotel bariyer fonksiyonu için Ca^{++} gereklidir. Ca^{++} un bulunmadığı solüsyonlar ile irrigasyon sonucu apikal bağlantılar bozulur ve stroma ödemi gelişir. Solüsyonlara Ca^{++} un konulması, bağlantı komplekslerinin tekrar oluşmasını sağlar.

İlaçlar ve irrigasyon solüsyonları da bariyer fonksiyonunu bozabilirler. % 0,9 NaCl ile endotelin irrigasyonu, bariyer ve pompa fonksiyonunu bozarak hemen ve hızla kornea ödeme neden olur. Bunun nedeni endotel fonksiyonu için gereken temel iyonların solüsyonda bulunmamasıdır.

Endotelin pH'sı 6,8-8,2 değerleri arasında iken kornea ödemi oluşmaz. Bu sınırların dışında hücreler şişer, vakuolizasyon oluşur ve bağlantı kompleksleri bozularak kornea kalınlığı artar.

Endotel hücrelerinde bulunan glutatyon da normal fonksiyon için gereklidir. Bu tripeptid normalde hem indirgenmiş (GSH), hem oksidize (GSSG) olarak bulunur. Bu denge önemlidir, çünkü diamidlerle glutatyonun tümünün oksidasyonu, hücre bağlantılarının bozulmasına neden olur. Glutatyon serbest radikallerden dolayı hücre membranlarının zarar görmesini önler, böylece bariyer ve pompa fonksiyonuna yardımcı olur (12).

2. Stromanın Şişme Basıncı:

Stromal hidrasyon, yani stromanın su içeriği, suyun ağırlığının, dokunun kuru ağırlığına oranı olarak da tanımlanabilir. Bu yaklaşık 3,5 gr H_2O /gr kuru ağırlık'tır ve kornea kalınlığındaki artmayla lineer olarak artar. Hidrasyon 6,8'e çıktığı zaman kornea kalınlığı iki misli olmuştur.

Stromanın doğal yapısında suyu emme ve şişme özelliği vardır. Bu özellik ECM'deki proteoglikanların su bağlama kapasitelerini yansıtır. Stroma ödemi, proteoglikanlardan zengin olan ECM'de meydana gelir ve kollajen liflerin aralıkları artar.

Normal kalınlıktaki korneada şişme basıncı yaklaşık 40-60 mmHg'dır. Şişme basıncı kornea kalınlığıyla ters orantılıdır. Stromal hidrasyon arttıkça şişme basıncı azalır.

Stromanın şişme basıncı, negatif olarak yüklü glikozaminoglikan poli elektrolitlerin elektrostatik itme gücüne bağlıdır. Bir de bunların makromoleküler yapıları nedeniyle sıvı viskozitesi artar. Böylece glikozaminoglikanlar stromanın kolloidoosmotik özelliklerini belirlerler.

Na^+ ve K^+ konsantrasyonu hümeör aközle karşılaştırıldığında stromada daha yüksektir. Ama Na^+ 'un osmotik ve diffüzyonel gradienti sağlayan iyonik aktivitesi stromada daha düşüktür. Bu, stromadaki glikozaminoglikanların üzerindeki iyon bağlayan anyonik bölgelere katyonların bağlandığını göstermektedir. Böylece kornea stromasındaki etkili Na^+ osmolaritesi azalır ve stromadan hümeör aköze suyun akışı kolaylaşır.

Stroma şişme basıncında endotelial metabolik pompada çok önemlidir (10, 12, 25, 26).

3. Epitel ve Endotelden İyon Transportu:

Epitel İyon Transportu

Kornea epitel Cl^- u gözyaşına gönderen ve Na^+ u gözyaşından stromaya pompalayan aktif bir transport sistemine sahiptir. Na^+ un içeriye girişi Cl^- un dışarıya çıkışıyla dengelenir. Na^+ , yüzeyel hücrelerin apikal membranlarındaki

kanallardan kornea epiteline girer, ama bu membranların Na^+ geçirgenliği düşüktür. Hücrelerin bazolateral membranlarında lokalize olan $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz enzimiyle Na^+ stromaya gönderilir. Cl^- ise bu oluşan elektrokimyasal gradiente karşı hücrelere doğru hareket eder ve içteki apikal hücre membranlarındaki kanallardan gözyaşına diffüze olur.

Na^+ pompası, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz enziminin spesifik inhibitörü olan ouabain ile inhibe edilebilir. Bunun sonucunda Cl^- sekresyonu da engellenir.

Kornea epitelinde $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompasının varlığı dışa doğru K^+ geçişinin varlığını göstermektedir. Bazolateral membranda çok iletken K^+ kanalları saptanmıştır.

Apikal bikarbonat akımının da olduğu gösterilmiştir.

Cl^- epitelden gözyaşına aktif transportla sekrete edilir. Bu olaya adenil siklaz aracılık eder ve β -adrenerjik reseptörlerle düzenlenir. Bu adrenerjik reseptörler, epitelde bulunan sempatik sinir uçlarından salınan katekolaminlere cevap verirler. Böylece katekolaminler ve serotonin Cl^- sekresyonunu uyarırlar.

Kornea epitelindeki bu transport sürecinin işlemesiyle su kornea dışına osmotik olarak atılır.

Kornea kalınlığını ve saydamlığını normal olarak devam ettirmek için epitelyal transport, endotele göre çok az öneme sahiptir (10, 12, 26).

Endotel İyon Transportu

Endotelin bariyer ve pompa fonksiyonu, stroma ödemi önleyerek stromanın normal su içeriğini devam ettirmesini sağlar.

Endotelin bariyer fonksiyonu epitele göre daha düşüktür. İncomplet bir bariyerdir. Hümör aközden stromaya doğru sıvı ve solidlerin hareketi ile avasküler olan kornea için hayati maddeler sağlanır.

Metabolik pompa inhibe edilerek veya endotel kaldırılarak korneanın saatteki kalınlaşma miktarı karşılaştırılmıştır. Endotel kaldırıldığı zaman kornea saatte 127 μm , metabolik pompa inhibe edildiğinde saatte 33 μm kalınlaşmaktadır. Bariyer olarak endotel hücre tabakasının önemi açıkça görülmektedir (10).

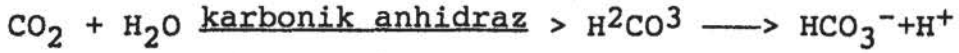
Endotelin normal hidrostatik basınca karşı 6-8 $\mu\text{l/saat}$ su transport etme özelliği vardır. Endotel hücre membranlarında iyonlar, amino asitler ve şekerler için spesifik taşıyıcılar vardır. İyonların stromadan hümör aköze aktif transportuyla oluşturulan osmotik gradient sayesinde su stromadan atılır (10, 25).

Na^+/K^+ ATPaz enziminin aktivitesi normal kornea hidrasyonunu devam ettirmede çok önemlidir. Na-K pompası endotel hücrelerinin bazolateral membranlarında lokalizedir. Ouabain gibi spesifik inhibitörlerle pompanın durdurulması Na^+ transportunu engeller ve kornea ödemi oluşur.

Endotel hücrelerinin bazolateral membranlarında Na^+ u içeriye, hidrojen iyonlarını dışarıya hareket ettiren Na^+ hidrojen exchanger bulunur (10). Bu aktif Na^+ reabsorbsiyonunun, aktif H^+ sekresyonu ile direkt ilişkisi olmamasına

rağmen, genellikle salgılanan her bir hidrojen iyonuna karşılık bir Na^+ reabsorbe edilir. Böylece elektriksel denge korunur (27).

Bikarbonat normal kornea hidrasyonu için gerekli olan temel bir elemandır. CO_2 , karbonik anhidraz enziminin aracılığıyla su ile birleşerek karbonik asit oluşturur. Oluşan karbonik asit kolayca bikarbonat ve hidrojen iyonlarına ayrışır.



ATPaz enziminin kataliz ettiği aktif transport işlemi ile bikarbonat atılır.

Bikarbonatın bulunmadığı irrigasyon solüsyonları ve endotelyal karbonik anhidraz enziminin inhibisyonu kornea ödeme neden olur. 6,8-8,2 pH değerleri arasında endotelin bariyer ve metabolik pompa fonksiyonlarını devam ettirdiği bilinmektedir (12).

Cl^- için endotelde pompa fonksiyonu gösterilememiştir.

Suyun stromadan hümr aköze transferi, endotelyal metabolik pompa sonucu oluşan osmotik gradient sayesinde olur. Hümr aközde Na^+ konsantrasyonu 143 mEq/l'dir. Stromadaki toplam Na^+ konsantrasyonu 160 mEq/l olmakla birlikte, Na^+ un büyük kısmı stromal ECM'e bağlıdır. Stromada osmotik olarak aktif Na^+ seviyesi 134 mEq/l olduğundan, korneaya suyun girmesi önlenir (12).

4. Göz İçi Basıncı

Normal bir korneada göz içi basıncı (GİB) 40-55 mmHg'ya yükselinceye kadar kornea kalınlığı etkilenmez ve ödem oluşmaz (12, 25, 26).

GİB ve stromal şişme basıncı (SP) arasındaki fark, stromal emme basıncına (IP) eşittir (12).

$$IP = GİB - SP$$

GİB'nun etkisinin yokluğunda, emme basıncı stroma şişme basıncına eşittir. GİB'nın, şişme basıncından fazla olduğu durumlarda epitel ödemi oluşmaktadır. Stroma şişme basıncı normalde 40-60 mmHg'dır. Ancak stroma ödemi varlığında, stroma şişme basıncı azaldığından, hafif kornea ödemiyle birlikte olan biraz yükselmiş GİB'ı, yüksek emme basıncına neden olur. Sonuçta epitel ödemi oluşur (10, 12, 25).

5. Kornea Yüzeyinden Buharlaşma:

Gözyaşı filminden suyun buharlaşması sonucu, gözyaşı hipertonic hale gelir, epitel hücrelerinden (sonuçta stromadan) su çeker (10, 12, 25, 26). Kornea yüzeyinden suyun buharlaşma hızı, $2,5 \mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{saat}$ 'tir (12). Kornea bu etki nedeniyle uyanıkken, uykudaki saatlere göre % 5 daha incedir (12, 25). Bu yüzden, endotel fonksiyonu sınırda olan hastalarda görme sabahları kötüdür ve gün içinde düzelir (25).

KORNEA EPİTEL YARA İYİLEŞMESİ

Kornea epiteli, korneanın bütünlüğü için hayati öneme sahiptir. Hastalığı veya yokluğunda ciddi sonuçlar doğabilir (1).

Kornea epitelinin devamlılığı bazal hücrelerin proliferasyonu ve yüzeysel hücrelerin sabit dökülme siklusu ile sağlanır.

Bazal hücrelerin kaynağı limbal epiteldir. Limbal kök hücrelerden köken alan yeni bazal hücrelerin merkeze ve yukarıya doğru göç etmesiyle bazal hücreler yenilenirler. Sonra bazal hücre mitozu ve hücre dökülmesi dengesi ile bu olay devam eder.

Bir hastalık veya korneal stress durumunda mitoz veya hücre göçünde azalma veya hücre kaybında artma nedeniyle bu denge bozulabilir, epitelin devamlılığı kaybolur (12).

Kornea epitel yaralanmaları epitelin bir kaç veya tüm tabakalarını etkileyebilir (28, 29).

Korneadaki küçük epitel defektleri kendi epitel hücreleri ile kapatılır. Kornea epitelinin tamamen kaldırıldığı veya çok büyük defektlerde, onarım için konjonktiva epiteli gereklidir. İyileşme sırasında goblet hücreleri yara üzerine göç ederler. Yara kapanmasından sonraki biyokimyasal ve morfolojik farklılaşma sonucu kornea epiteli son görünümünü alır, goblet hücreleri kaybolur (12, 29-31).

Normal epitel yara iyileşmesi:

- . Hücre göçü
- . Mitoz

. Adezyon'dan oluşan bir süreçtir (12, 29, 30, 32, 33, 34).

Epitel yaralanmasından hemen sonra, yara kenarına bitişik hücreler yüzey mikrovilluslarını kaybederler. 1 saat içinde bazal hücreler yassılaşmaya başlar, bazal membran ile ve tüm hücrelerin kendi aralarındaki bağlantılar gevşer, kaybolur. Hücrelerin glikojen depoları azalır, su içeriklerinin artmasıyla genişlerler. Tüm bunlar hareketin başlayacağını gösteren bulgulardır (12, 29, 30, 32).

Yara yüzeyinde geçici bir fibronektin ve fibrin depolanması oluşur. Bu, epitelin göç etmesini kolaylaştırır. Fibronektin ve fibrin epitel hücrelerini uyararak plazminojen aktivatörlerinin salınımını sağlar. Plazminojen aktivatörleri plazminojeni plazmine çevirir. Aktif plazmin epitelin fibronektin ve fibrine adezyonunu önleyerek, hücrelerin kaymasını sağlar (29, 30, 33).

1. saatin sonunda gözyaşı filmi ve yara yüzeyinde nötrofiller görülmeye başlarlar. Bunlar makrofajlar gibi hareket ederek hücrel debris hidroliz etme sürecini başlatırlar (30, 32).

5. saatte nötrofiller gözyaşı, epitel tabakası ve yaranın derinliklerinde bulunurlar (30, 32).

Buraya kadar, onarım alanındaki hücrelerin reorganize olduğu ve biyokimyasal sürecin yaşandığı başlangıç fazı, latent faz olarak adlandırılır. Sonra hücre göçü ile birlikte lineer iyileşme fazı başlar (35, 36).

Yaralanmadan yaklaşık 6 saat sonra epitel hücreleri ameboid hareketlerle göç etmeye başlarlar. Önde giden

hücrelerin yüzeyleri buruşuk bir görünümündedir, mikrovillusları yoktur (36).

Yara kenarında mitoz görülmez, ama yaradan uzak bazal hücreler mitoz geçirmeye başlarlar (30, 32). Epitel göçü tam olarak 15. saatte aktive olur. Göç eden epitel hücreleri intrasellüler reorganizasyon geçirirler.

Hücre hareketi için aktin filamentlere ihtiyaç vardır. Aktin filamentler normalde en yoğun yüzeyel hücrelerin mikropililerinin altında bulunmaktadır. Kornea epitel hücre göçünde dağılımları oldukça farklıdır. Yara kenarındaki tüm hücre yığınlarında, bunların bazal membranlarında bulunurlar ve migrasyon yönünde yerleşmişlerdir. Aktin filamentlerin hücre göçüyle birlikte, hücre adezyonuyla da ilişkili olabilecekleri ileri sürülmektedir (12, 22, 30, 37).

Bu sırada nötrofiller hala yara yerindedirler. Bunların bir görevleri de yara iyileşme hızını etkilemeleri, uyarmalarıdır (32).

Hücre göçü üzerine etkili olan çeşitli biyokimyasal ve sentetik olaylar saptanmıştır. Bu olay enerji gerektirdiğinden, iyileşme sırasındaki en erken değişikliklerden biri, öndeki göç eden hücrelerden glukojen tüketimidir.

Hücre göçünü başlatan süreç siklik adenosin monofosfat (c-AMP) yoluyla ilgilidir. c-AMP'yi artıran Chlora toksini ile tedavide daha hızlı migrasyon görülmüştür, ama iyileşmedeki etkileri saptanamamıştır (12).

Epitel göçü sırasında protein sentezinde artma olmaktadır. Protein sentezindeki artış, hem duran hem göç eden hücrelerde saptanmış, özellikle 110 kD proteininde artış

olduğu gösterilmiştir. Bu spesifik protein vinculindir. Vinculin sitoplazmik bir proteindir. İyileşme sırasında yara kenarındaki göç eden hücrelerdeki fokal adezyon plaklarında bulunan bir sitoskeletal bir protein olan talin'e aktin'i bağlar. Sonuçta talin integrine bağlıdır ve böylece hücreyi substrata bağlar. Yara iyileşmesi sırasında vinculin sentezinde artma, bazal membran ve epitel hücreleri arasındaki adezyonu sağlamaktadır (12).

Yara kenarındaki göç eden hücreler yalnızca tek hücre kalınlığındadır. Göç eden hücrelerin yalnızca yüzeyel, bazal veya kanat hücreleri olmayıp, her üç çeşit hücrenin de bu işleve katıldığı düşünülmektedir. Yeni oluşmuş rejenere epitel, hücrelerdeki genişlemiş intersellüler alanlar ve immatür desmozomlardan dolayı kolayca tanınabilir (32).

Epitel defekti genellikle 24-96 saatte kapanır. Yara tabanındaki hücrelerin yükseklikleri artmaya ve bazal hücrelere benzemeye başlarlar (29, 30, 32).

24-48 saat içinde nötrofiller kaybolurlar.

3-4 günde hücreler glikojen depolamaya ve mikrovillus oluşturmaya başlarlar. Bazal hücreler hemidesmozomları ve deoksiribonükleik asit (DNA) üretimiyle ilgili enzimler oluşturur. Epiteli normal şekline dönüştürmek için yara tabanında mitoz başlar. Böylece yeni epitel, bitişik eski epitle aynı hizaya gelir (29, 30, 32).

Yara iyileşmesini takiben bazal hücre tabakasında yeni hemidesmozomların oluşumu ile epitel adezyonu sağlanır.

Yaralanmanın yalnızca epiteli ilgilendirdiği, bazal membranın zarar görmediği durumlarda adezyon kompleksleri ile

en kısa zamanda normal epitel oluşur (12, 28-30, 32). Yeni epitel tabakası 1 hafta içinde sıkıca tutunur (34).

Bazal membrana zarar veren yaralanmalardan 5-7 gün sonra yeni bazal membran ve adezyon kompleksleri oluşmaya başlar. Hasarın şiddetine bağlı olarak tam bazal membran oluşumu için 6-8 hafta gerekebileceği gibi, deneysel yüzeysel keratektomi yaralarından sonra bazal membran oluşmadığından normal adezyon komplekslerinin gelişiminin 12 aydan daha fazla zaman alabileceği saptanmıştır (12, 28, 30, 32).

Bu gözlemler, laser keratektomi gibi bazal membranın ortadan kaldırıldığı cerrahi işlemlerden sonra rejenere epitelin stabilitesi hakkında ciddi endişelere neden olmaktadır (12).

Stroma rejenerasyonunda epitelin varlığı çok önemlidir. Stroma rejenerasyonu için epitelden gerekli maddeler sağlanmaktadır (38). Bu yüzeydeki rejenere epitel, alttaki keratositlerin aktivasyonunda rol oynar. Keratositlerin, yüzeyde uzanan epitel olmadığı zaman fibroblastlara dönüşmeleri gecikir (1). Epitel kaldırıldıktan sonra, stroma üzerine konjonktival fleb örtülmesi ile normal hızda bir iyileşme sağlanmıştır (1, 38).

STROMAL İYİLEŞME

Üzerindeki epitel, epitel abrazyonlarında olduğu gibi iyileşir. Alttaki stroma epitel yara iyileşmesi için ideal bir yapı değildir. Bowman tabakası ve stroma rejenere olmadığından, defekt alanı kollajenöz skar dokusuyla veya bir faset oluşturan kalınlaşmış epitelle doldurulur.

Stroma yaraları, kollajenin tekrar sentezi, proteoglikan sentezinde değişiklikler ve gerilme gücünün

onarımı ile yavaş yavaş iyileşir. Bu iyileşme olayına yeniden şekillenme (remodelling) denir.

Yaralanmadan sonra önce PMNL (polimorf nüveli lökositler), sonra monositler yara alanına gelirler. Bitişik korneal hücrelerde morfolojik değişim süreci başlar. Normalde bir sinsityum oluşturan stromal keratositler bağlantılarını kaybederler, hipertrofi ve proliferasyon geçirirler, olayın sonunda gap bağlantılarını ve hücresel özelliklerini tekrar kazanırlar.

Skar oluşumu sırasında stroma içindeki değişiklikler karmaşıktır. Kollajen lifleri çevreleyen stromada skar oluşumu sırasında proteoglikan konsantrasyonları değişir. Stromal iyileşmede rol oynayan aktif korneal hücreler geçici olarak fetal antiijenler salgılayabilir. Bu skarlarda keratan sülfat konsantrasyonu azalmış, dermatan sülfat artmıştır. Normal kornea stromasında çoğunlukla tip I kollajen bulunur. Kornea skarlarında ise büyük miktarlarda tip III kollajen bulunur.

Maymunlarda eximer laser keratektomi ve mekanik keratektomiden 1 ay sonra, alttaki normal stromada fibrinojen tesbit edilmiş, üzerindeki iyileşmiş bölgede yeni sentez edilmiş tip III kollajen, keratan sülfat, fibronektin, laminin saptanmıştır. Tip IV kollajen ise hem normal hem iyileşmiş korneal stromada üniform şekilde dağılmıştır. Kornea skarlarında, yeni oluşmuş kollajen eskisiyle içiçe geçmiş halde bulunmaktadır.

Kornea yaralarındaki gerilme gücü post operatif 4. yıla kadar tedricen artar. Limbustan uzaktaki avasküler korneadaki insizyonlar, periferik korneadaki veya neovaskülarizasyonla kronik olarak inflame yaralardan daha yavaş iyileşir.

Radyal keratotomiden sonra gecikmiş olan kornea yara iyileşmelerinde keratotomi insizyonu boyunca 47 aya kadar kalan epitel tıkaçı gösterilmiştir. Etkili topikal steroidlerin kullanımı kornea yara iyileşmesinin erken fazını geciktirebilir (10, 12).

KORNEA YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN MOLEKÜLLER

Yara iyileşmesini düzenleyen ve tamamlayan moleküller hakkında yeterli bilgi yoktur. Ama o moleküllerin tesbit edilebilmesi, yara iyileşmesini anlamada ve kontrol etmede önemlidir.

Son zamanlarda fibronektin ve integrin proteinler gibi çeşitli proteinlerin epitel hücrelerinin göçü ve adezyonu için önemli olduğu gösterilmiş (39), bazı peptid büyüme faktörlerinin yara iyileşmesini hızlandırdığı tesbit edilmiştir (39-41).

İntegrinler adı verilen plazma membran glikoproteinlerinin hücre-ECM ve hücre-hücre arası adezyonu etkilediği bulunmuştur. Kornea epitelindeki çeşitli integrin heterodimerlerin, iyileşme sürecindeki etkileri halen tam anlaşılamamıştır. alfa 6, beto 4 ($\alpha 6\beta 4$) integrin heterodimerlerin hemidesmozomların bir komponenti olduğu yayınlanmıştır (39, 42).

Fibronektin ve epidermal büyüme faktörü (EGF) farklı yollardan kornea epitel hücre göçünü artırmaktadır. Fibronektin epitel kaymasını kolaylaştırır, oysa EGF hücre proliferasyonunu artırmaktadır (40).

EGF, transforming büyüme faktörü α (TGF- α) veya transforming büyüme faktörü β (TGF- β) gibi endojen oluşan

peptid büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki etkileri araştırılmaktadır.

Gözyaşı bezi hücrelerinin EGF'yi sentez ettiği ve gözyaşına salgıladığı gösterilmiştir. Eksojen peptid büyüme faktörlerinin kornea epitel yaralanmalarında iyileşmeyi hızlandırdığı tesbit edilmiştir (39, 43).

EGF, fibronektin, sentetik kollajenöz inhibitörü ve aprotinin (proteinaz inhibitörü) kombinasyonu, alkali ile oluşmuş şiddetli göz yaralanmalarında epitel refenerasyonunu artırmış ve ülserasyonu önemli derecede önlemiştir (39).

Kalıcı epitel defektleri ve beraberindeki stromal ülserlerde gözyaşı plazmin seviyeleri yüksek bulunduğundan, son zamanlarda plazmin inhibitörlerinin kullanımı araştırılmaktadır (33).

Kornea epitel yara iyileşmesinde terapötik ajanların etkisi de incelenmiştir. Spesifik irreversibl bir adenil siklaz aktivatörü olan kolera toksininin epitel iyileşmesini hızlandırdığı tesbit edilmiştir. Yine prostoglandin, aspirin ve indomethazin gibi ajanlarla c-AMP ve siklik guanozin monofosfat (c-GMP)'nin regülasyonu kornea yara iyileşmesinin hızını ve niteliğini kontrol edebilir (29, 30, 44).

Epitel yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla çeşitli ilaçların yanı sıra terapötik kontakt lensler ve kollajen shield'ler kullanım alanına girmiştir.

TERAPÖTİK KONTAKT LENSLEER

Tedavi amacıyla kullanılan yumuşak kontakt lensler klinikte yumuşak bandaj lens veya terapötik lens olarak adlandırılır.

. Bu lenslerin kullanılmasının asıl amacı, kırma kusurunun düzeltilmesinden ziyade, kornea yüzeyinin korunması ve iyileşmesidir. Kornea yüzeyi ve kapaklar arasında bir bariyer oluşturarak epitel hücrelerinin göçünü, çoğalmasını ve bazal membrana tutunmalarını kolaylaştırır (45, 46).

. Ağrıyı hafifletir.

. Tüm kornea yüzeyinin nemliliğini sağlar, bu durum öncelikle düzensiz yüzeylerde ve gözyaşının stabil olmadığı durumlarda önemlidir.

. Küçük perforasyonlar ve yara sızıntılarında bir tıkaç görevi görür.

. Ayrıca düzensiz kornea yüzeylerini düzelterek görme keskinliğini artırır.

. İlaç rezervuarı olarak kullanılır (4, 45-47).

Terapötik lenslerin özellikleri, lens polimerinin özelliği ve lens parametrelerine (kalınlık, büyüklük ve iç çap) bağlıdır. Terapötik lenslerin üretiminde kullanılan polimerler iki çeşittir.

a) Hidroksietilmetakrilat (HEMA)

b) Çapraz bağlı HEMA

Çapraz bağlı HEMA polimerlerinin su içeriği yüksektir (45).

Terapötik lensler kornea çapından geniş olup, limbus ve perikorneal konjonktivaya oturduklarından lens altındaki gözyaşı değişimi sert lenslerdeki gibi etkin değildir. Bu nedenle lensin yapım maddesi içinden O_2 'nin geçişi sağlanmalıdır (6, 45).

Yumuşak bir kontakt lensin O_2 geçirgenliği şu formülle ifade edilebilir:

$$J = Dk/L$$

J Oksijen akımını, D diffüzyon katsayısını, k orantı sabitesini, L lensin kalınlığını ifade eder. Bir polimerin O_2 iletiminin su içeriği ile doğru orantılı, kalınlığı ile ters orantılı olduğu görülmektedir. Dk değeri lensin su içeriği artırılarak veya lensin kalınlığı azaltılarak artırılabilir (45, 46, 48).

Terapötik lens uygulanırken hastaya göre lensin su içeriği ve lens parametreleri göz önünde bulundurulmalıdır (45). Lensin gücü, büyüklüğü ve iç çapının uygun olması optimal görme keskinliği için önemlidir. Uygun bir lens santralde ve periferde korneaya değmeli ve her göz kırpma esnasında santralde gevşeme olmamalıdır (49).

Kornea yüzeyi bozuk ve epitel iyileşmesi istenen hastalarda yüksek su içerikli lensler yararlıdır. Burada önemli olan kornea metabolizması için gereken O_2 'nin sağlanmasıdır.

Yine erken kornea endotel dekompanasyonu olan olgularda yüksek su içerikli lenslerle, suyun daha hızlı buharlaşması ve dolayısıyla epitelden dehidratasyon sağlanabilir.

Su içeriği düşük olan lensler, lens yüzeyinden su buharlaşmasının istenmediği kuru gözlü hastalarda kullanılır. Ayrıca görmenin daha iyi olmasını isteyen hastalarda tercih edilebilir (45).

Terapötik lensin kullanım alanları şöyle özetlenebilir:

. Primer kornea epitel hastalıkları (Distrofiler, diabet mellitus)

. Traumaya sekonder epitel hastalıkları

- Traumatik abrazyonlar

- Cerrahi işlemlerden sonra: Keratoplasti, keratektomi, katarakt, retina dekolmanı, vitrektomi, korneaya uzanan tümörler ve pterygum cerrahisi, glokom cerrahisi ve küçük penetran yaralardan sonra, yara iyileşmesini iyileştirmek ve kaçakları önlemede kullanılır.

- Kimyasal ve termal travma sonucu oluşan yaralarda,

. Enfeksiyöz hastalıklar: Aktif enfeksiyöz kornea hastalığında kontendikedir. Enfeksiyon kontrol edilmiş ama epitelyal hastalık mevcutsa uygulanabilir.

Viral hastalıklar, bakteriel ve fungal kornea ülserlerinde kullanılabilir.

. Kuru gözler

. Büllöz keratopati

. İmmünolojik orijinli oldukları tahmin edilen oküler yüzey bozuklukları: Steven Johnson sendromu, Skatrisyel Pemphigoid, Lyell's hastalığı

. Ekspojur keratitler: Nötotrofik ve nöroparalitik keratitler (4, 45-47).

Terapötik lenslerin çeşitli kornea hastalıklarındaki olumlu etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5, 50-61).

Terapötik lensler, kornea yüzeyini korumanın dışında ilaç rezervuarı olarak da kullanılırlar. Bir ilaç diffüze olurken taşıyıcı bir madde kullanılırsa, ilacın hedef dokuyla uzun süre temas etmesi sağlanır. Bu düşünce ışığında terapötik lensler böyle taşıyıcılar olarak kullanılmaya başlanmıştır (62).

Lens polimerine ilacın girişi ve sonra korneaya geçişi, damlatma sırasında lens yüzeyinin durumu, lensin kalınlığı, lens gözyaşı ara yüzeyinin özelliklerine olduğu kadar ilaç ve lens polimerinin özelliklerine de bağlıdır (47).

Terapötik lens ilacı üç şekilde taşıyabilir:

1) Yumuşak kontakt lens, suda eriyen ilaçlarla direkt olarak satüre olur. Pilocarpin, çalışmalarda bu şekilde kullanılır.

2) Yumuşak kontakt lens suda eriyen prodrug ile birleştirilir. Bu prodrug lensten diffüze olur ve çevre şartlarında aktif şekli oluşturmak için degradasyona uğrar.

3) Burada polimerin kendisinden yararlanılır. İlaç molekülleri polimerin yapısına bağlanır, göz dokularına temas edince bu bağlar açılır (62).

500 daltondan daha büyük moleküler ağırlıklı ilaçların lens porlarından geçmesi zordur. İlacın büyüklüğü penetrasyonu etkiler (47, 62). Küçük ve suda eriyen ilaçlar, yüksek su içerikli yumuşak kontakt lenslerle kullanıldığında düşük su içerikli lenslere göre çok fazla ilaç tutulur ve daha hızlı salınır.

Bazı ilaçlar kontakt lens matriksiyle etkileşime girmektedir. Bazıları (epinefrin, rifampin) degrade olur ve lensin rengi değişir. Bir kısmı ise polariteleri yüzünden polimerin hidrofilik kısımlarıyla etkileşirler (62).

Hull ve arkadaşları prednisolon fosfat solüsyonunun lensin jel kompartmanına bağlandığını ve ilaç salınımı için uygun olmadığını göstermişlerdir (48).

İlk kez 1965'de Sedlack ile terapötik lenslere ilaç bağlanmasına başlanmış ve homatropin ve mesocaine kullanılmıştır (62).

Pilokarpin (60, 63-65), fluoressein (66), tobramisin (67), gentamisin (68) ile yapılan çalışmalar yumuşak kontakt lenslerin korneaya ilaçların geçişini artırdığını ve salınımı için etkili araçlar olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Tüm bunlara karşı terapötik lens kullanımıyla bazı komplikasyonlar oluşabilmektedir. Bunlar:

- Lens kaybı
- Konjonktivada hiperemi ve irritasyon
- Punktat keratit
- Lens depozitleri
- Epitel ve stroma ödemi
- Vaskülarizasyon
- Dev papiller konjonktivit
- Kornea erozyonu
- Sıkı lens sendromu
- Blefarit, blefarokonjonktivit
- Steril infiltrasyonlar, steril hipopyon
- Bakteriyel ülserler (4, 45-47, 59).

Yumuşak kontakt lenslerin kullanımıyla stromal infiltrasyon (59), bakteriyel ülser (69) gibi ciddi komplikasyonların oluştuğu, özellikle uzun süreli yumuşak kontakt lenslerle kornea ülseri olasılığının (70) çok arttığı gösterilmiştir. Yine uzun süreli lenslerle önemli derecede stroma ödemi, saydamlıkta azalma ve görmede bozukluklar oluştuğu bildirilmiştir (71).

Kornea epitel yara iyileşmesi ve O_2 seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmış, iyileşme fazının özellikle ilk 24 saatinde daha fazla olan gecikme görülmüştür. O_2 seviyeleri % 8,55 in altına düştüğünde yara iyileşmesinde istatistiksel olarak önemli gecikme görülmüştür (72).

Homano ve arkadaşları uzun süreli yumuşak kontakt lenslerin tavşan korneasında epitel mitozunu % 94,3 oranında suprese edebileceğini göstermişlerdir. Lens ile epitel metabolizmasında oluşan değişikliğin, normal hücre bölünmesi için gereken enerjideki azalmaya bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (73).

KOLLAJEN SHIELDLER

Kornea ve eksternal hastalıkların tedavisi için en son yenilik olan kollajen bandaj lensler ilk kez Fyodorov tarafından 1980'lerde tanıtılmıştır.

Kollajen konnektif dokunun önemli bir elemanıdır ve total vücut proteininin 1/3-1/4'ünü oluşturur (3).

Çeşitli kollajen tipleri amino asit sırasındaki değişikliklerle ayırt edilebilir. Tip I, III ve IV kollajenler biocompatible olduklarından, biomedikal kullanım için tercih edilirler (74).

Kollajen liflerin temel yapı taşı tropokollajen molekülüdür. Bu, polipeptid α zincirlerinin oluşturduğu üçlü helix bir moleküldür. Bir tropokollajen molekülü içindeki α zincirleri, aldol kondansasyonu ile oluşmuş kovalent bağlarla amino son uçlarına birleşirler (3). Tropokollajen molekülleri, kollajen fibrilleri oluşturmak için 1/4 oranında düzensiz konfigürasyonda dizilirler. Kollajenler matür hale gelirlerken, çapraz bağları azalır. Böylece daha stabil hale gelir. Kollajen yüksek gerilme direnci ve az esneme özelliğine sahiptir. Kollajenin stabilliği ve direnci çapraz bağların sayısına bağlıdır. Denatüre olduğu zaman tropokollajen molekülü üç serbest polipeptide ayrılır (3, 74).

KOLLAJENİN BİOMEDİKAL KULLANIMI

İyi bir biomateryal, yerine geçtiği dokunun şekline, yapısına ve fiziksel özelliklerine benzemeli, fonksiyonel gereksinimlerini karşılamalı ve ayrıca mümkün olduğu kadar az doku reaksiyonu oluşturmalıdır. Bu özelliklere oldukça uygun olan kollajen, bir biomateryal olarak yaygın olarak kullanıma girmiştir.

Tıp alanında kollajen en yaygın olarak rezorbe olan sütür materyallerinin yapımında kullanılır. Yanıklar, deri ülserleri ve ağız cerrahisinde yaranın örtülmesinde veya hemostatik ajan olarak faydalanılmaktadır. Diğer kullanım alanları damar greftleri, kalp kapak protezleri, periferik sinir onarımında kollajen tüpler, mesane duvarı onarımında kollajen membranlar, rüptüre timpanik membranların onarımı ve kemik iyileşmesidir. Dializde selektif bir biomembran, plastik cerrahide enjektabl kollajen olarak kullanılmaktadır (3, 74).

KOLLAJENİN GÖZDE KULLANIMI

Kollajen gözde ilk kez, gözyaşı kanaliküllerini tıkamak için çözünür jelatin çubuklar şeklinde kullanılmıştır. Kalıcı veya birkaç haftada çözünen kollajen kanalikül tıkayıcıları piyasada mevcuttur ve kuru göz sendromlarında kullanılmaktadır (3, 75).

Kornea yanıklarında ve eksternal göz bandajı olarak, ayrıca çeşitli kapak plastiği onarımlarında yararlanılmaktadır. Dekolman cerrahisinde skleral çöktürme araçları olarak kullanılmaktadır (3).

ÜRETİM SÜRECİ

Kollajen shieldler ilk kez ABD'de Bausch and Lomb firması tarafından üretilmiştir. Bu, Bio-Cor korneal kollajen shieldler, primer olarak tip I, bir miktar da tip III kollajen içeren domuz sklerasından üretilmiştir. İnsan sklera kollajenine benzer bileşimde olduğu için, immünolojik ve allerjik reaksiyon olasılığı azdır.

Domuz gözleri enüklüe edildikten sonra, sadece skleral doku bırakılacak şekilde diğer dokular çıkarılır. Yağlar alkali solüsyon ile çıkarılır ve asit solüsyonu ile nötralize edilir. Sonra sklera, organik asit solüsyonunda eritilip, homojenize edilir. Santrifüj ve filtrasyondan sonra dializ ile düşük molekül ağırlıklı artıklar ve asitler temizlenir. Homojenize hale gelmiş bu jel kalıba dökülüp, kurumaya bırakılır (3).

Piyasada hazır bulunan kollajen shieldler kontakt lens şeklinde ve dehidrate durumdadırlar. Uygulamadan önce rehidrate edilirler (76). Korneanın şekline uyum sağladıklarından dolayı değişik çaplarda yapılmaları gerekli değildir.

Göze yerleştirildiklerinde aköz ve gözyaşı sekresyonuyla enzimatik degradasyona bağlı erirler (76, 77).

Belli bir zaman süresinde korneada erimeleri planlanmıştır. Bu nedenle, üretim sırasında ultraviyole ışık ile kollajenin çapraz bağlarında değişiklikler yapıp, biodegradasyon hızı değişik lensler üretilmiştir. Piyasada 12, 24 ve 72 saatte eriyebilen Bio-Cor kollajen shieldler mevcuttur.

Bio-Cor kollajen shieldler 14,5 mm büyüklük, 9 mm iç çap ve yaklaşık % 65,7 su içeriğine sahip olup, santralde 0,15-0,19 mm kalınlıktadırlar.

Son zamanlarda Chiron Ophthalmic firması tarafından öküz derması kollajeninden, Kollajen Shield ve Medilens adı verilen iki çeşit kollajen shield üretilmeye başlanmıştır. Gözde 24 saatte erirler. Kollajen Shield; 14 mm büyüklük, 9,1 mm iç çap ve % 80 su içeriğine sahiptir. Medilens; 16 mm büyüklük, 8,8 mm iç çap ve % 83 su içeriğine sahiptir (3, 76).

Kollajen shieldler primer olarak:

- . Ön segment cerrahisinden sonra ve epitel yaralanmalarında,

- . ilaç salınım araçları olarak kullanılırlar.

1. Kollajen Shieldlerin Yara İyileşmesinde Etkileri

Kollajen shield mekanik olarak göz kapaklarının aktivitesinden kornea epitelini korur. Ayrıca erime sürecinde oluşan kollajen kalıntıların sağladığı yağlayıcı etkisi de vardır. Göz yaşıyla temas ettiğinde hidrolizis, proteolitik enzim faaliyeti ve kapak hareketi beraberinde ince bir kollajenöz film oluşturlar (74, 76, 77).

Post operatif dönemde, düzensiz yüzeylere yumuşak bandaj lenslerin uygulanması zor olabilmektedir. Kollajen shieldlerin daha yapışkan olmaları, hidrasyonla artan esneklikleri ve korneanın şeklini almalarından dolayı böyle uygulama güçlükleri ortadan kalkmıştır (3).

72 saatlik kollajen shieldler korneayı korumada tekrarlayıcı kaynatmalara göre daha kullanışlıdır (76, 77). Bununla birlikte gözde yalnızca birkaç gün kalabildiklerinden ve sık sık değiştirilmeleri gerektiğinden, kronik oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde uygun değildirler (76). Kronik hastalıklarda lensin erimesi ile koruyucu etkinin ortadan kalktığı düşünülmekte, yumuşak bandaj lenslerin kullanımı önerilmektedir (76, 78).

Kollajen shieldlerin genel etkileri koruyucu ve yağlayıcı özelliklerine bağlıdır. Bunlardan farklı olarak yapısındaki kollajenin epitel iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri vardır (3, 74, 76, 77).

Kollajen shieldlerin yara kenarındaki hücrelerin daha hızlı farklılaşmasını sağladığı ve çok daha hızlı hücre göçü için yol gösterici bir yapı işlevi gördüğü, böylece de reepitelizasyonun hızlandığı sonucuna varılmıştır (3, 74, 79).

Kornea yaralanmalarından sonra, inflamatuvar hücrelerin yara yerine gelmesiyle, bunların sitoplazmalarında bulunan kollejenaz ve hidrolazların açığa çıkması, kornea stromasındaki ECM'nin degradasyonuna ve kornea ülserlerine sebep olabilir (80). Kollajen shield kullanıldığında PMNL'ler, shieldin iç yüzeyinde birikmekte ve açığa çıkan kollejenazın shieldi eritmesiyle kornea kollajen degradasyonu önlenmektedir. Çok inflame gözlerde kollajen shieldlerin daha çabuk eridiği gösterilmiştir. Böylece, enfeksiyöz,

immünolojik, travmatik veya kimyasal etkilerle oluşan kornea ülserleri ve erime sendromlarında, kollejenazların stromayı destrükte edici etkisini önlemek için kollajen shieldlerin kullanılabileceği ileri sürülmektedir (81, 82).

Epitel iyileşmesinde kollajen shieldlerin etkisini araştırmak için çeşitli hayvan çalışmaları yapılmıştır. Fyodorov, radyal keratotomi yapılmış tavşan gözlerine kollajen shieldler uygulandığında kornea biçimlenmesinin daha düzenli olduğunu, yara kapanmasının hızlanıp, kornea ödemi ve inflamatuvar hücre reaksiyonunun azaldığını ve fibroblastik aktivitenin arttığını göstermiştir (3). Bundan başka yapılan bazı hayvan çalışmalarında, deneysel oluşturulmuş epitel abrazyonu, yüzeysel keratektomi yaraları, alkali yanıkları ve radyal keratotomiden sonra kornea epitelizasyonu incelenmiş, kollajen shieldlerin epitel iyileşmesini hızlandırdığı, inflamasyonu ve stromal ödemi azalttığı saptanmıştır (79, 80, 83-85).

Ayrıca insanlarda yapılan yara iyileşme çalışmalarında radyal keratotomi, penetran keratoplasti, katarakt cerrahisi, epikeratoplastiden sonra ve keratopatili gözlerde yara iyileşmesi incelenmiş, epitelizasyonu hızlandırıcı etkisinin olduğu tesbit edilmiştir (74, 86, 87).

Groden ve arkadaşları ise penetran keratoplastiden sonra kalıcı epitel defektinde kollajen shieldlerin etkisiz olduğunu bildirmiştir (78).

Kollajen shieldler ayrıca glokom cerrahisinden sonra filtrasyon blebi kaçağının iyileşmesinde de kullanılırlar (88).

Kollajen shieldler yaklaşık % 63 su içeriğine sahip yumuşak bandaj lenslerle aynı O₂ geçirgenliğine sahiptirler.

Ama kollajen shieldlerin O_2 geçirgenliği (Dk) lens erirken artmaktadır (89).

Neovaskülarizasyon ve enfeksiyon riski yoktur (3, 74). Yapılan in vitro bir çalışmada yaygın oküler patojenlerin bulunduğu kùltür ortamına kollajen shieldler konularak 24 saat inkübe edilmiş, kollajen shieldlere çok az miktarda patojenin tutunduğu saptanmıştır (3).

2. İlaç Rezervuarı Olarak Kollajen Shieldler

Kollajen shieldlerin en önemli avantajı, kullanım kolaylığından dolayı hem hasta hem doktor tarafından tercih edilen, ilaçların uzun süre yeterli kornea konsantrasyonunu sağlayan araçlar olarak kullanılmalarıdır (3, 76, 77, 90). Sık topikal uygulama, subkonjonktival veya subtenon enjeksiyonlara göre çeşitli üstünlükleri vardır. Topikal damlaların sık uygulanması hem kornea hem de ön kamarada yüksek ilaç konsantrasyonu sağlamakla birlikte hem doktor hem hasta için zahmetlidir. Subkonjonktival ve subtenon enjeksiyonlar ise çok ağrılıdır ve penetran yaralanma riski vardır (3, 76).

Kollajen shieldlerden ilaç salınması, ilacın kollajen shield tarafından absorbsiyonuna ve daha sonra da salınmasına bağlıdır. Bir shield suda eriyen ilaç içeren solüsyonda rehidrate edildiği zaman, ilaç kollajen matrikste tutulur. Ayrıca bazı ilaçlar kollajene reverzibl bağlanabilir (91, 92). İlaç, shield gözde erirken salınır. Suda eriyen ilaçlarla rehidrate edilen kollajen shieldler, sık topikal tedavi ile karşılaştırılabilen kornea ve hümör aköz seviyeleri oluşturmuştur (92, 93). Kollajen shieldler siklosporin gibi suda erimeyen ilaçların salınımı içinde kullanılabilir. Siklosporin, üretim sırasında shieldin yapısına birleştirilmektedir (94, 95).

Kollajen shieldler gentamisin, vankomisin, tobramisin, deksametazon, prednisolon, amfoterisin B, siklosporin ve heparinin salınımı için kullanılabilir. Tüm bu çalışmalarda kollajen shieldlerle ilaç salınımının sık topikal tedavi veya subkonjonktival enjeksiyonla karşılaştırılabilir veya üstün olduğu bulunmuştur (3, 76, 91, 93-99).

Hastalıkların hayvan modelleri oluşturularak, kollajen shieldlerin tedavideki etkileri araştırılmıştır. Tavşanlarda pseudomonas aeruginosa ile oluşturulan keratit modellerinde tobramisin ile doyurulmuş kollajen shieldler tobramisin'li göz damlalarıyla karşılaştırılmıştır. İki çalışmada antimikrobiale etki karşılaştırılabilir (98, 100), başka bir çalışmada ise üstün olarak (99) bulunmuştur. Diğer bir araştırmada ise tobramisin ile doyurulmuş kollajen shield ile sık topikal tobramisin'in etkisi aynı düzeylerde bulunmuş, kollajen shield yerindeyken üzerine 4-6-8 saatlik aralarla tobramisin damlatıldığı zaman ise ilk ikisine göre çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (101).

Siklosporin salan kollajen shieldler, yüksek riskli keratoplasti modelinde korneal greft atılımını tedavide veya önlemede, siklosporinli göz damlalarına göre üstün bulunmuştur (94, 95).

Kollajen shieldler ilaç kombinasyonlarının salınımı için kullanılabilir. Kornea ülserlerinin tedavisinde geniş spektrumlu sağlamak için genellikle iki antibiyotik kullanılır. Kollajen shieldlere gentamisin + vankomisin beraberce emdirilerek, her bir ilacın ayrı ayrı salınımıyla karşılaştırılmış ve her ikisinin beraber salınımının azalmadığı görülmüştür (92).

Gentamisin ve sefazol kombine edilmek istendiğinde ise presipitasyon oluşmuş ve kollajen shield tarafından emilmeleri olanaksız hale gelmiştir (92).

Farmakolojik olarak geçimli ilaçların kollajen shieldlere tutunabileceği ileri sürülmektedir (76). Ancak ikiden fazla yüksek dozda ilaç kollajen shieldde emdirildiğinde kornea üzerine toksik etki ortaya çıkabilmektedir (102).

Son çalışmalarda kollajen shieldlerin arka segment patolojilerindeki etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Şiddetli intraoküler enfeksiyon, travma, prelüferatif vitreoretinopati ve proliferatif diabetik retinopatide vitrektomiden sonra oluşan intraoküler fibrin cevabı, sık karşılaşılan bir komplikasyondur (3). Tavşanlarda, heparin emdirilmiş kollajen shieldlerle, subkonjonktival enjeksiyona göre çok yüksek hümrör aköz antikoagülan seviyeleri elde edilmiştir. Böyle yüksek riskli gözlerde, post operatif fibrin oluşumunu önlemede kullanılabileceği ileri sürülmektedir (96).

Doku plazmin aktivatörü (TPA) ile doyurulmuş kollajen shieldler, deneysel olarak ön kamarada oluşturulan pıhtının, kornea ödemi ve hemoraji olmadan erimesini sağlamıştır (3).

5-FU ile doyurulmuş ve konjonktiva altına implante edilmiş kollajen shieldlerin, trabekülektomiden sonra fibroblastik proliferasyona etkisi de araştırılmaktadır (3, 103).

Kuru gözlerin tedavisinde kollajen shield veya kollajen mini disklerin kullanılmasıyla gözyaşı ihtiyacı azalmakta ve semptomlarda önemli düzeltilmeler olmaktadır (3).

Kollajen shieldler ve mini diskler yara iyileşme araştırmaları ve kornea epitel rejenerasyonunda çeşitli büyüme faktörlerinin uygulanmasında da kullanılmaktadır (104).

Bunlarla birlikte kollajen shieldlerin kullanımında bazı zorluklar vardır. Frajil olduklarından uygulanması yumuşak bandaj lenslere göre daha zordur ve başlangıç santralizasyonu problem olabilmektedir (3, 105).



GEREÇ VE YÖNTEM

Kornea yara iyileşmesi üzerine kollajen shield ve terapötik lensin etkisini araştırmak amacıyla iatrojenik olarak kornea yaraları oluşturulan 2-3 kg ağırlıklarda 15 albino tavşan bu çalışma kapsamına alınmıştır. 15 tavşanın 30 gözü üç gruba ayrılarak, 1. gruptaki 5 tavşanın bir gözüne kollajen shield diğer gözüne terapötik lens uygulanmış, 2. gruptaki 5 tavşanın bir gözüne kollajen shield takılmış diğer gözü kontrol grubu olarak alınmış, 3. gruptaki 5 tavşanın ise bir gözüne terapötik lens takılmış ikinci gözü kontrol grubu olarak alınmıştır.

Kollajen shield olarak 10 dakika serum fizyolojik solüsyonunda hidrate edilmiş 72 saatlik Domilens Corneal Shield, terapötik lens olarak da % 38,6 su içeriğine sahip BL-U₃ yumuşak terapötik lens takılmış, kontrol gözlere ise hiçbir tedavi uygulanmamıştır.

Her bir tavşana Ketalar amp.^R (ketamin HCL 30 mg/kg) ve Rompun flakon^R (Xylazine 5 mg/kg) karışımı kas içine verilerek anestezi sağlanmıştır. Korneaları uyuşturmak için birer damla Benoxinat^R (oksibupracain) damlattıktan sonra 6 mm.lik trephine kullanarak kornea santrali işaretlenmiştir. Flöresein ile boyandıktan sonra, trephine işaretinin içindeki 6 mm. çapında dairesel alandaki epitel ve bazal membran, trephine işaretinin dışına çıkmamaya çalışılarak steril cerrahi bıçak ile mekanik olarak kaldırılmıştır. Defekt alanları tekrar flöresein ile boyanarak işaretli alanın tümünün çıkarıldığı kontrol edilmiştir.

Biomikroskopide, tavşanın kafasını yerleştirmemizi ve aynı uzaklıktan fotoğraflarını çekmemizi sağlayan bir düzenek

oluşturularak ve Kodak 100 ASA renkli film kullanarak tavşanların her iki gözünün 0. saatteki fotoğrafları flöreseinle boyanarak çekilmiş, kollajen shield ve terapötik lensler önceden numaralanan gözlere takılmıştır.

6. ve 24. saatlerde tavşanlara tekrar anestezi uygulanarak, çıkarılan lensler kontaminasyonu önlemek amacıyla gentamisin göz damlalarının bulunduğu steril kaplara konmuştur. Fluoresseinle boyandıktan sonra tüm gözlerin fotoğrafları çekilerek lensler tekrar aynı gözlere takılmış, 48. saatte lensler çıkarıldıktan sonra yara alanları biomikroskopide muayene edilip fotoğrafları çekilmiş (Resim 1, 2, 3) ve hayvanların kulak veninden Pentothal amp^R (sodyum tiyopental) verilerek öldürülmüştür. Enükleasyon yapıp, materyal % 10 tamponlanmış formalinde fikse edilmiştir. Rutin doku takibi yapıldıktan sonra parafin bloklar hazırlanmış, lezyonun merkezinden geçecek şekilde elde edilen kesitler hematoksilen eosin yöntemiyle boyanarak, Onkoloji Enstitüsü Patoloji laboratuvarında ışık mikroskobu ile incelenmiştir.

Resimlerde saptanan yara alanlarının boyutları, planimetri kullanılarak (Resim 4) ölçülmüş ve resim üzerinde ölçülen değerlerin gerçek değerini minimal hata ile saptayabilmek için tavşanların başının yerleştirildiği düzeneğe bir cetvel konularak fotoğrafı çekilmiştir. Planimetri ile ölçülen değer, fotoğrafı çekilen cetvel kullanılarak yara alanının gerçek boyutları hesaplanmıştır. Zaman sürecinde yarada meydana gelen küçülmeyi doğru saptamak amacıyla, ilk erezyonun oluşturulduğu 6 mm trephine çapı yara alanına çevrilmiş, $A=\pi r^2$ (A =alan) eşitliğinden 6 mm.lik trephine'in oluşturacağı yara alanı 28,26 mm² bulunmuştur.

Çalışma kapsamına alınan gözler, istatistiksel olarak değerlendirilmek amacıyla, 1. ve 2. gruplardaki kollajen shield takılan 10 göz 1. subgrup, 1. ve 3. gruptaki tavşanlarda

terapötik lens takılan 10 göz 2. subgrup ve hiçbir tedavi uygulanmayan 2. ve 3. gruplardaki diğer 10 göz 3. subgrup (kontrol grubu) olarak sınıflanmış ve istatistiksel hesaplar bu subgruplara göre yapılarak birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Oluşturulan yaraların kapandığı miktarı daha doğru olarak değerlendirmek amacıyla (36, 79, 83), yara boyutları yarıçap olarak da hesaplanmış ve istatistiksel olarak hem yara alanı hem yara yarıçapının iyileşme oranı bulunmuştur.

Her bir hayvanın kornea yara alanındaki ve yara yarıçapındaki azalma, zamanın fonksiyonu olarak ayrı grafiklerde işaretlenmiş ve her bir grup için işlem tekrarlanmıştır. Grafiklerde lineer azalan doğrular elde edildiğinden, yara alanında ve yarıçapındaki azalma hızını tesbit etmek için lineer regresyon analizi uygulanmış ve $X=ax+b$ denklemi ile ifade edilen negatif bir korelasyon bulunmuştur (106).

Ayrıca her bir deney grubunun kendi içinde tedaviye cevabını tesbit etmek için tek yönlü varyans analizi uygulanmış, Scheffe procedur'una göre hangi saatlerde tedaviye cevabın iyi olduğu saptanmıştır.

Yara iyileşmesinde deney grupları arasında seçilen zamanlardaki fark, paired t-testi kullanılarak hesaplanmıştır (106).

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan bütün gözlerde 6 mm.lik ($28,26 \text{ mm}^2$) trephinele işaretlendikten sonra kazınarak elde edilen yara alanları $28,26-35 \text{ mm}^2$ olup, ortalama $30,44 \pm 1,70$ olarak bulundu. Bıçak bazen trephine işaretini geçmiş olduğundan yara büyüklüğünde değişiklikler vardı.

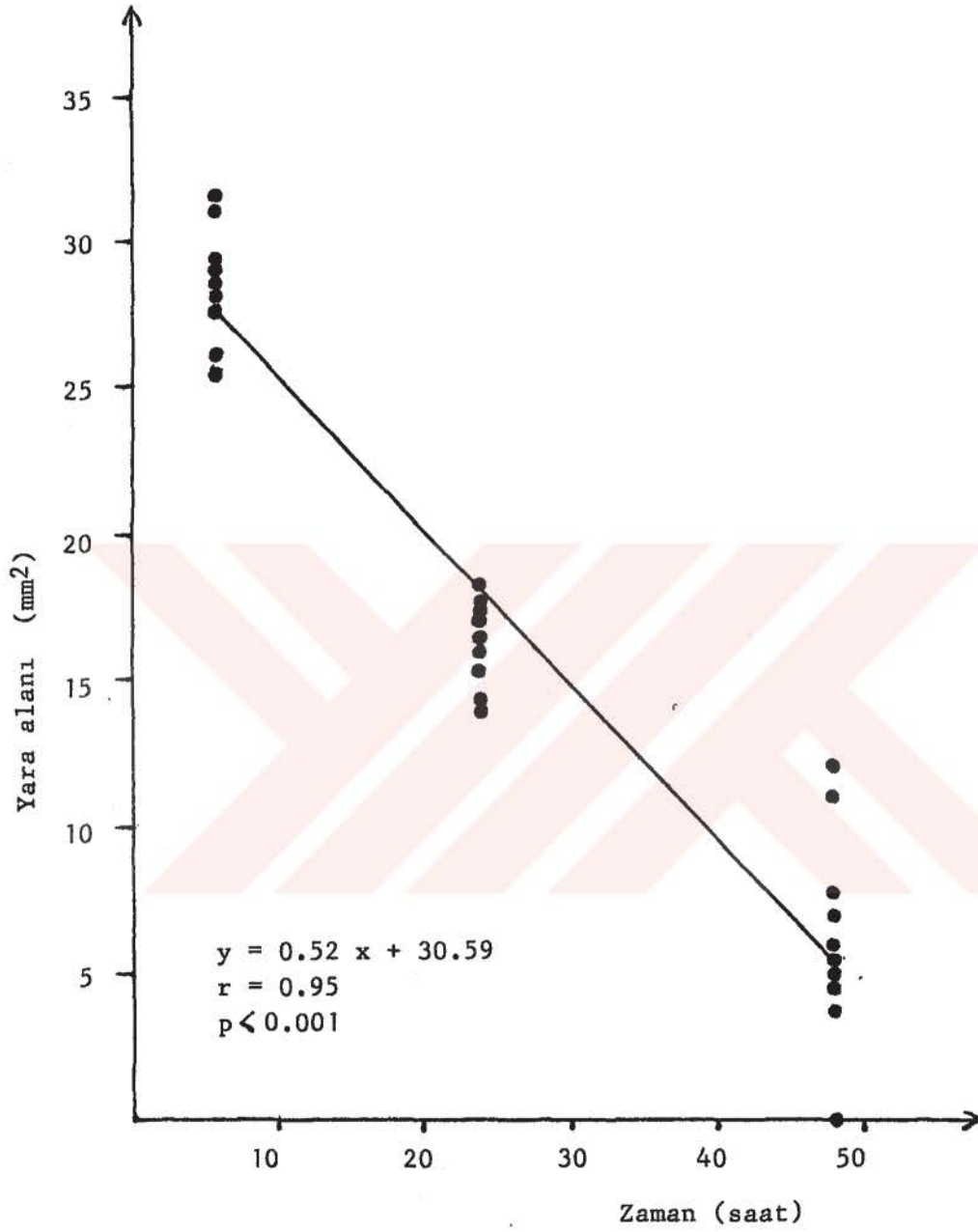
Kollajen shield kullanılan 1. subgruptaki 10 gözün yara alanlarının ortalaması 0. saatte $29,71 \pm 1,38$, 6. saatte $28,48 \pm 1,93$, 24. saatte $16,23 \pm 1,39$, 48. saatte $6,24 \pm 3,52$ olarak bulundu. Terapötik lens kullanılan 2. subgruptaki 10 gözün yara alanlarının ortalaması 0. saatte $29,94 \pm 1,18$, 6. saatte $29,13 \pm 1,19$, 24. saatte $16,12 \pm 2,47$, 48. saatte $6,13 \pm 2,02$ olarak tesbit edildi. Kontrol grubu olarak alınan 3. subgruptaki 10 gözün yara alanlarının ortalaması 0. saatte $31,69 \pm 1,86$, 6. saatte $30,64 \pm 1,99$, 24. saatte $21,02 \pm 2,43$, 48. saatte $12,51 \pm 2,32$ olarak hesaplandı (Tablo I).

Her bir subgruptaki hayvanların yara alanı değerleri zamanın fonksiyonu olarak işaretlendi. Yara alanının zaman ile lineer azaldığı görüldü. Lineer regresyon analizi uygulandığında zaman ile yara alanı arasında $y=ax+b$ denklemi ile belirlenen ileri derecede anlamlı, negatif bir korelasyon bulundu.

1. subgrup'ta kollajen shield uygulanan 10 gözde $y=-0,52x+30,59$ denklemi ile belirlenen ilişki, yüksek ve negatif bir ilişkidir ($r=-0,95$) ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0,001$) (Grafik 1).

n	I. SUBGRUP KOLLAJEN SHIELD Yara Alanı (mm ²)				II. SUBGRUP TERAPÖTİK LENS Yara Alanı (mm ²)				III. SUBGRUP KONTROL Yara Alanı (mm ²)			
	Zaman (saat)				Zaman (saat)				Zaman (saat)			
	0	6	24	48	0	6	24	48	0	6	24	48
1	29,20	25,30	16,52	3,73	29,00	28,50	17,47	2,29	32,05	31,10	19,50	15,00
2	28,80	27,96	17,14	5,90	30,16	29,18	18,52	6,88	35,00	33,32	25,14	16,28
3	27,90	27,62	13,92	4,44	30,00	30,00	18,82	6,76	32,13	30,16	22,83	14,06
4	29,00	28,63	14,37	7,75	30,50	29,30	13,40	6,48	31,56	30,89	23,86	10,82
5	28,80	25,90	17,36	7,00	28,30	28,28	16,34	6,33	28,26	27,90	20,88	12,75
6	28,86	28,75	15,30	0	30,61	29,30	17,87	4	30,16	29,37	21,20	11,26
7	31,17	31,00	16,00	5,07	29,14	27,43	12,02	4,77	32	31,73	20,26	13,48
8	31,00	29,20	16,00	5,35	31,46	29,76	12,96	9,65	33,44	32,76	17,47	9,50
9	32,35	31,45	18,11	12,18	31,73	31,62	17,85	6,54	32,24	31,96	21,14	12,82
10	30,04	29,00	17,64	11,00	28,52	27,96	16	7,58	30,08	27,25	17,95	9,14
Ort.	29,71±1,38	28,48±1,93	16,23±1,39	6,24±3,52	29,94±1,18	29,13±1,19	16,12±2,47	6,13±2,02	31,69±1,86	30,64±1,99	21,02±2,43	12,51±2,32

Tablo I: Seçilen Zamanlardaki Yara Alanı Verileri



Grafik 1. I.subgrupda zaman ile yara alanı arasındaki ilişki

2. subgrupta terapötik lens takılan 10 gözde $y=-0,54x+31,18$ denklemi ile belirlenen ilişki, yüksek ve negatif bir ilişkidir ($r=-0,96$) ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0,001$) (Grafik 2).

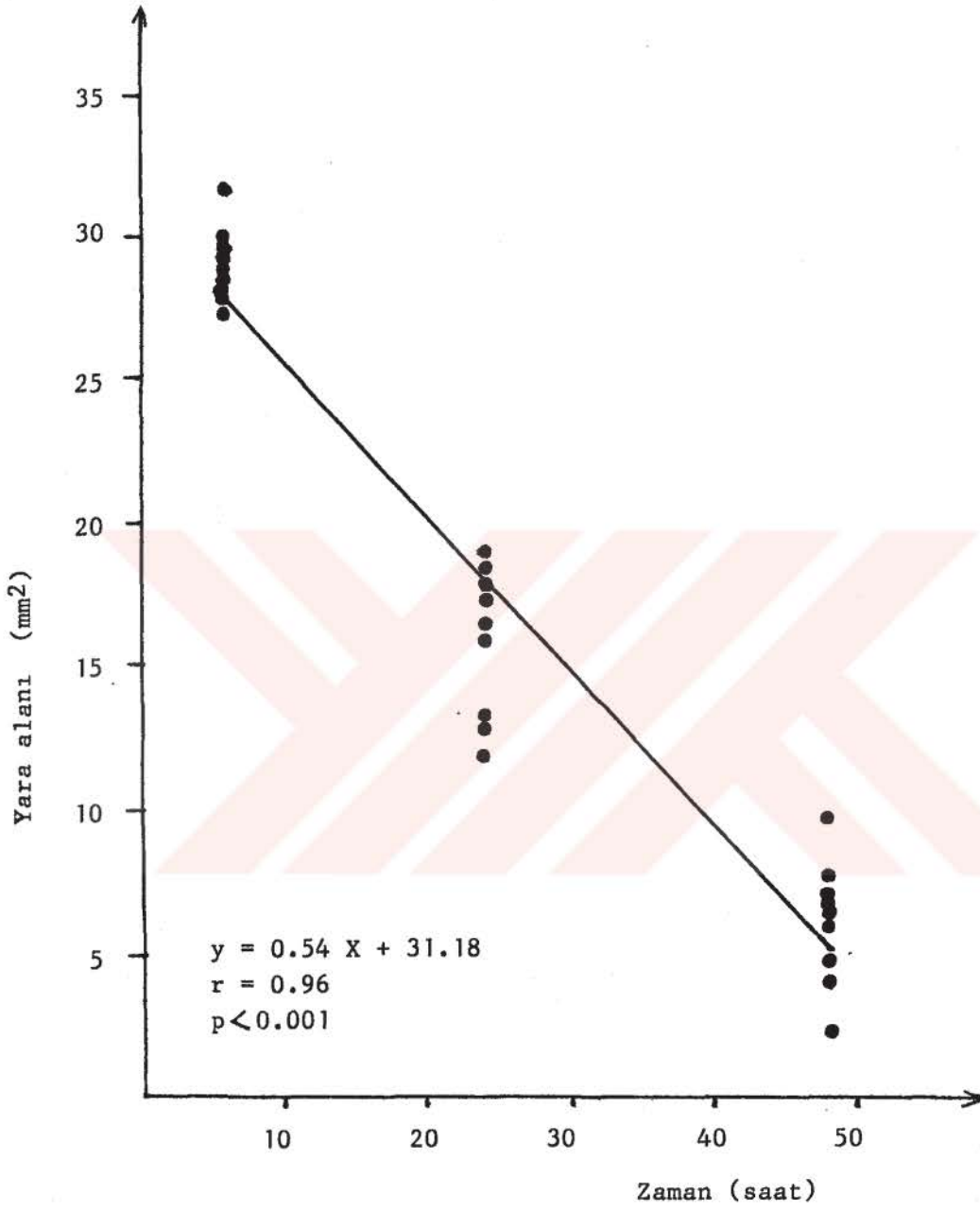
3. subgruptaki kontrol gözlerde $y=-0,42x+32,50$ denklemi ile belirlenen ilişki, yüksek ve negatif bir ilişkidir ($r=-0,95$) ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0,001$) (Grafik 3).

Üç subgrubun yara alanlarının, zaman sürecinde gösterdikleri negatif ilişki, karşılaştırmalı olarak (Grafik 4) de görülmektedir.

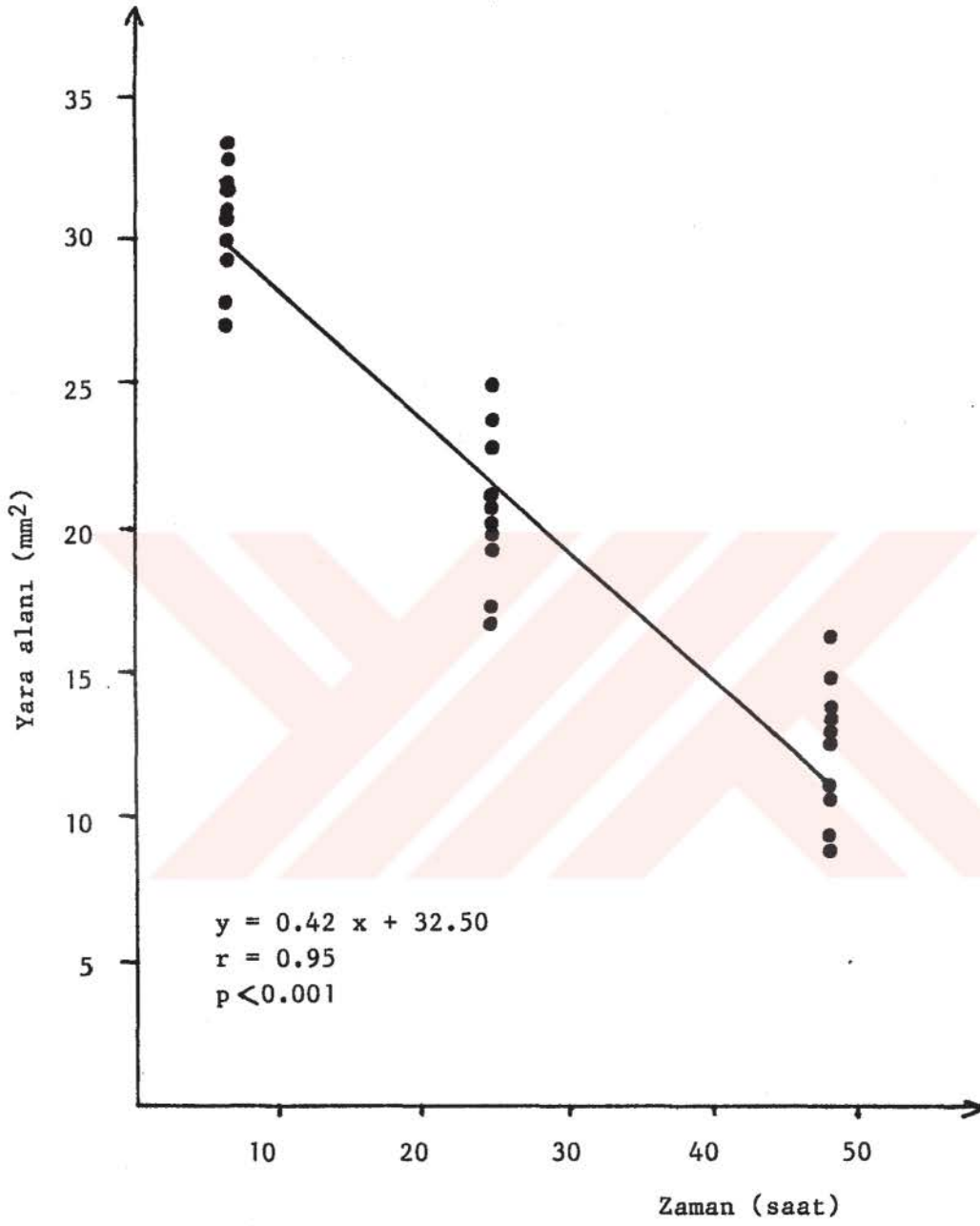
Regresyon denklemi kullanılarak yaraların kapanma hızı ve beklenen ortalama iyileşme süreleri hesaplandı. İyileşme hızı 1. subgruptaki kollajen shield kullanılan gözlerde $0,52 \text{ mm}^2/\text{saat}$, 2. subgruptaki terapötik lens takılan gözlerde $0,54 \text{ mm}^2/\text{saat}$, 3. subgruptaki kontrol gözlerde $0,42 \text{ mm}^2/\text{saat}$, beklenen iyileşme süreleri ise sırasıyla 58,82 saat, 57,74 saat ve 77,38 saat olarak bulundu (Tablo II).

	n	İyileşme Hızı (mm^2/saat)	Beklenen İyileşme Süresi (saat)
Kollajen shield	10	0,52	58,82
Terapötik lens	10	0,54	57,74
Kontrol	10	0,42	77,38

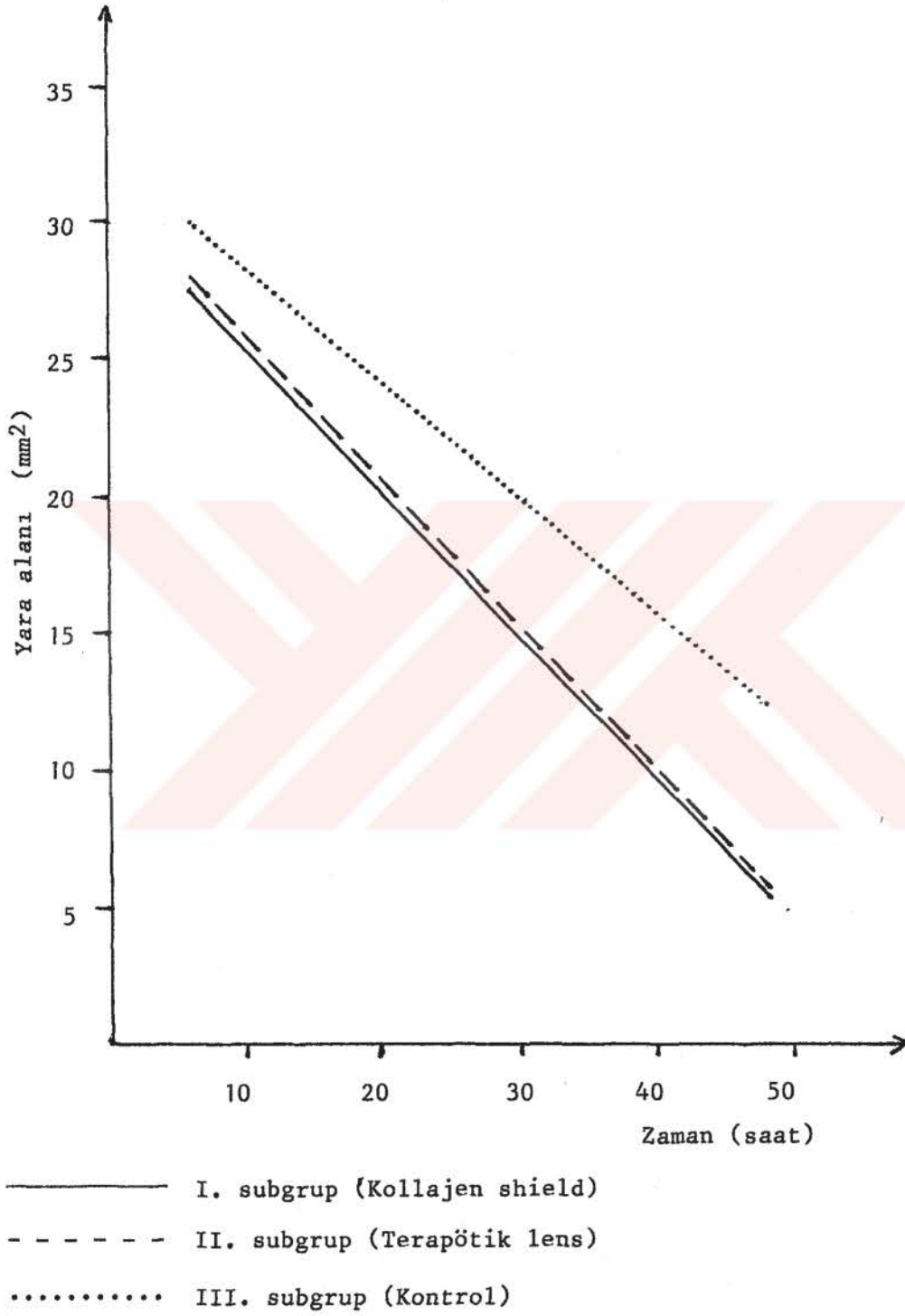
Tablo II: Yara alanlarının iyileşme hızları ve beklenen iyileşme süreleri



Grafik 2. II. subgrupta zaman ile yara alanı arasındaki ilişki



Grafik 3. III.subgrupta zaman ile yara alanı arasındaki ilişki



Grafik 4. Zaman ile yara alanı arasındaki ilişki

Yara kapanması ölçümleri değerlendirilirken, daha doğru sonuçlar vereceği gözönüne alınarak meydana getirilen yaranın yarıçap olarak hesapları yapıp, kollajen shield kullanılan 1. subgruptaki 10 gözün yara yarıçaplarının ortalaması 0. saatte $3,06 \pm 0,07$, 6. saatte $3,00 \pm 0,10$, 24. saatte $2,26 \pm 0,10$, 48. saatte $1,31 \pm 0,54$ olarak bulundu. Terapötik lens kullanılan 2. subgruptaki 10 gözün yara yarıçaplarının ortalaması 0. saatte $3,08 \pm 0,05$, 6. saatte $3,04 \pm 0,06$, 24. saatte $2,25 \pm 0,18$, 48. saatte $1,37 \pm 0,25$ olarak saptandı. Kontrol grubu olan 3. subgruptaki 10 gözün yara yarıçaplarının ortalaması 0. saatte $3,17 \pm 0,09$, 6. saatte $3,12 \pm 0,10$, 24. saatte $2,58 \pm 0,15$, 48. saatte $1,98 \pm 0,18$ olarak hesaplandı (Tablo III).

Her subgrup için lineer regresyon analizi uygulandığında $y=ax+b$ denklemi ile belirlenen ileri derecede anlamlı negatif bir korelasyon bulundu.

1. subgruptaki kollajen shield uygulanan 10 gözde $y=-0,04x+3,24$ denklemi ile belirlenen ilişki yüksek ve negatif bir ilişkidir ($r=-0,91$) ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0,001$) (Grafik 5).

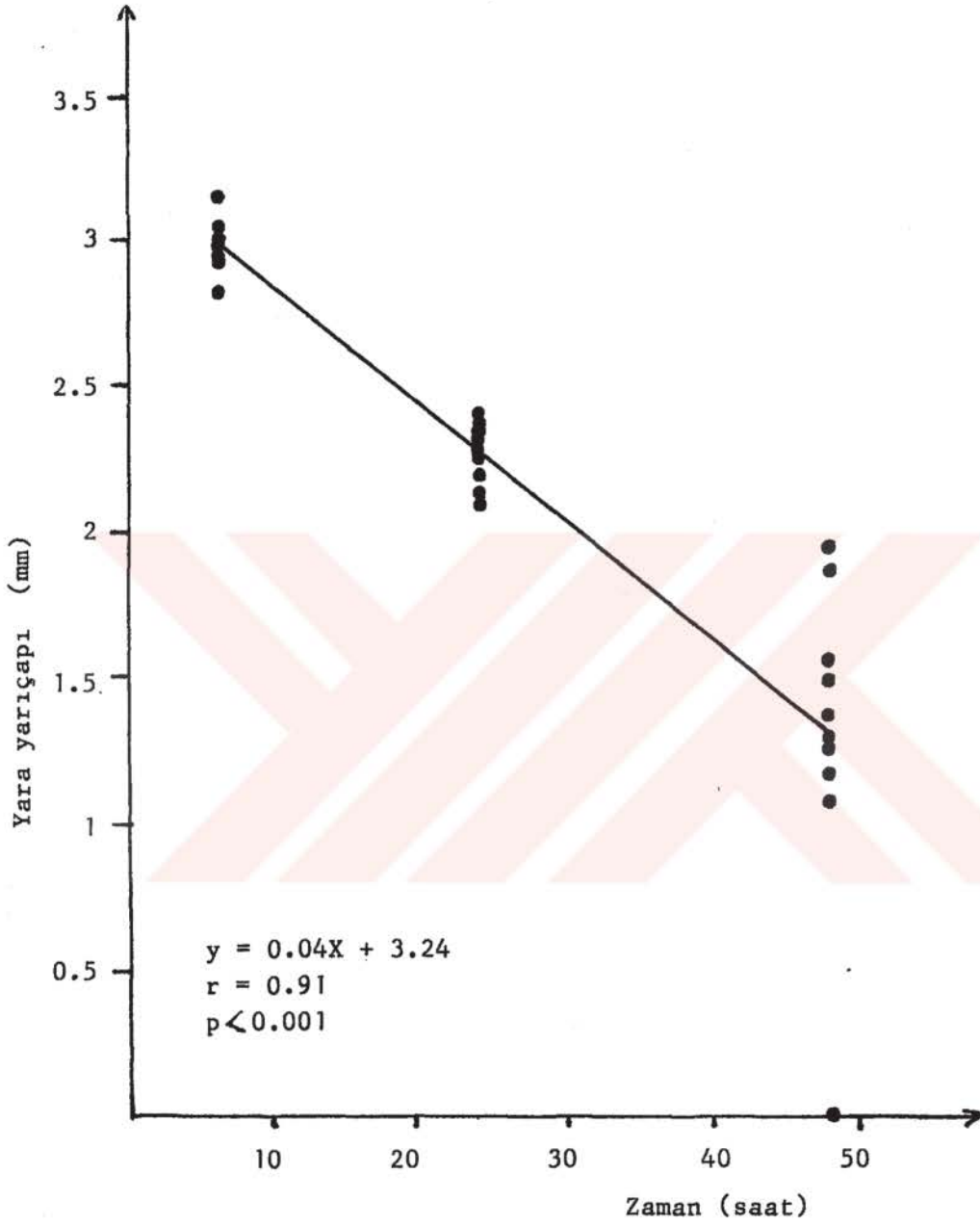
2. subgruptaki terapötik lens takılan 10 gözde $y=-0,039x+3,25$ denklemi ile belirlenen ilişki, yüksek ve negatif bir ilişkidir ($r=-0,96$) ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0,001$) (Grafik 6).

3. subgruptaki kontrol olarak alınan 10 gözde $y=-0,026x+3,26$ denklemi ile belirlenen ilişki, yüksek ve negatif bir ilişkidir ($r=-0,95$) ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0,001$) (Grafik 7).

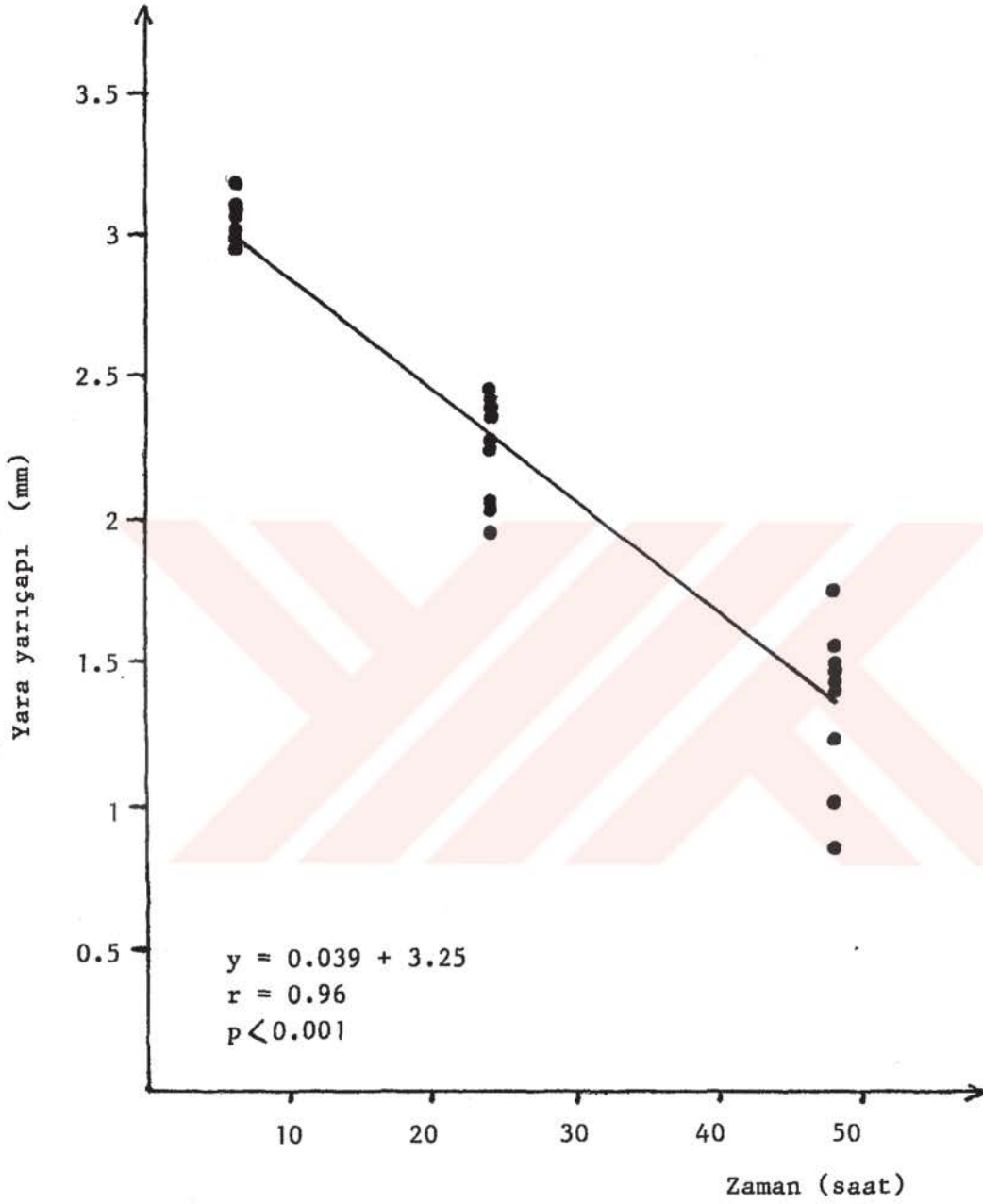
Üç subgrubun yara yarıçaplarının zaman ile gösterdikleri negatif ilişki, karşılaştırmalı olarak Grafik 8'de görülmektedir.

	I. SUBGRUP KOLLAJEN SHIELD Yarıçapı (mm)				II. SUBGRUP TERAPÖTİK LENS Yarıçapı (mm)				III. SUBGRUP KONTROL Yarıçapı (mm)			
	Zaman (saat)				Zaman (saat)				Zaman (saat)			
n	0	6	24	48	0	6	24	48	0	6	24	48
1	3,04	2,83	2,29	1,08	3,04	3,01	2,35	0,85	3,19	3,14	2,49	2,18
2	3,02	2,98	2,33	1,37	3,09	3,04	2,42	1,48	3,33	3,25	2,82	2,27
3	2,98	2,96	2,10	1,18	3,11	3,09	2,44	1,46	3,19	3,09	2,69	2,11
4	3,03	3,01	2,13	1,57	3,09	3,05	2,06	1,43	3,17	3,13	2,75	1,85
5	2,99	2,87	2,35	1,49	3,00	3,00	2,28	1,41	3,00	3,00	2,57	2,01
6	3,03	3,02	2,20	0	3,12	3,05	2,38	1,12	3,09	3,05	2,59	1,89
7	3,15	3,15	2,25	1,27	3,04	2,95	1,95	1,23	3,19	3,17	2,54	2,07
8	3,14	3,04	2,25	1,30	3,16	3,07	2,03	1,75	3,26	3,23	2,35	1,73
9	3,20	3,16	2,40	1,96	3,17	3,17	2,38	1,45	3,20	3,19	2,59	2,02
10	3,09	3,03	2,37	1,87	3,01	2,98	2,25	1,55	3,09	2,94	2,39	1,70
Ort.	3,06±0,07	3,00±0,10	2,26±0,10	1,31±0,54	3,08±0,05	3,04±0,06	2,25±0,18	1,37±0,25	3,17±0,09	3,12±0,10	2,58±0,15	1,98±0,18

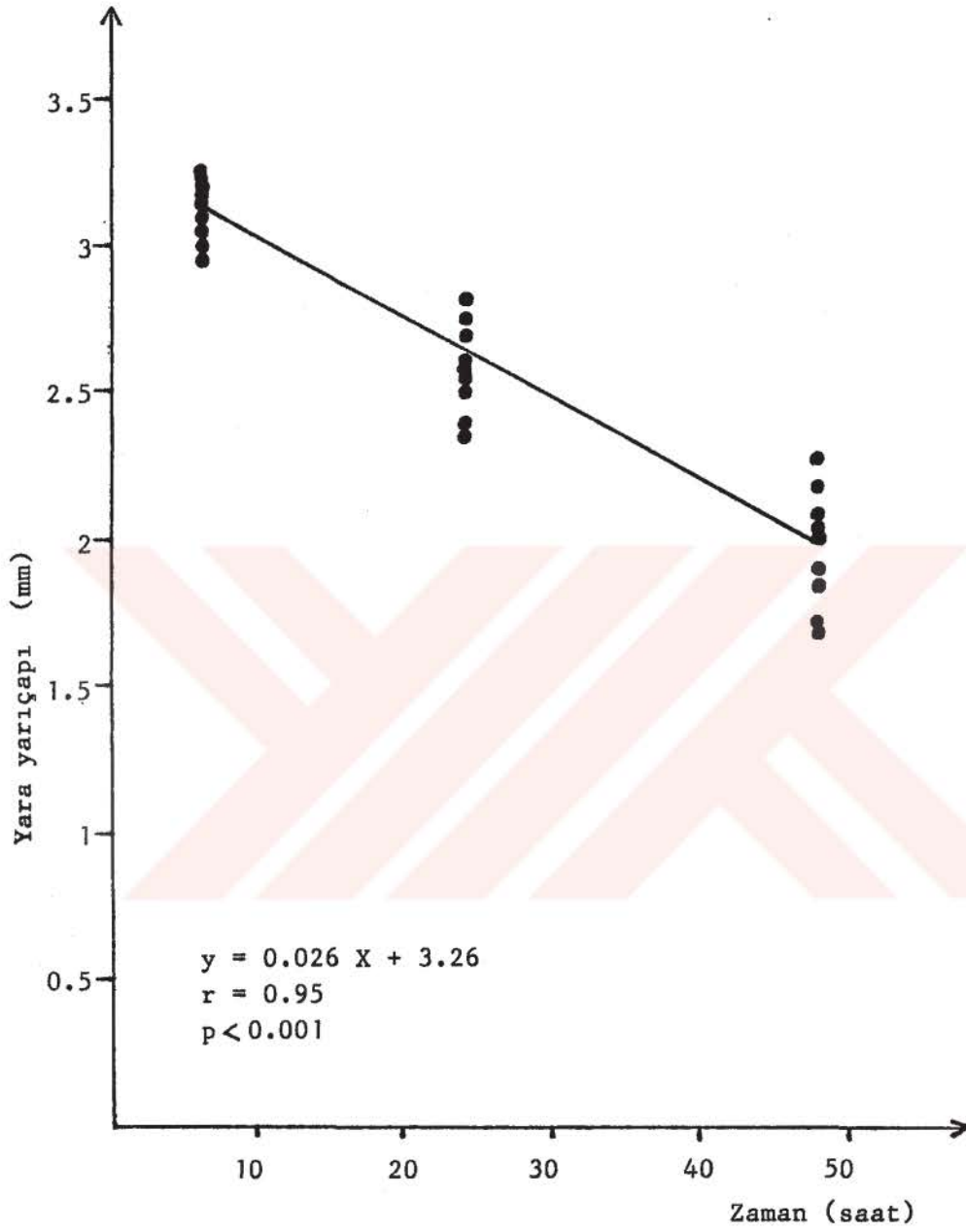
Tablo III: Seçilen Zamanlardaki Yara Yarıçapı Verileri



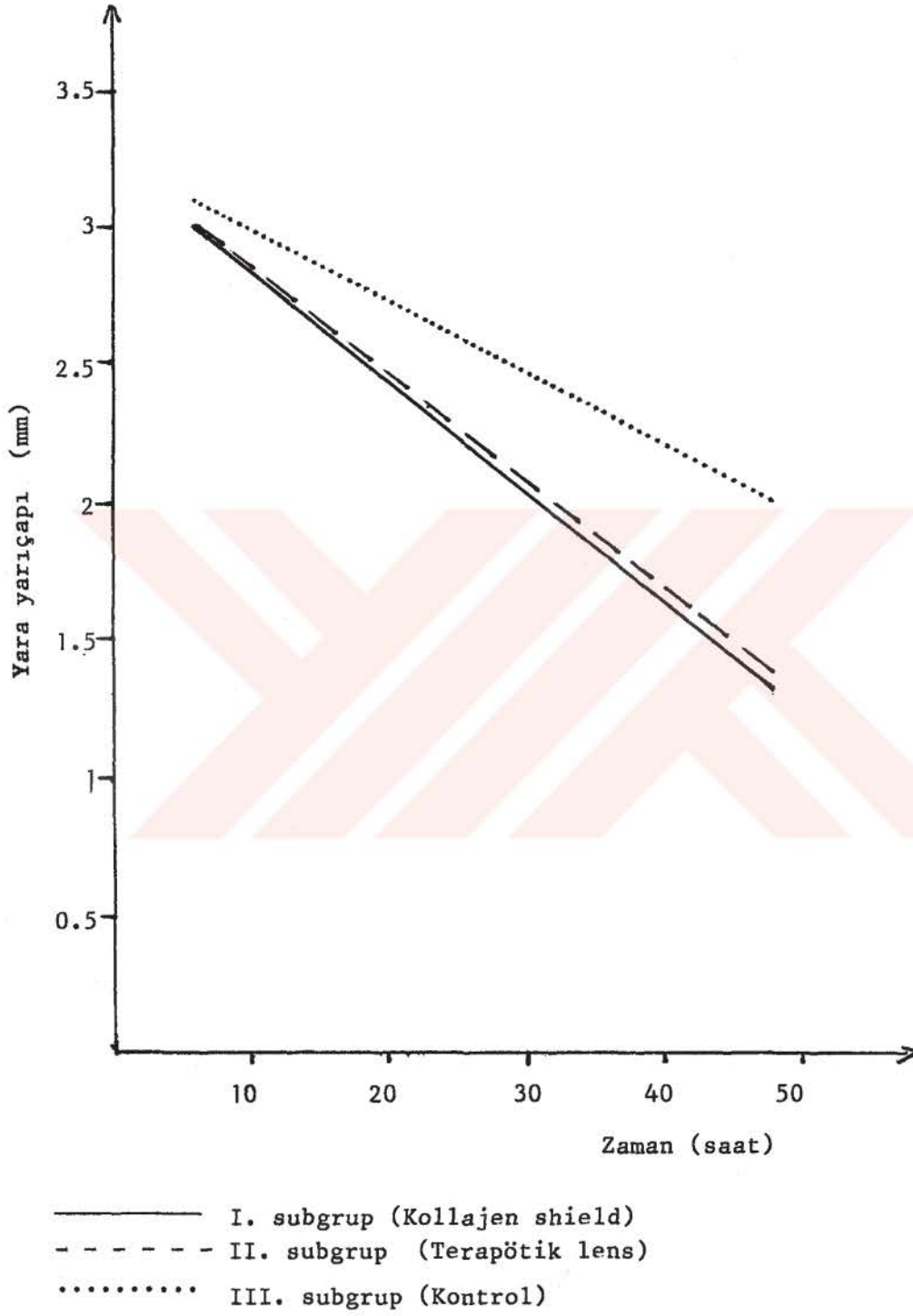
Grafik 5. I. subgrupta zaman ile yara yarıçapı arasındaki ilişki



Grafik 6. II. subgrupta zaman ile yara yarıçapı arasındaki ilişki



Grafik 7. III. subgrupta zaman ile yara yarıçapı arasındaki ilişki



Grafik 8. Zaman ile yara yarıçapı arasındaki ilişki

Regresyon denklemi kullanılarak yaraların kapanma hızı ve beklenen ortalama iyileşme süreleri hesaplandı. İyileşme hızı 1. subgruptaki kollajen shield kullanılan gözlerde 0,04 mm/saat, 2. subgruptaki terapötik lens uygulanan gözlerde 0,039 mm/saat, 3. subgruptaki kontrol gözlerde 0,026 mm/saat, beklenen iyileşme süreleri ise sırayla 81 saat, 83,3 saat ve 125,38 saat olarak bulundu (Tablo IV).

	n	İyileşme Hızı (mm /saat)	Beklenen İyileşme Süresi (saat)
Kollajen shield	10	0,04	81
Terapötik lens	10	0,039	83,3
Kontrol	10	0,026	125,38

Tablo IV: Yara Yarıçaplarının İyileşme Hızları ve Beklenen İyileşme Süreleri

3 sub grubun değerlendirilmesinde kollajen shield ve terapötik lens kullanımının kontrol grubuna göre yara iyileşmesini hızlandırdığı saptanmış olmasına rağmen, kollajen shield ve terapötik lens uygulanan iki subgrup arasında belirgin bir fark bulunmaması nedeniyle, hayvan faktörünü ortadan kaldırmak için, aynı tavşanın bir gözüne kollajen shield bir gözüne terapötik lens takılan 1. grubu teşkil eden 5 tavşanın iki gözünden elde edilen ölçümler tekrar değerlendirmeye alındı. Kollajen shield uygulanan 5 sağ gözün yara alanlarının ortalaması 0. saatte $28,74 \pm 0,50$, 6. saatte $27,08 \pm 1,42$, 24. saatte $15,86 \pm 1,61$, 48. saatte $5,76 \pm 1,69$, terapötik lens takılan 5 sol gözün yara alanlarının ortalaması 0. saatte $29,59 \pm 0,91$, 6. saatte $29,05 \pm 0,69$, 24. saatte $16,91 \pm 2,19$, 48. saatte $5,75 \pm 1,95$ olarak bulundu (Tablo V).

GRUP -1	KOLLAGEN SHIELD SAĞ GÖZ Yara Alanı (mm ²)				TERAPÖTİK LENS SOL GÖZ Yara Alanı (mm ²)			
	Yaralanmadan Sonraki Zaman (Saat)				Yaralanmadan Sonraki Zaman (Saat)			
No	0	6	24	48	0	6	24	48
1	29,20	25,30	16,52	3,73	29,00	28,50	17,47	2,29
2	28,80	27,96	17,14	5,90	30,00	30,00	18,82	6,76
3	27,90	27,62	13,92	4,44	30,00	30,00	18,82	6,76
4	29,00	28,63	14,37	7,75	30,50	29,30	13,40	6,48
5	28,80	25,90	17,36	7,00	28,30	28,28	16,34	6,33
Ort.	28,74±0,50	27,08±1,42	15,86±1,61	5,76±1,69	29,59±0,91	29,05±0,69	16,91±2,19	5,75±1,95

Tablo V : Seçilen Zamanlardaki Yara Alanı Verileri

Lineer regresyon analizi uygulandığında $y=ax+b$ denklemi ile ifade edilen ileri derecede anlamlı negatif bir ilişki saptandı.

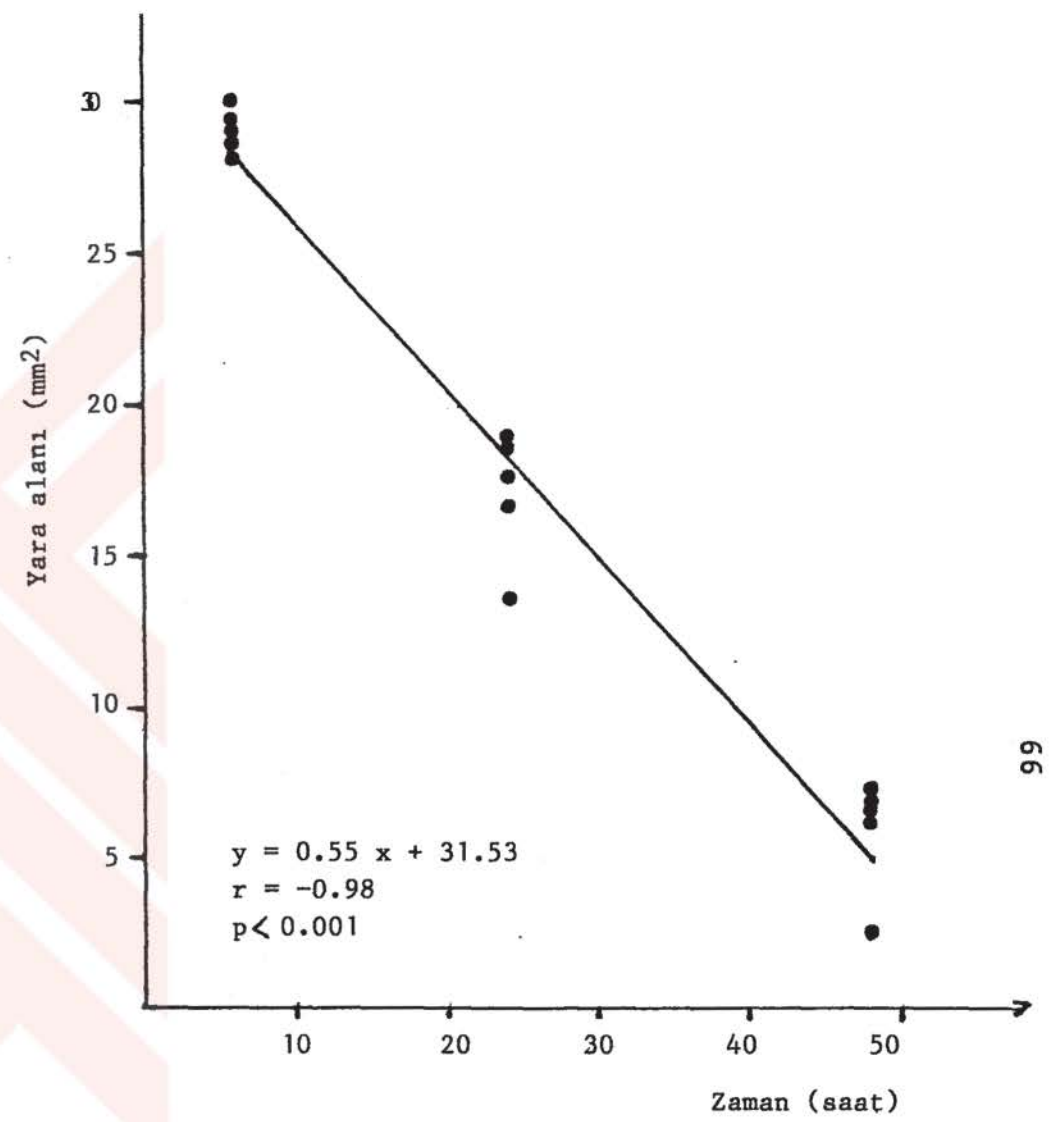
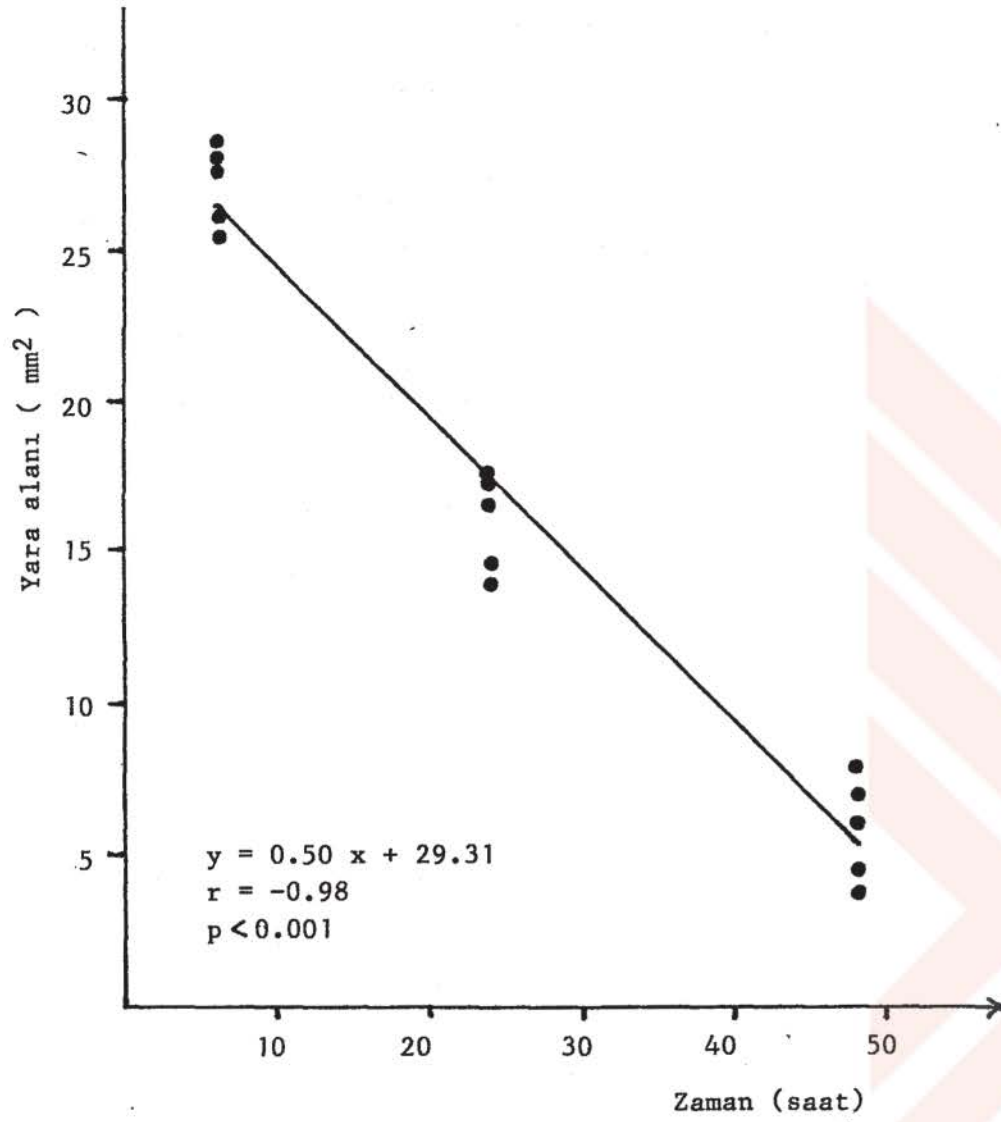
1. grupta kollajen shield uygulanan sağ gözlerde $y=-0,50x+29,31$ denklemi ile belirlenen ilişki yüksek ve negatif bir ilişkidir ($r=-0,98$) ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0,001$). Terapötik lens uygulanan sol gözlerde $y=-0,55x+31,53$ denklemi ile belirlenen ilişki yüksek ve negatif bir ilişkidir ($r=-0,98$) ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0,001$) (Grafik 9).

Regresyon denklemi kullanılarak yaraların kapanma hızı ve beklenen ortalama iyileşme süreleri hesaplandığında, iyileşme hızı kollajen shield kullanılan gözlerde $0,50 \text{ mm}^2/\text{saat}$, terapötik lens uygulanan gözlerde $0,55 \text{ mm}^2/\text{saat}$, beklenen iyileşme süreleri ise sırayla 58,62 saat ve 57,32 saat olarak bulundu (Tablo VI).

	n	İyileşme Hızı (mm^2/saat)	Beklenen İyileşme Süresi (saat)
Kollajen shield	5	0,50	58,62
Terapötik lens	5	0,55	57,32

Tablo VI: I. Grupta Yara Alanlarının İyileşme Hızları ve Beklenen İyileşme Süreleri

Yaraların iyileşmesi yarıçap olarak incelendiğinde, kollajen shield takılan 5 sağ gözün yara yarıçaplarının ortalaması 0. saatte $3,01\pm0,03$, 6. saatte $2,93\pm0,08$, 24. saatte $2,24\pm0,12$, 48. saatte $1,34\pm0,21$, terapötik lens uygulanan 5 sol gözün yara yarıçaplarının ortalaması 0. saatte $3,07\pm0,05$, 6. saatte $3,04\pm0,04$, 24. saatte $2,31\pm0,15$, 48. saatte $1,33\pm0,27$ olarak bulundu (Tablo VII).



Grafik 9. I.grupta zaman ile yara alanı arasındaki ilişki

GRUP -1	KOLLAGEN SHIELD SAĞ GÖZ Yara Yarıçapı (mm)				TERAPÖTİK LENS SOL GÖZ Yara Yarıçapı (mm)			
	Yaralanmadan Sonraki Zaman (Saat)				Yaralanmadan Sonraki Zaman (Saat)			
No	0	6	24	48	0	6	24	48
1	3,04	2,83	2,29	1,08	3,04	3,01	2,35	0,85
2	3,02	2,98	2,33	1,37	3,09	3,04	2,42	1,48
3	2,98	2,96	2,10	1,18	3,11	3,09	2,44	1,46
4	3,03	3,01	2,13	1,57	3,09	3,05	2,06	1,43
5	2,99	2,87	2,35	1,49	3,00	3,00	2,28	1,41
Ort.	3,01±0,03	2,93±0,08	2,24±0,12	1,34±0,21	3,07±0,05	3,04±0,04	2,31±0,15	1,33±0,27

Tablo VII: Seçilen Zamanlardaki Yara Yarıçapı Verileri

Lineer regresyon analizi uygulandığında $y=ax+b$ denklemi ile ifade edilebilen ileri derecede anlamlı negatif bir ilişki bulundu.

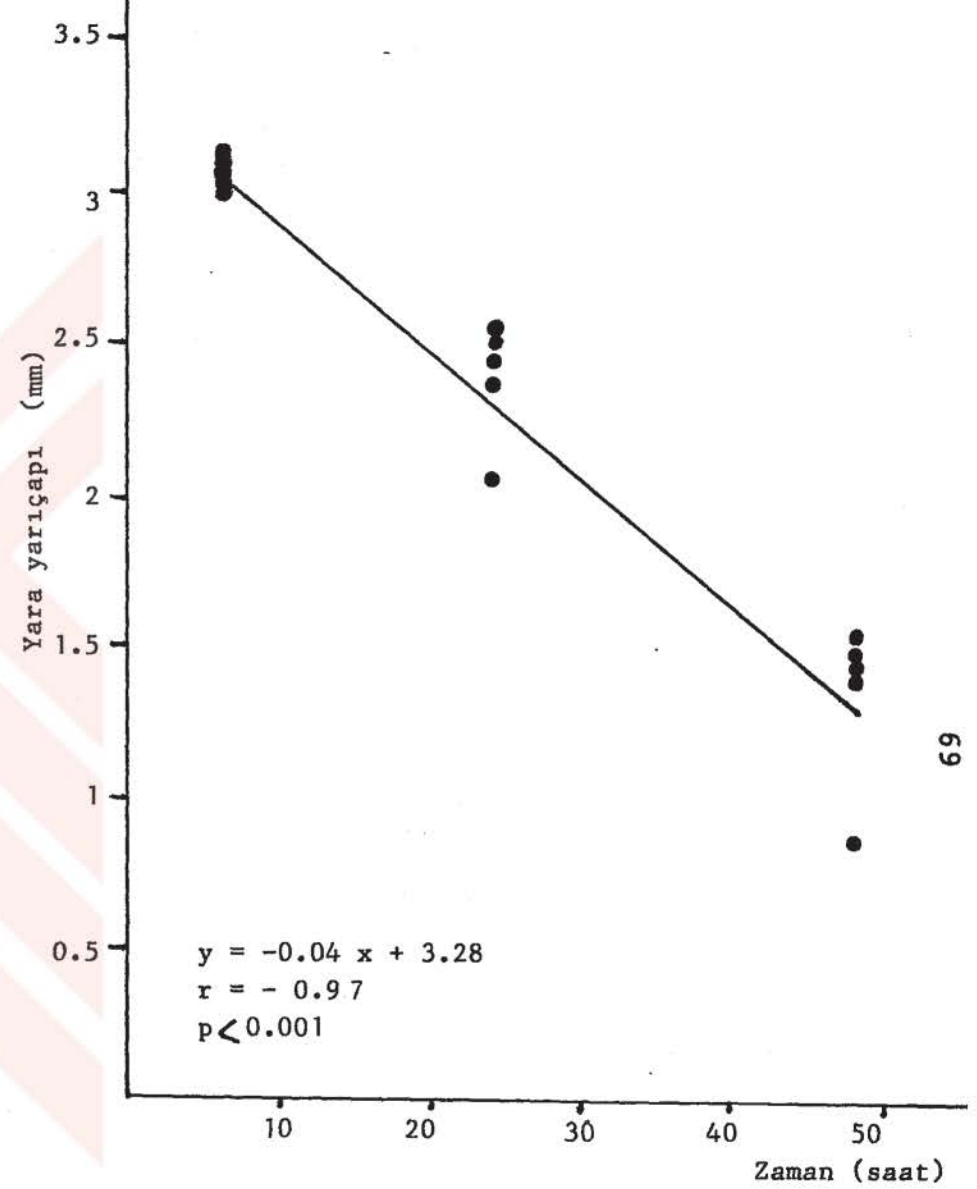
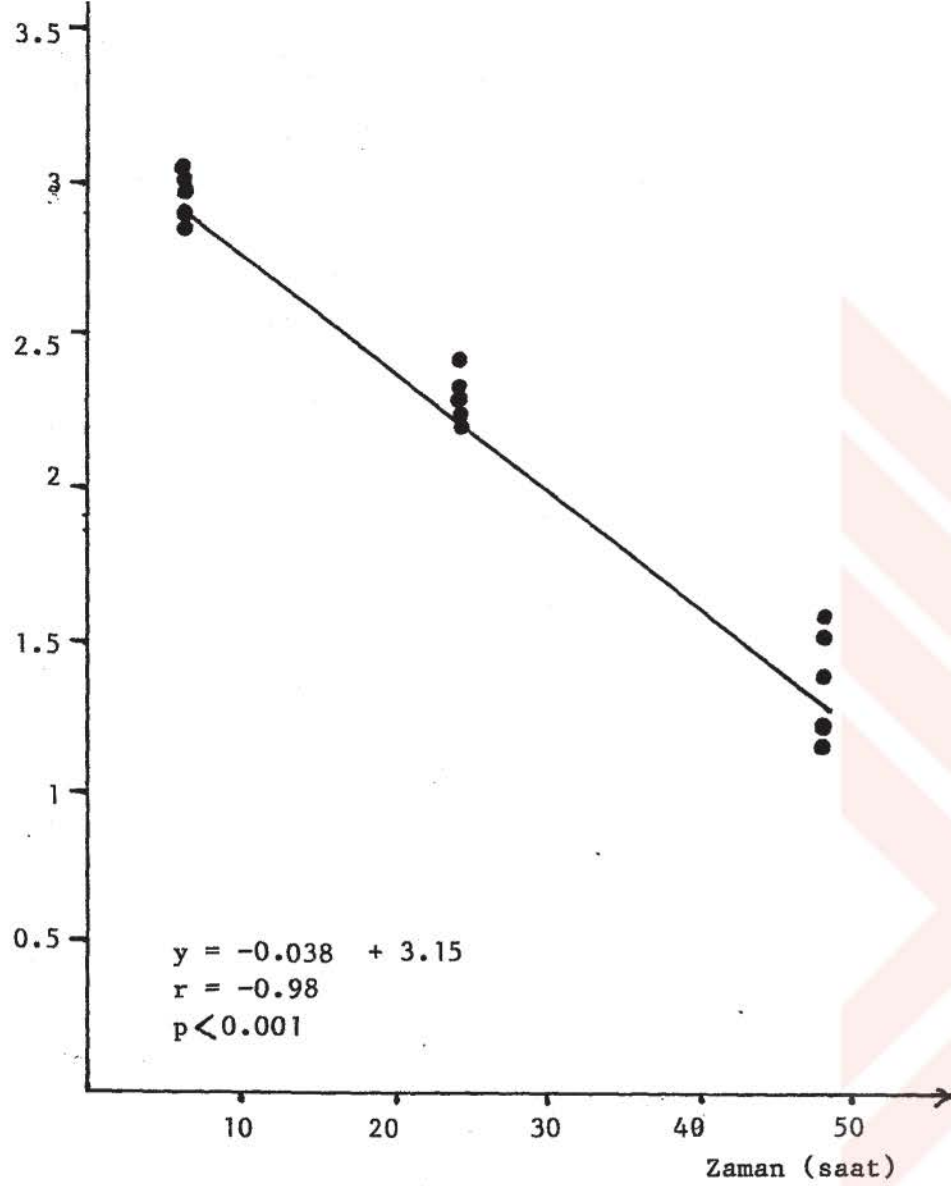
1. gruptaki kollajen shield uygulanan sağ gözlerde $y=-0,038x+3,15$ denklem ile belirlenen ilişki yüksek ve negatif bir ilişkidir ($r=-0,98$) ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0,001$). Terapötik lens kullanılan sol gözlerde $y=-0,04x+3,28$ denklemi ile belirlenen ilişki, yüksek ve negatif bir ilişkidir ($r=-0,97$) ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0,001$) (Grafik 10).

Regresyon denklemi kullanılarak yaraların kapanma hızı ve beklenen ortalama iyileşme süreleri hesaplandığında, iyileşme hızı kollajen shield kullanılan gözlerde 0,038 mm/saat, terapötik lens uygulanan gözlerde 0,04 mm/saat, beklenen iyileşme süreleri ise sırayla 82,89 saat ve 82 saat olarak bulundu (Tablo VIII).

	n	İyileşme Hızı (mm/saat)	Beklenen İyileşme Süresi (saat)
Kollajen shield	5	0,038	82,89
Terapötik lens	5	0,04	82

Tablo VIII: I. Grupta Yara Yarıçaplarının İyileşme Hızları ve Beklenen İyileşme Süreleri

Kollajen shield ve terapötik lens takılan aynı hayvanlarda yara iyileşmesi aynı oranda olup, iyileşme hızı ve beklenen iyileşme süreleri arasında bir fark bulunmadı.



Grafik 10. I.grupta zaman ile yara yarıçapı arasındaki ilişki

5'er ve 10'ar göz olarak ayrılan grup ve subgrupların her birine kendi içlerinde tek yönlü varyans analizi uygulandı ve hangi saatlerde tedaviye cevabın iyi olduğu saptandı. Scheffe procedur'una göre yara alanı ve yarıçapında 0-6 saatler arasında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik olmadığı, 6-24 ve 24-48 saatler arasında yara iyileşmesinde hızlanma olduğu saptandı.

Yara iyileşmesinde seçilen zamanlarda tedavi yöntemleri arasındaki farklılığı saptayabilmek için, 3 subgruba paired-t testi uygulandı.

Sonuçlara göre yara alanları arasında 0. saatte kollajen shield ve terapötik lens grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kollajen shield ve kontrol, terapötik lens ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$).

6. saatte kollajen shield ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında küçük bir fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

24. saatte kollajen shield ve terapötik lens arasında fark yoktu ($p>0,05$). Kollajen shield ve kontrol grubu, terapötik lens ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$).

48. saatte kollajen shield ve terapötik lens grubu arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Kollajen shield ve kontrol, terapötik lens ve kontrol arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo IX).

0. saat	Kollajen shield Terapötik lens	29,71 ± 1,38 29,94 ± 1,18	0,40	>0,05
	Kollajen shield Kontrol	29,71 ± 1,38 31,69 ± 1,87	2,69	<0,05
	Terapötik lens Kontrol	29,94 ± 1,18 31,69 ± 1,87	2,50	<0,05
6. saat	Kollajen shield Terapötik lens	28,48 ± 1,93 29,13 ± 1,19	14,96	>0,05
	Kollajen shield Kontrol	28,48 ± 1,93 30,64 ± 1,99	2,46	<0,05
	Terapötik lens Kontrol	29,13 ± 1,19 30,64 ± 1,99	2,06	<0,05
24. saat	Kollajen shield Terapötik lens	16,23 ± 1,39 16,12 ± 2,47	0,12	>0,05
	Kollajen shield Kontrol	16,23 ± 1,39 21,02 ± 2,43	5,40	<0,001
	Terapötik lens Kontrol	16,12 ± 2,47 21,02 ± 2,43	4,46	<0,001
48. saat	Kollajen shield Terapötik lens	6,24 ± 3,52 6,13 ± 2,2	0,08	>0,05
	Kollajen shield Kontrol	6,24 ± 3,52 12,51 ± 2,32	4,70	<0,001
	Terapötik lens Kontrol	6,13 ± 2,2 12,51 ± 2,32	6,53	<0,001

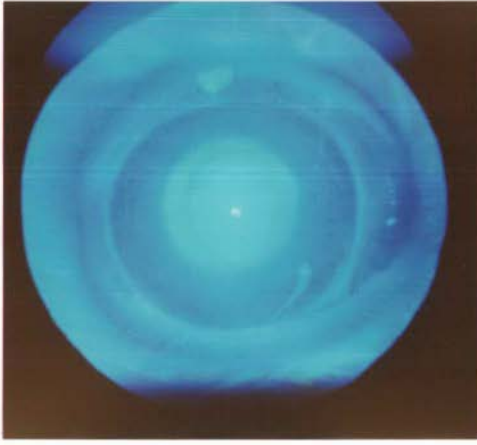
Tablo IX: Seçilen Zamanlarda t testi sonuçları

Yaralanmadan 48 saat sonra enükleee edilen gözlerden elde edilen kesitler ışık mikroskobunda incelenerek, iyileşmiş yara yüzeyi ve yara kenarındaki hücresel reorganizasyon değerlendirildi. İyileşmiş yara alanında epitelin çok katlı, düzenli diziliminin (Resim 5) kaybolduğu, kolumnar görünümlü bazal hücrelerin olmadığı veya bu

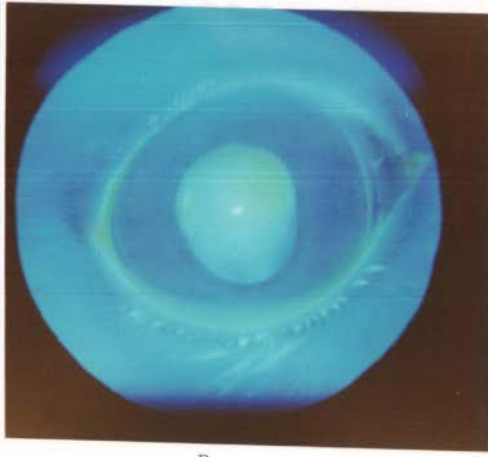
görünümlelerini kaybettikleri gözlemlendi (Resim 6). Yara yüzeyini örten epitel hücrelerinin çoğu, polihedral, küçük, yuvarlak görünümlü hücreler olup, kanat hücrelerin anatomik yapısıyla uyumluydu. Daha az miktarlarda yüzeyel hücrelerin de bulunduğu reepitelize yara alanının, genellikle 1-2 hücre sıralı epitel ile örtülmüş olduğu görüldü (Resim 6). 2 gözde epitel hücrelerinin ön stroma ya girerek ilerledikleri (Resim 7). 1 gözde defekt alanını kapatmak için epitelde aşırı proliferasyon olduğu gözlemlendi (Resim 8).

PMNL'ler reepitelize olmaya devam eden yara kenarlarında çok miktarda bulunmakla birlikte, açık yara alanında da oldukça fazla miktarlarda mevcuttu. Genellikle ön stroma ile epitel stroma birleşim yerinde, az miktarlarda da epitel içinde saptandılar

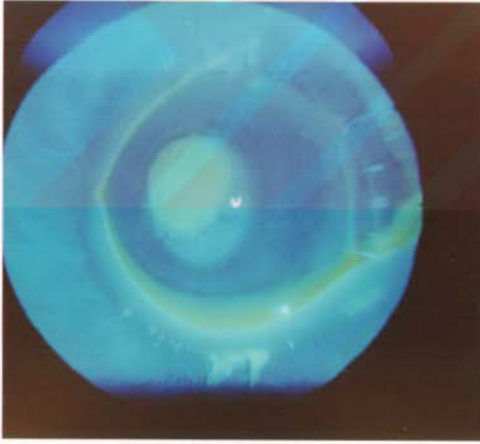
Sonuçlar incelendiğinde, histolojik olarak kollajen shieldler, terapötik lensler ve kontrol grupları arasında korneaların rejenere epitel yüzeyinin görünümünde ve PMNL miktarlarında yara çapları farklı olduğu halde herhangi bir farklılık olmadığı saptandı.



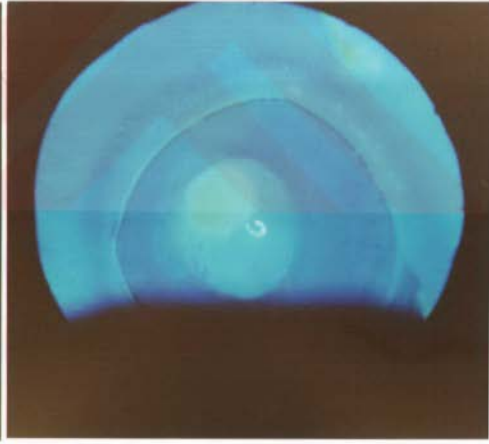
A



B



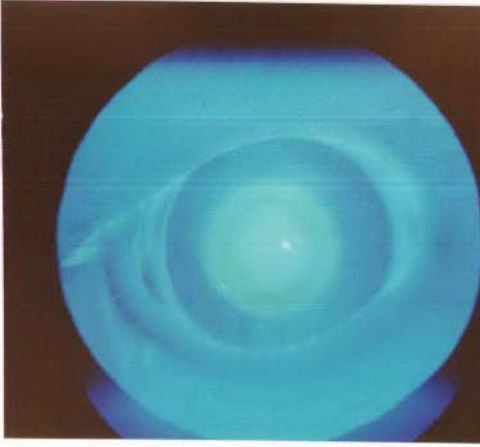
C



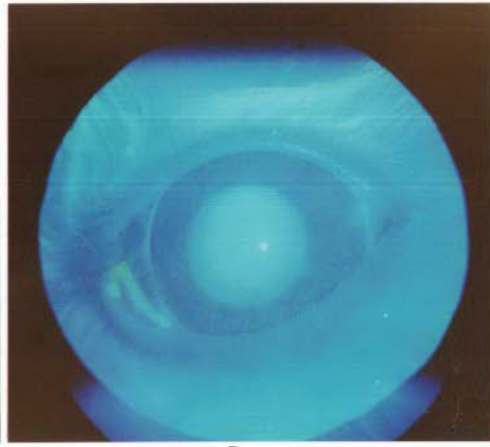
D

Resim 1: Oluşturulan yaranın kollajen shield ile iyileşme dönemleri

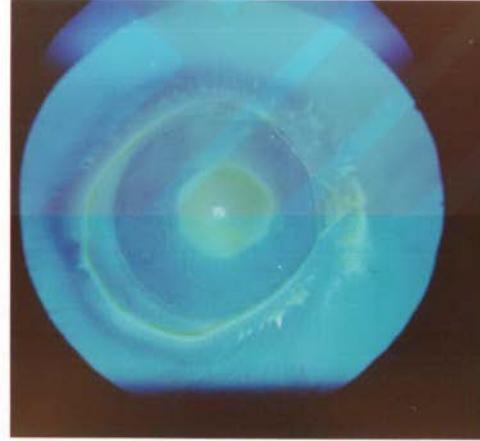
- A) 0.saat
- B) 6.saat
- C) 24.saat
- D) 48.saat



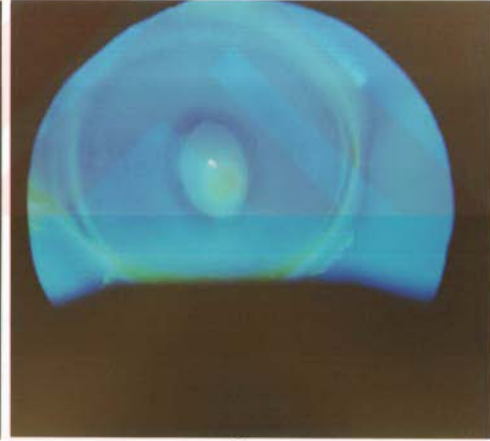
A



B



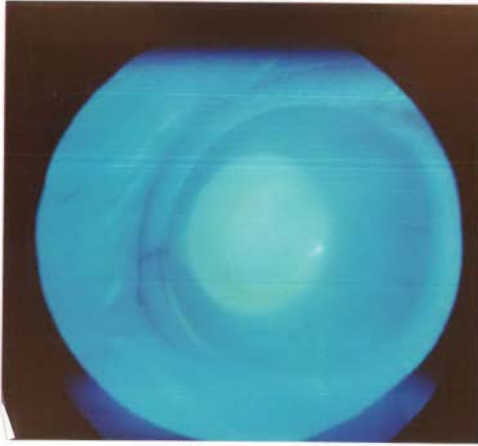
C



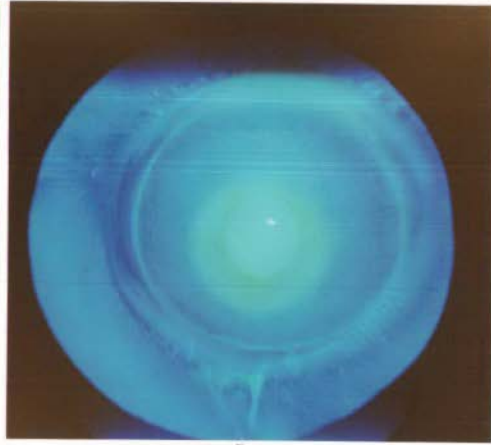
D

Resim 2: Oluşturulan yaranın terapötik lens ile iyileşme dönemleri

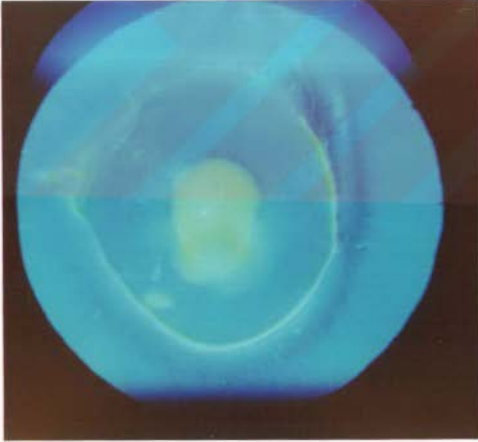
- A) 0.saat
- B) 6.saat
- C) 24.saat
- D) 48.saat



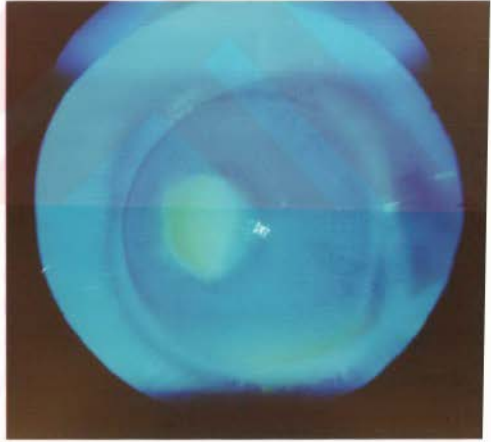
A



B



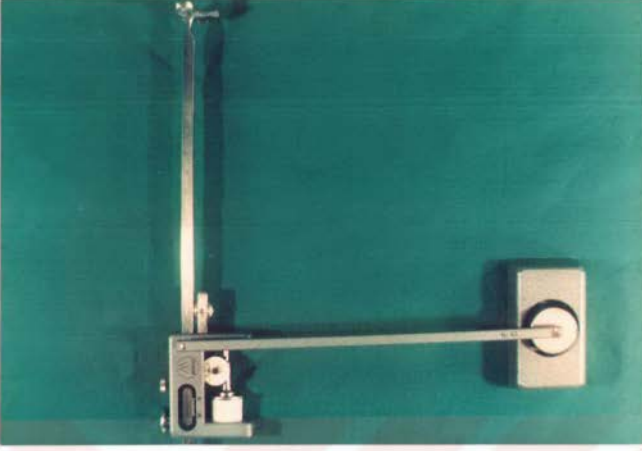
C



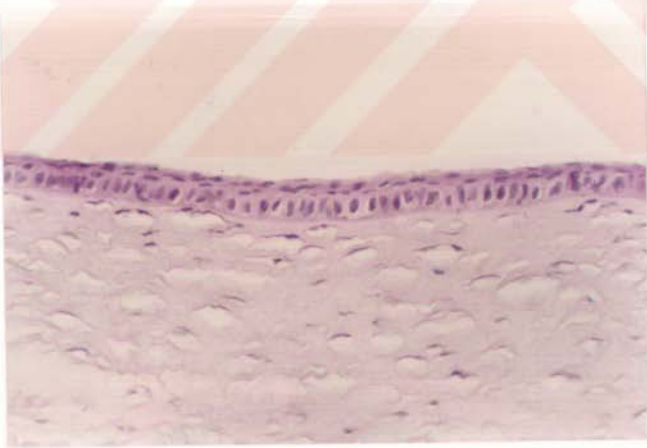
D

Resim 3: Oluşturulan yaranın kontrol gözlerden birinde iyileşme dönemleri

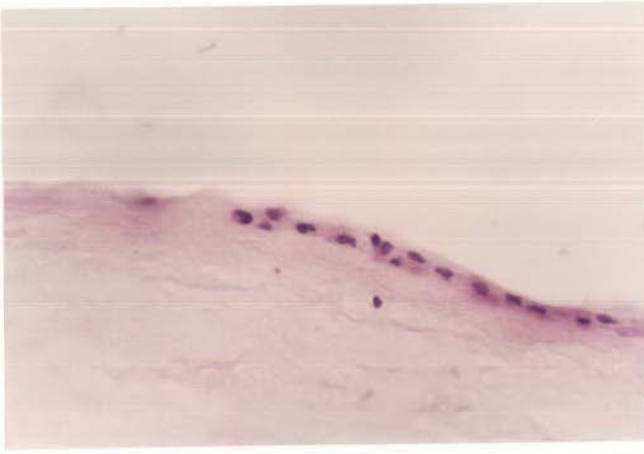
- A) 0.saat
- B) 6.saat
- C) 24.saat
- D) 48.saat



Resim 4: Yara alanı ölçümlerinin yapıldığı planimetri aleti

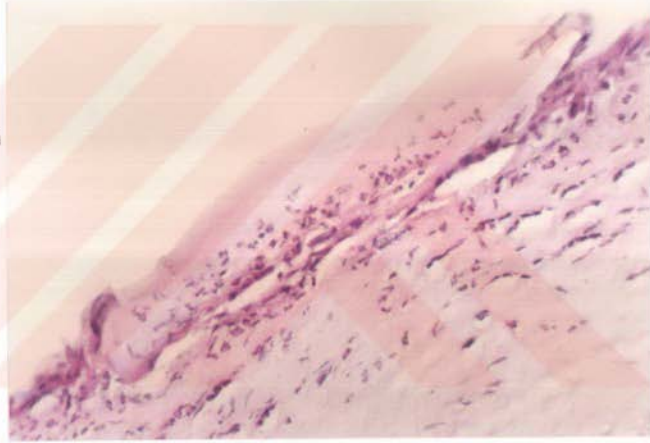


Resim 5: Normal epitel

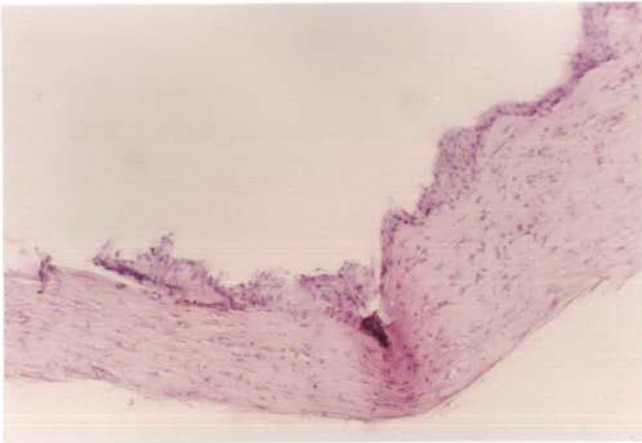


Resim 6: Yara alanını
kapatarak ilerleyen
1-2 hücre sıralı
epitel

Resim 7: Ön stromaya
ilerlemiş epitel ve
bol PMNL



Resim 8: Yara alanı
kapanırken aşırı
prolifere olmuş
epitel



TARTIŞMA

Terapötik lensler ve kollajen shieldler çeşitli oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Kornea yaralarında, kornea yüzeyi ve kapaklar arasında bir bariyer oluşturarak, henüz bazal membrana tutunmamış olan göçeden epitel hücrelerinin deskuamasyonunu ve yüzeye travmayı önlerler. Böylece epitel hücrelerinin göç etmelerini, çoğalmalarını ve adezyonu kolaylaştırır, yara iyileşmesini hızlandırırlar (45, 46, 74, 76, 77). Yapılan çalışmalarda epitelizasyonu hızlandırıcı etkileri gösterilmiştir (36, 74, 79, 80, 83-87).

Kornea yarasının epitle örtülmesi için yara kenarına bitişik hücrelerin migrasyonu gerekmektedir. Bunun için glukojen ve fonksiyonel aktin filamentlere ihtiyaç vardır. Bu göç işlemi ile epitel iyileşmesi başlar. Daha sonra mitotik aktivite ve epitelin bazal membrana adezyonu ile iyileşme süreci tamamlanır.

Epitel abrazyonlarında epitel hücreleri ve bazal membran arasındaki adezyon kısa zamanda oluşmakta, yeni epitel tabakası yaklaşık bir haftada bazal membrana tutunmaktadır (12, 28-30, 32, 34). Bazal membrana zarar veren yaralanmalardan sonra ise yeni bazal membran ve adezyon kompleksleri 5-7 günde oluşmaya başlamaktadır. Hasarın şiddetine bağlı olarak adezyon kompleksleri 6-8 haftada oluşabileceği gibi yüzeysel keratektomi yaralarında aylarca da sürebilmektedir (12, 28, 30, 32).

Kornea yaralarını terapötik lensler ile tedavi etmenin başlıca dezavantajı, özellikle gözler kapandığında korneaya geçen O₂'nin azalmasıdır. Oluşan hipoksi, epitel ve stroma

ödemi, kornea neovaskülerizasyonu, enfeksiyöz kornea ülserleri gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle son yıllarda araştırmacılar oküler yüzey hastalıklarında terapötik lenslere bir alternatif olarak, kollajen shieldleri geliştirmişlerdir (3, 4, 45-47, 59, 69-71).

Kollajen shieldlerin terapötik lenslere göre çeşitli teorik avantajları vardır. Hidrate edilince hastanın gözüne kolayca uygulanmaktadır. Anormal kornea kontüre nedeniyle oluşan uygulama zorlukları giderilmiştir. Kollajen matriksteki çapraz bağların miktarına bağlı olarak shieldler 12, 24, 72 saatlik bir sürede erirler. Bu üç çeşit lens ile yapılan bir çalışmada, kollajen shieldlerin yaklaşık % 63 su içeriğine sahip terapötik lenslerle aynı O_2 geçirgenliğine sahip olduğu saptanmıştır. Ama shield erirken O_2 geçirgenliğinin arttığı ileri sürülmektedir (89). Böylece shield çözünürken, epitel hipoksisinin de azalacağı tahmin edilmektedir.

Kollajen shieldler kullanılarak yapılan hayvan çalışmalarında deneysel oluşturulmuş kornea epitel yaraları, yüzeysel keratektomi yaraları, alkali yanıkları ve radyal keratotomiden sonra kornea epitelizasyonu incelenmiş, epitel iyileşmesini hızlandırdığı, inflamasyonu ve stroma ödemi azalttığı saptanmıştır (3, 79, 80, 83-85).

Kollajen shieldlerin PMNL'leri tutarak, göç eden epitel hücreleriyle onların etkileşimlerini önlediği ve böylece epitel iyileşmesine yardım ettiği ileri sürülmektedir (79, 81).

Bu çalışmaların ardından epitel iyileşme sürecini kantitatif olarak değerlendirmek için çeşitli araştırmalar yapılmış ve iyileşme hızı ($mm^2/saat$) ölçülmüştür.

Çalışmaların çoğu tavşanlarda yapılmış ve iyileşme hızları $0,37-1,42 \text{ mm}^2/\text{saat}$ arasında bulunmuştur (43, 44, 107-109).

Kornea epitelinin iyileşmesi sırasında çeşitli maddelerin (43, 44, 110) ve antibiotiklerin (109) etkileri de kantitatif olarak değerlendirilmiştir.

Tavşanlarda mekanik olarak oluşturulan deneysel kornea yaralarında EGF'nin epitel iyileşme hızını artırdığı (kontrol kornealar: $0,78 \text{ mm}^2/\text{saat}$, EGF ile tedavi edilen kornealar: $1,19-1,10-1,27 \text{ mm}^2/\text{saat}$), ayrıca klinik ve histolojik olarak toksisite bulgusunun görülmediği bildirilmiştir (43).

Heptanol emdirilen filtre kağıtlarıyla oluşturulan deneysel kornea yaralarında, kolera toksiniyle tedavi edilen tavşanlarda yaraların daha hızlı kapandığı saptanmıştır (kolera toksiniyle tedavi edilen kornealar: $0,85 \text{ mm}^2/\text{saat}$, Kontrol kornealar: $0,57 \text{ mm}^2/\text{saat}$). Kolera toksininin siklik AMP'yi aktive ederek glikolizis ve glikoneogenezisi uyardığı ve yara iyileşmesi sırasında glikojen depolarının kullanımını artırarak etki edebileceği ileri sürülmektedir (44).

Yaygın olarak kullanılan antibiotikli göz damlalarının (basitrasin, gentamisin sülfat, neomisin, kloramfenikol) tavşanlarda oluşturulan deneysel epitel yaralarının iyileşmesindeki etkileri incelenmiş, normal konsantrasyonların iyileşmeyi geciktirmediği, ama konsantre şekillerinin epitel rejenerasyonunu etkileyebildiği gösterilmiştir (109).

Kornea yaralarını değerlendirmek için kullanılan topikal boyama tekniklerinden en yaygın kullanılan fluoresssein ile Richardson boyasının etkileri, deneysel oluşturulmuş tavşan kornea yaralarında karşılaştırılmış, Richardson boyasının yara iyileşme hızını azalttığı

gösterilmiştir (Fluorescein kullanılan kornealar: 0,94-0,99 mm²/saat, Richardson boyası kullanılan kornealar: 0,61-0,64 mm²/saat) (110).

İyileşme hızı, yarayı boyamada kullanılan vital boyalar veya terapötik ajanlara bağlı olarak değişebildiği gibi, yarayı oluşturmada kullanılan yöntemlere (mekanik debridman (36, 43, 79, 83, 107, 110, 111) veya kimyasal debridman (44, 108-111) ve yaranın büyüklüğüne bağlı olarak da değişmektedir.

Biz bu çalışmada yüzeysel abrazyon yapmak yerine mekanik olarak hem epitel hem de bazal membranı çıkardık. Bunun kornea yara iyileşmesini değerlendirmede ve uyguladığımız tedavi yöntemlerini karşılaştırmada daha yararlı olacağını, daha çabuk ve doğru sonuçlar vereceğini düşündük. Çünkü sağlam bazal membranlı yüzeysel yaralara tedavi uygulansın uygulanmasın kısa sürede iyileşmektedir, böylece tedavi yöntemlerini karşılaştırmakta zorlaşmaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları, tavşan gözlerinde bazal membranında çıkarıldığı yüzeysel kornea yaralarının iyileşmesinde terapötik lens ve kollajen shieldlerin etkisini göstermektedir.

Kollajen shield ve terapötik lens ile tedavi edilen gruplarda, kontrol grubuna göre çok daha hızlı epitelizasyon sağlandı. Kollajen shield ve terapötik lens ile tedavi edilen gruplar arasında önemli bir fark bulunamadı.

0, 6, 24 ve 48. saatteki verileri kullanarak elde ettiğimiz iyileşme eğrilerini incelediğimizde, bu eğrilerin bifazik olduğu, 6. saate kadar pek bir iyileşme olmadığı gözlemlendi. Tek yönlü varyans analizinin Scheffe işlemine göre 0-6 saatler arasında istatistiksel olarak önemli bir

değişiklik olmadığı, 6-24 ve 24-48. saatler arasında çok anlamlı azalma olduğu saptandı. Her ne kadar yetersiz sayıdaki gözlemler nedeniyle latent fazın süresini tam olarak tesbit edememişsek, lineer iyileşme fazı ile takip edilen başlangıç latent faz ortaya çıkmıştır.

Epitel yara iyileşmesinin, başlangıç latent faz ve bunu izleyen lineer iyileşme fazından oluşan bifazik bir süreç olduğu gösterilmiştir. Latent faz, yoğun biokimyasal olayların yaşandığı, hücre hareketini başlatmak için gerekli olan hücrel reorganizasyon sürecidir (35, 36, 79, 83). Lineer iyileşme fazında ise hücre göçü başlamıştır.

Çalışmamızda, 6. saatten sonra gerek yara alanındaki, gerekse yara yarıçapındaki azalma lineer şekildeydi ve lineer regresyon analizi uygulayarak iyileşme hızı ve beklenen iyileşme sürelerini hesapladık.

Yara kapanmasının kinetiklerini tanımlayan çeşitli çalışmalar yapılmış ve yara alanındaki azalmanın (mm^2/saat) lineer bir süreç olduğu öne sürülmüştür (43, 44, 107-109).

İodine gaz koteri kullanılarak tavşanlarda oluşturulan epitel yaralarında, iyileşmenin $1,42 \text{ mm}^2/\text{saat}$ hız ile lineer şekilde olduğu gösterilmiştir. Bazal membrana zarar verilmeden yara oluşturulmasının bu kadar hızla iyileşmeye neden olduğu ileri sürülmüştür (108).

Çalışmamızda yara alanının zaman ile lineer şekilde azaldığını, 1. subgrupta kollajen shieldle tedavi edilenlerin ortalama $0,52 \text{ mm}^2/\text{saat}$ 2. subgruptaki terapötik lens ile tedavi edilenlerin $0,54 \text{ mm}^2/\text{saat}$, 3. subgruptaki kontrol grubunun ise $0,42 \text{ mm}^2/\text{saat}$ hızla iyileştiğini saptadık. Beklenen iyileşme süreleri kollajen shield ile tedavi edilenlerde 58,82 saat, terapötik lensle tedavi edilenlerde

57,74 saat, kontrol grubunda ise 77,38 saat bulundu. Kollajen shield ve terapötik lens ile tedavi edilen gruplar arasında önemli bir fark saptanmadı. Her iki grupta kontrol grubuna göre önemli derecede daha hızlı iyileşme gösterdi. İyileşme hızının yapılan diğer çalışmalara göre düşük olmasının nedeni, oluşturulan yaranın bazal membranında kaldırılarak yapılması ile açıklanabilir.

1. gruptaki 5 tavşanda ise kollajen shieldle tedavi edilen sağ gözlerin ortalama $0,50 \text{ mm}^2/\text{saat}$, terapötik lensle tedavi edilenlerin $0,55 \text{ mm}^2/\text{saat}$ hızla iyileştiğini tesbit ettik. Beklenen iyileşme süreleri kollajen shieldle tedavi edilenlerde 58,62 saat, terapötik lens uygulananlarda 57,32 saat olarak bulundu. Kollajen shield ve terapötik lens kullanılan gruplar arasında epitelizasyon hızı ve iyileşme süresi bakımından önemli bir fark bulunmadı.

Bazı araştırmacılar, başlangıçtaki yara büyüklüğü ile iyileşme hızı arasında bir korelasyon olmadığını, iyileşme hızının sabit olduğunu bildirirlerken (36, 43, 110), bazıları geniş epitel yaralarında iyileşmenin küçük yaralara oranla daha hızlı olduğunu (107), ama her iki durumda da reepitelizasyonun zaman içinde lineer olduğunu ileri sürmektedirler.

Zaman ile yara alanındaki azalmaya (mm^2/saat) dayanarak yara kapanmasını incelemenin doğru sonuçlar vermeyeceği, özellikle yara iyileşmesinin geç iyileşme fazlarında yara alanındaki azalmanın non-lineer olduğu ve bu nedenle basit kinetik incelemeler için uygun olmadığı ileri sürülmüştür (36). Alandaki azalma hızı, karesi alınan hücresel hızın bir fonksiyonu olduğundan, yara kapanması için gereken süre önemli derecede az tahmin edilmektedir (36). Dairesel yüzeyel abrazyonlarda hücre migrasyon hızının yara kenarı boyunca tüm noktalarda eşit olduğunu gösteren simetrik

tarzda iyileştiği görülüp, hücre migrasyonunun ortalama hızının yara yarıçapındaki azalma ile daha doğru bulunabileceği ileri sürülmüştür. Bu yöntemle yara yarıçapındaki azalmanın verileri incelendiğinde yara kapanmasının bifazik bir süreç olduğu daha belirgin olarak ortaya çıkmış, lineer iyileşme fazında elde edilen doğruların da daha lineer olduğu görülmüştür. Latent fazın süresi ortalama $5,5 \pm 3$ saat olarak bulunmuş, hem latent hem lineer iyileşme fazının yaranın başlangıç büyüklüğünden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Lineer iyileşme fazındaki iyileşme hızı da $64 \pm 2 \mu\text{m} / \text{saat}$ olarak tespit edilmiştir (36).

Başka bir çalışmada, tavşanlarda oluşturulan 6 mm çapındaki deneysel keratektomi yaralarında kollajen shieldlerin etkisi araştırılmış, epitel iyileşmesinin kollajen shieldlerle tedavi edilen kornealarda ($47,8 \pm 1,1 \mu\text{m}/\text{saat}$), kontrol kornealara ($40,8 \pm 1,6 \mu\text{m}/\text{saat}$) göre önemli derecede daha hızlı olduğu saptanmış, beklenen yara kapanma süresi kollajen shieldle tedavi edilenlerde 73,96 saat, kontrol kornealarda 83,41 saat olarak bulunmuştur (79).

Çalışmamızda yara yarıçapındaki azalmayı gözönüne alarak regresyon analizi uyguladığımızda 1. subgrupta kollajen shield ile tedavi edilen korneaların ortalama $40 \mu\text{m}/\text{saat}$ ($0,04 \text{ mm}/\text{saat}$), 2. subgruptaki terapötik lens ile tedavi edilenlerin $39 \mu\text{m}/\text{saat}$ ($0,039 \text{ mm}/\text{saat}$), 3. subgruptaki kontrol grubunun ise $26 \mu\text{m}/\text{saat}$ ($0,026 \text{ mm}/\text{saat}$) hızla iyileştiklerini, beklenen yara kapanma süresinin ise sırayla 81 saat, 83,3 saat ve 125,38 saat olduğunu bulduk. Kollajen shield ve terapötik lenslerle tedavi edilen gruplar, kontrol grubuna göre önemli derecede hızla iyileşti ve beklenen iyileşme süresi çok daha kısaydı.

1. gruptaki 5 tavşanın yara yarıçapındaki azalma hızı ve yara kapanma süresi hesaplandığında, kollajen shieldle

tedavi edilen 5 gözün 38 $\mu\text{m/saat}$ (0,038 mm/saat) terapötik lens uygulanan 5 gözün 40 $\mu\text{m/saat}$ (0,04 mm/saat) hızla iyileştiklerini, beklenen yara kapanma süresinin ise sırayla 82,89 saat ve 82 saat olduğunu bulduk.

Aynı tavşanlarda karşılaştırma yapıldığında, kollajen shield ve terapötik lensin yara iyileşmesinde birbirlerine üstün olmadıkları saptanmıştır.

Verilerimizden de görüldüğü gibi gerek yara alanındaki azalma (mm^2/saat), gerek yara yarıçapındaki azalma (mm/saat) lineer olmasına rağmen, yaraların beklenen iyileşme zamanları çok farklıdır. Crosson ve arkadaşlarının (36) ileri sürdüğü gibi, yara alanındaki azalma hızı, karesi alınan hücresel hız olduğu için yara kapanması için gereken süre gerçek süreden daha az tahmin edilmektedir. Yara iyileşmesinin geç fazlarında, alandaki azalma hızının non-linear olduğu (36) kabul edildiğinde, çalışmamızdaki verilerde ortaya çıkan farklılık açıklanabilir.

Çalışmamızda yara iyileşmesini 48. saate kadar izlediğimizden, geç iyileşme fazına ait veriler yoktur. Daha sonraki saatlerde de izleyebilseydik, muhtemelen yara alanının azalmasının non-linear olduğu görülecekti.

Tedavi grupları arasında seçilen zamanlardaki farkı bulmak için uygulanan paired t-testinde 0. ve 6. saatlerde kollajen shield ve terapötik lens kullanımı arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Halbuki kollajen shield ve kontrol, terapötik lens ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$) (Tablo IX).

Bu farklılık, başlangıç yara alanları oluşturulurken tablo II'de görüldüğü gibi ilk yara çaplarının farklı oluşturulmasına bağlı olarak ortaya çıkmıştır.

Grupların sonraki saatlerdeki incelemelerinde kollajen shield ve terapötik lenslerle tedavi edilen gruplar ile kontrol grubu arasında 24. saatte belirgin olarak ortaya çıkan ve 48. saatte de mevcut olan ileri derecede anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$). Bu saatlerde terapötik lens ve kollajen shield kullanılan gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$) (Tablo IX).

Histolojik kesitler ışık mikroskopuyla incelendiğinde reepitelize yara alanının 1-2 hücre sıralı epitelle kapandığı ve bu hücrelerin anatomik olarak daha çok kanat hücrelere ve yüzeyel hücrelere benzediği gözlemlendi.

Bu önceki çalışmalarla uyumludur (31, 32, 36).

PMNL infiltrasyonu her tavşanda değişik derecelerde mevcuttu ve gruplar arasında belirgin bir fark görülmedi. PMNL'ler en çok iyileşen yara kenarında bulunmakla birlikte, yara yüzeyinde de çok miktarlarda bulunuyordu.

Sonuçlar 72 saatlik kollajen shieldler ve terapötik lenslerle tedavi edilen gözlerde kornea yara iyileşmesinin, tedavi edilmeyen kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında önemli derecede daha hızlı olduğunu göstermiş, kollajen shield ve terapötik lens arasında yara iyileşmesini hızlandırma açısından bir fark saptanmamıştır. Yara iyileşmesinde terapötik lens ve kollajen shieldlerin aynı ölçüde yararlı olduklarını birbirlerine üstünlük göstermedikleri ve olguya göre seçilebilecekleri kanısına varılmıştır.

SONUÇLAR

Deneysel oluşturulmuş tavşan kornea yaralarının iyileşmesinde kollajen shield ve terapötik lenslerin etkilerini tesbit etmek ve karşılaştırmak için yapılan bu çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir.

. Kornea yaraları başlangıcı latent faz ve bunu izleyen lineer iyileşme fazından oluşan bifazik tarzda iyileşmektedir.

. Latent fazdan sonra hem yara alanındaki (mm^2/saat) hem yara yarıçapındaki (mm/saat) azalma lineerdir.

. Kornea yaralarında 0-6 saat arasında anlamlı iyileşme saptanmadığı için, bu süre kabaca latent faz olarak kabul edilmiştir.

. Zamanın fonksiyonu olarak yara alanındaki azalma alınarak lineer regresyon analizi uygulandığında, iyileşme hızı kollajen shield ile tedavi edilenlerde $0,52 \text{ mm}^2/\text{saat}$ terapötik lensle tedavi edilenlerde $0,54 \text{ mm}^2/\text{saat}$, kontrol grubunun ise $0,42 \text{ mm}^2/\text{saat}$ bulundu. Beklenen iyileşme süreleri ise sırayla 58,82 saat, 57,74 saat, ve 77,38 saat olarak hesaplanmıştır.

. Zamanın fonksiyonu olarak yara yarıçapındaki azalma alınarak hesaplamalar yapıldığında, kollajen shield ile tedavi edilen korneaların $40 \text{ } \mu\text{m}/\text{saat}$, terapötik lens ile tedavi edilenlerin $39 \text{ } \mu\text{m}/\text{saat}$, kontrol grubunun ise $26 \text{ } \mu\text{m}/\text{saat}$ hızla iyileştikleri bulundu. Beklenen yara kapanma süresi ise sırayla 81 saat, 83,3 saat ve 125,38 saat olarak hesaplanmıştır.

. Kollajen shield ve terapötik lenslerle tedavi edilen kornealar, kontrol grubuna göre önemli derecede daha hızlı iyileşti ve beklenen iyileşme süreleri çok daha kısadır.

. Kollajen shield ve terapötik lensler ile kontrol grubu arasında 24. ve 48. saatlerde yara büyüklüğü açısından ileri derecede anlamlı farklılık vardır.

. Hayvan faktörünün yara iyileşmesine etkisini elimine eden 1. grupta, kollajen shield ve terapötik lens kullanımının gerek yara iyileşme süresi, gerek yara iyileşme hızı üzerinde birbirinden üstün olmadığı bulunmuştur.

. Histolojik kesitlerin ışık mikroskopunda incelenmesi sonucu yeni epitelize olmuş yara alanının 1-2 hücre sıralı epitelle örtülmüş olduğu ve bu hücrelerin kanat ve yüzeyel hücrelerden meydana geldiği görülmüştür.

PMNL'ler iyileşen yara kenarında daha çok miktarlarda bulunmakla birlikte, yara alanında da mevcuttur. Gruplar arasında PMNL miktarı veya yeri açısından bir farklılık saptanmamıştır.

ÖZET

Terapötik lensler ve son yıllarda geliştirilmiş kollajen shieldler, oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.

Bu çalışma, kornea yaralarının iyileşmesinde terapötik lens ve kollajen shieldlerin etkinliklerini ve varsa birbirlerine üstünlüklerini araştırmak için planlanmıştır.

15 tane albino tavşanın her iki gözünde epitel ve bazal membranın çıkarıldığı 6 mm çapında kornea yaraları oluşturulmuş, 10 göze kollajen shield, 10 göze terapötik lens uygulamak üzere, 10 gözde kontrol grubu olarak ayrılarak numaralandı. 0., 6., 24. ve 48. saatlerde çekilen fotoğraflardan yara alanları ve yara yarıçapları hesaplanmıştır.

0-6 saat arasında yara büyüklüğünde önemli bir değişiklik olmadığı, 6. saatten sonra yara alanı veya yarıçapında lineer bir iyileşme olduğu görülmüş, elde edilen veriler kullanılarak lineer regresyon analizi ile yaraların epitelizasyon hızları ve beklenen yara kapanma süreleri bulunmuştur.

Sonuçta kollajen shield ve terapötik lenslerle tedavi arasında bir fark tesbit edilmemiş, ama kontrol grubuyla karşılaştırıldığında her ikisinde de yara iyileşmesinin daha hızlı, beklenen yara kapanma süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır.

Işık mikroskopuyla yapılan yara alanının histolojik incelemelerinde, yeni epitelize olmuş yara yüzeyinin 1-2 hücre sıralı epitel ile örtüldüğü, gruplar arasında rejenere epitel yüzeyinin görünümünde ve PMNL miktarında bir farklılık olmadığı tesbit edilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1) Dohlman CH: The function of the corneal epithelium in health and disease. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 10: 383-407, 1971.
- 2) Klyce SD: Transport of Na, Cl, and water by the rabbit corneal epithelium at resting potential, Am. J. Ophthalmol., 228:1446-52, 1975.
- 3) Temnycky GO, Lindahl KJ, Aquavella JV: Collagen Bandage Lenses, in: Corneal and External Diseases. Ophthalmology Clinics of North America. ed: Sugar A, Soong HK., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990, 639-650.
- 4) Thoft RA: Therapeutic Soft Contact Lenses, in: The Cornea Scientific Foundations and Clinical Practice. ed: Smolin G, Thoft RA. Little, Brown and Company, Boston, 1983, 477-487.
- 5) Ali Z, Insler MS: A Comparison of therapeutic bandage lenses, tarsorrhaphy, and antibiotic and hypertonic saline on corneal epithelial wound healing. Ann Ophthalmol., 18:22-24, 1986.
- 6) İrkeç M: Kontaktoloji Açısından Kornea Fizyolojisi, ed: Özçetin H, Uzun Süreli Kontakt Lens Sempozyumu, Uludağ Üniversitesi basımevi, Bursa, 1986, 1-6.
- 7) İdil MK: Kornea Hastalıkları, Göz Hastalıkları Ders Kitabı, ed: İdil MK, Sezen F, Urgancıoğlu M, Gücükoğlu

A, Türker G, Öngör E, Közer L. Filiz Kitabevi, İstanbul, 1986, 102-123.

- 8) Snell RS, Lemp MA: The Eyeball, in: Clinical Anatomy of the Eye, Blackwell Scientific Publications, Boston, 1989, 119-194.
- 9) Bengisu Ü: Kornea, Göz Hastalıkları, Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş., İstanbul, 1985, 55-73.
- 10) Klyce SD, Beuerman RW: Structure and Function of Cornea, in: The Cornea. ed: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, Waltman SR. Churchill Livingstone, Newyork, 1988, 3-54.
- 11) Bengisu Ü: Kornea, Göz Hastalıkları, ed: Bengisu Ü, Sezen F, Güven Kitabevi Yayınları, Ankara, 1978, 131-155.
- 12) Pepose JS, Ubels JL: The Cornea, in: Adler's Physiology of the Eye. Clinical Application, ed: Hart WM. Mosby-Year Book, St Louis, 1992, 29-70.
- 13) SPencer WH: The Cornea, in: Ophthalmic Pathology, Vol 1, ed: Spencer WH, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, 229-239.
- 14) Fırat E: Korneanın anatomi ve Fizyolojisi: Ankara Oftalmoloji Derneği VI. Ulusal Oftalmoloji Kursu bülteni, Kornea Cerrahisi, ed: Turaçlı ME, Öztek Ofset, Ankara, 1986, 1-6.
- 15) Arffa RC: Anatomy, in: Grayson's Diseases of the Cornea. ed: Kist K, Rudolph P, Casey J, Mosby-Year Book, St Louis, 1991, 1-24.

- 16) Fırat T: Göz ve Yardımcı Organların Yapısı, Göz ve Hastalıkları, Cilt 1, Emel Matbaacılık Sanayi, Ankara, 1980, 21-59.
- 17) Weingeist TA, Anderson RE, Chew TE, Cibis GW, Ferris FL, Fishman GA, Kaplan HJ, Palmery PF, Schmidt DW: Cornea. Anatomy of the Eye, in: Fundamentals and Principles of Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, Sec. 1, ed: Nichols B, Bueren JV, San Francisco, California, 1989, 53-57.
- 18) Waring GO: Corneal Structure and Pathophysiology, in: Corneal Disorders Clinical Diagnosis and Management, ed: Leibowitz HM, WB Saunders Company, Philadelphia, 1984, 3-25.
- 19) Doughman DJ: Corneal Edema, in: Clinical Ophthalmology, ed: Duane TD, Jaeger EA: Vol 4, Chapter 16A. Harper and Row Publishers, Philadelphia, 1986, 1-17.
- 20) Kenyon KR: Morphology and Pathologic Responses of the Cornea to disease. in: The Cornea. Scientific Foundations and Clinical Practice. ed: Smolin G, Thoft RA, Little Brown and Company, Boston, 1983, 43-75.
- 21) Kanski JJ: Disorders of the Cornea and Sclera, in: Clinical Ophthalmology, Butterworth and Co., London, 1984, 5.2-5.6.
- 22) Gipson HI, Westcott MJ, Brooksby NG: Effects of cytochalasins B and D and colchicine on migration of the corneal epithelium, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 22:5, 633-642, 1982.

- 23) Fini ME, Girard MT, Matsubara M: Collagenolytic/Gelatinolytic enzymes in corneal wound healing, *Acta Ophthalmol.*, 70:26-33, 1992.
- 24) Friend J: Physiology of the Cornea: Metabolism and Biochemistry, in: *The Cornea Scientific Foundations and Clinical Practice*, ed: Smolin G, Thoft RA, Little Brown and Company, Boston, 1983, 17-30.
- 25) Arffa RC: Physiology, in: *Grayson's Diseases of the Cornea*. ed: Kist K, Rudolph P, Casey J, Mosby-Year Book, St Louis, 1991, 25-32.
- 26) Dohlman CH: Physiology of the Cornea: Corneal Edema, in: *The Cornea Scientific Foundations and Clinical Practice*, ed: Smolin G, Thoft RA. Little, Brown and Company, Boston, 1983, 3-16.
- 27) Guyton AC: Hücre Zarında Taşıma Olayları. Fizyolojiye Giriş: Hücre Fizyolojisi ve Genel Fizyoloji, (Çev.: Bilge M.) *Fizyoloji Cilt I*, ed: Kazancıgil A, Güven Kitabevi, Ankara, 1977, 65-86.
- 28) Bilgiç S: Kornea yara iyileşmesi. *Ankara Oftalmoloji Derneği VI. Ulusal Oftalmoloji Kursu Bülteni*, Kornea Cerrahisi, ed: Turaçlı ME, Öztek Ofset, Ankara, 1986, 37-41.
- 29) Parrish CM, Chandler JW: Corneal Trauma, in: *The Cornea*. ed: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, Wattman SR. Churchill Livingstone New York, 1988, 599-646.
- 30) Kenyon KR: Morphology and Pathologic Responses of the Cornea to Disease, in: *The Cornea-Scientific Foundations and Clinical Practice*. ed: Smolin G.,

Thoft RA, Little Brown and Company, Boston, 1983, 43-75.

- 31) Srinivasan BD, Vorgul BV, Iwamoto T, Eakins KE: The reepithelialization of rabbit cornea following partial and complete epithelial denudation. *Exp. Eye Res.*, 25:343-351, 1977.
- 32) Binder PS, Wickham MG, Zavala EY, Akers PH: Corneal Anatomy and Wound Healing. in: *Symposium on Medical and Surgical Diseases of the Cornea. Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology.* The CV Mosby Company, St Louis, 1980, 1:1-35.
- 33) Arffa RC: Epithelial Diseases, in: *Grayson's Diseases of the Cornea.* ed: Kist K, Rudolph P, Casey J, Mosby-Year Book, St Louis, 1991, 324-332.
- 34) Goldman JN, Dohlman CH, Kravitt BA: The basement membrane of the human cornea in recurrent epithelial erosion syndrome, *Tr. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol*, 73:471-481, 1969.
- 35) Weimar VL, Haraguchi KH: The development of enzyme activities in corneal connective tissue cells during the lag phase of wound repair. 5-Nukleotidase and succinic dehydrogenase. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 4: 853-866, 1965.
- 36) Crosson CE, Klyce SD, Beuerman RW: Epithelial wound closure in the rabbit cornea. A Biphasic Process. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 27: 464-473, 1986.

- 37) Gipson IK, Anderson RA: Actin filaments in normal and migrating corneal epithelial cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 16: 161-166, 1977.
- 38) Erda N: Kornea yara iyileşmesi. Türk Oftalmoloji Derneği XXIII. Ulusal Kongre Bülteni III, ed: Köker F, Ersöz TR, Kaya A, T. Oft. Der. Çukurova Şubesi, Adana, 1989, 1171-1179.
- 39) Schultz G, Chegini N, Grant M, Khaw P, MacKay S: Effects of growth factors on corneal wound healing, Acta Ophthalmol., 70:60-66, 1992.
- 40) Watanabe K, Nakagawa S, Nishida T: Stimulatory effects of fibronectin and EGF on migration of corneal epithelial cells, Invest Ophthalmol., Vis. Sci., 28:205-211, 1987.
- 41) Mian M, Beghe F, Mian E: Collagen as a pharmacological approach in wound healing. Int. J. Tiss Reac., 1-9, 1992.
- 42) Paallysaho T, Tervo T, Virtanen I, Tervo K: Integrins in the normal and healing corneal epithelium. Acta Ophthalmol., 70:22-25, 1992.
- 43) Davis WH, Elliott JH, Cohen S: Kinetics of corneal epithelial regeneration and epidermal growth factor. Invest. Ophthalmol., Vis. Sci., 13:804-809, 1974.
- 44) Jumblatt MM, Fogle JA, Neufeld AH: kolera toxin stimulates adenosine 3', 5'-monophosphate synthesis and epithelial wound closure in the rabbit cornea. Invest. Ophthalmol., Vis. Sci., 19:1321-1327, 1980.

- 45) Maguen E, Nesburn AB: Bandage Soft Contact Lenses. Modalities for Management of Corneal Surface Problems and Thinning Disorders, in: The Cornea, ed: Kaufman HE, McDonald MB, Barron BA, Waltman SR, Churchill Livingstone, New York, 1988, 647-667.
- 46) Kozarsky AM, Cavanagh HD: Therapeutic Hydrogel Lenses, in: Clinical Ophthalmology, ed: Duane T.D., Jaeger EA, Volum 4, Chap. 11, Harper and Row Publishers, Philadelphia, 1986, 1-5.
- 47) Aquavella JV: Therapeutic Uses of Hydrophilic Contact Lenses, in: Corneal Disorders Clinical Diagnosis and Management. ed: Leibowitz HM, WB Saunders Company, Philadelphia, 1984, 652-677.
- 48) Hull DS, Edelhauser HF, Hyndiuk RA: Ocular penetration of prednisolone and the hydrophilic contact lens, Arch Ophthalmol., 92:413-416, 1974.
- 49) Gasset AR, Kaufman HE: Bandage lenses in the treatment of bullous keratopathy. Am. J. Ophthalmol., 72:376-380, 1971.
- 50) Ardalı EG, Arslan MO: 45 vakada terapötik lens kullanımı ve sonuçları, T. Oft. Gaz., 18:567-572, 1988.
- 51) Sezer D, Eltutar K, Tortum Z, Uyar M, Pekgür N: SSK İstanbul Hastanesi Kontakt Lens Birimi Terapötik Lens Uygulamaları. XXV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongre Bülteni IV, T. Oft. Der. İstanbul Şubesi, İstanbul, 1991, 39-44.

- 52) İskeleli G, Başerer T, Aras C: Terapötik Kontakt Lensler. XXV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongre Bülteni IV, T. Oft. Der. İstanbul Şubesi, İstanbul, 1991, 45-48.
- 53) Buxton JN, Locke CR: A Therapeutic evaluation of hydrophilic contact lenses. Am. J. Ophthalmol., 72:532-535, 1971.
- 54) Gasset AR, Kaufman HE: Therapeutic uses of hydrophilic contact lenses. Am. J. Ophthalmol., 69:252-259, 1970.
- 55) Espy JW: Management of corneal problems with hydrophilic contact lenses. Am. J. Ophthalmol., 72:521-526, 1971.
- 56) Leibowitz HM, Rosenthal P: Hydrophilic contact lenses in corneal disease. I. Superficial, sterile, indolent ulcers. Arch Ophthalmol., 85:163-166, 1971.
- 57) Smiddy WE, Hamburg TR, Kracher GP, Gottsch JD, Stark WJ: Therapeutic contact lenses. Ophthalmology, 97:291-295, 1990.
- 58) Leibowitz HM, Rosenthal P: Hydrophilic contact lenses in corneal disease. II. Bullous keratopathy. Arch Ophthalmol., 85:283-285, 1971.
- 59) Dohlman CH, Boruchoff SA, Mobilia EF: Complications in use of soft contact lenses in corneal disease. Arch Ophthalmol., 90:367-371, 1973.
- 60) Aquavella JV, Jackson GK, Guy LF: Therapeutic effects of bionite lenses: Mechanisms of action. Ann Ophthalmol., 48:1341-1350, 1971.

- 61) Leibowitz HM: Hydrophilic contact lenses in corneal disease. IV. Penetrating corneal wounds. Arch Ophthalmol., 88:602-606, 1972.
- 62) McDermott ML, Chandler JW: Therapeutic uses of contact lenses. Therapeutic review. Survey Ophthalmol., 33:381-394, 1989.
- 63) Podos SM, Becker B, Asseff C, Hartstein J: Pilocarpine therapy with soft contact lenses. Am. J. Ophthalmol., 73:336-341, 1972.
- 64) Leaders FE, Hecht G, Van Hoose M, Kellog M: New polymers in drug delivery. Ann. Ophthalmol., 513-522, 1973.
- 65) Kaufman HE, Uotila MH, Gasset AR, Wood TO, Ellison ED: The medical uses of soft contact lenses. Trans Am Acad Ophthalmol. Otolaryngol., 75:361-373, 1971.
- 66) Waltman SR, Kaufman HE: Use of hydrophilic contact lenses to increase ocular penetration of topical drugs. Invest Ophthalmol., Vis. Sci., 9:250-255, 1970.
- 67) Matoba AY, McCulley JP: The effect of therapeutic soft contact lenses on antibiotic delivery to the cornea. Ophthalmology, 92-97, 1985.
- 68) Busin M, Spitznas M: Sustained gentamicin release by presoaked medicated bandage contact lenses. Ophthalmology, 95:796-798, 1988.
- 69) Krachmer JH, Purcell JJ: Bacterial corneal ulcers in cosmetic soft contact lens wearers. Arch Ophthalmol., 96:57-61, 1978.

- 70) Cohen EJ, Laibson PR, Arentsen JJ, Clemons CS: Corneal ulcers associated with cosmetic extended wear soft contact lenses. *Ophthalmology*, 94:109-113, 1987.
- 71) Holden BA, Mertz GW, McNally JJ: Corneal swelling response to contact lenses worn under extended wear conditions. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*, 24:218-226, 1983.
- 72) Mauger TF, Hill RM: Corneal epithelial healing under contact lenses. *Acta Ophthalmol.*, 70:361-365, 1992.
- 73) Hamano H, Hori M: Effect of contact lens wear on the mitoses of corneal epithelial cells: Preliminary report. *CLAO J.*, 9:133-136, 1983.
- 74) Aquavella JV, Musco PS, Ueda S, LoCascio JA: Therapeutic applications of a collagen bandage lenses: A Preliminary report. *CLAO J.*, 14:47-50, 1988.
- 75) Glatt HJ: Failure of collagen plugs to predict epiphora after permanent punctal occlusion, *Ophthalmic Surgery*, 23:292-293, 1992.
- 76) Mondino BJ: Collagen shields, *Am. J. Ophthalmol.* 112: 587-590, 1991.
- 77) Friedberg ML, Pleyer U, Mondino BJ: Device drug delivery to the eye. Collagen shields, iontophoresis, and pumps, *Ophthalmology*, 98:725-732, 1991.
- 78) Groden LR, White W: Porcine collagen corneal shield treatment of persistent epithelial defects following penetrating keratoplasty, *CLAO J.*, 16:95-97, 1990.

- 79) Frantz JM, Dupuy BM, Kaufman HE, Beuerman RW: The effect of collagen shields on epithelial wound healing in rabbits, *Am. J. Ophthalmol.*, 108:524-528, 1989.
- 80) Wagoner MD, Kenyon KR, Gipson IK, Hanninen LA, Seng WL: Polymorphonuclear neutrophils delay corneal epithelial wound healing in vitro, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 25: 1217, 1984.
- 81) Geasey SD, del Cerro M, De Paolis MD, Aquavella JV, Viola RS: Collagen shields as a vehicle for collecting and studying migratory cells on human corneas, *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*, 33:298-303, 1992.
- 82) Schiff WM, Speaker MG, McCormick SA: The collagen shield as a collagenase inhibitor and clinical indicator of collagenase activity on the ocular surface, *CLAO J.*, 18:59-63, 1992.
- 83) Shaker GJ, Ueda S, LoCascio JA, Aquavella JV: Effect of a collagen shield on cat corneal epithelial wound healing, *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*, 30:1565-1568, 1989.
- 84) Aquavella JV, del Cerro M, Musco P, Ueda S, De Paolis MD: The effect of a collagen bandage lens on corneal wound healing: A preliminary report, *Ophthalmic Surg.*, 18:570-573, 1987.
- 85) Yıldırım N, Gürer F, Yurdakul S, Başmak H, Açıkalın E: Kornea alkali yanıklarında kollajen lenslerin yara iyileşmesine etkileri. XXV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni II, T. Oft. Der. İstanbul Şubesi, İstanbul, 1991, 392-395.

- 86) Bankeroğlu F, Yavuz U, Soylu T: Penetran keratoplasti sonrası tekrarlayan epitel defektlerinin kollajen kornea şiltleri ile tedavisi. XXV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni II, T. Oft. Der. İstanbul Şubesi, İstanbul, 1991, 229-231.
- 87) Ruffini JJ, Aquavella JV, LoCascio JA: Effect of collagen shields on corneal epithelization following penetrating keratoplasty, Ophthalmic Surg., 20:21, 1989.
- 88) Fourman S, Wiley L: Use of a collagen shield to treat a glaucoma filter bleb leak, Am. J. Ophthalmol., 107:673, 1989.
- 89) Weissman BA, Lee DA: Oxygen transmissibility, thickness, and water content of three types of collagen shields, Arch. Ophthalmol., 106:1706-1708, 1988.
- 90) Bloomfield SE, Miyata T, Dunn MW, Bueser N, Stenzel KH, Rubin AL: Soluble gentamicin ophthalmic inserts as a drug delivery system, Arch. Ophthalmol., 96:885-887, 1978.
- 91) Pleyer U, Legmann A, Mondino BJ, Lee DA: Use of collagen shields containing amphotericin B in the treatment of experimental candida-albicans-induced keratomycosis in rabbits, Am. J. Ophthalmol., 113:303-307, 1992.
- 92) Phinney RB, Schwartz SD, Lee DA, Mondino BJ: Collagen-shield delivery of gentamicin and vankomisin, Arch Ophthalmol., 106:1599-1604, 1988.

- 93) Hwang DG, Stern WH, Hwang PH, MacGowan-Smith LA: Collagen shield enhancement of topical dexamethasone penetration, Arch Ophthalmol., 107:1375-1380, 1989.
- 94) Reidy JJ, Gebhardt BM, Kaufman HE: The collagen shield. A New vehicle for delivery of cyclosporin A to the eye, Cornea, 9:196-199, 1990.
- 95) Chen YF, Gebhardt BM, Reidy JJ, Kaufman HE: Cyclosporine-containing collagen shields suppress corneal allograft rejection, Am. J. Ophthalmol., 109:132-137, 1990.
- 96) Murray TG, Stern WH, Chin DH, MacGowan-Smith EA: Collagen shield heparin delivery for prevention of postoperative fibrin, Arch Ophthalmol., 108:104-106, 1990.
- 97) Demircan AN, Ersöz TR, Hacıyakupoğlu G, Varinli İ, Erken E: Kollajen shieldle, topikal, subkonjonktival ve sistemik yollardan uygulanan vankomisin tavşanlarda göz içine penetrasyonu. XXV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni II, T. Oft. Der. İstanbul Şubesi, İstanbul, 1991, 396-400.
- 98) Hobden JA, Reidy JJ, O'Callaghan RJ, Hill JM, Insler MS, Rootman DS: Treatment of experimental pseudomonas keratitis using collagen shields containing tobramisin, Arch Ophthalmol., 106:1605-1607, 1988.
- 99) Sawusch MR, O'Brien TP, Dick JD, Gottsch JD: Use of collagen corneal shields in the treatment of bacterial keratitis, Am. J. Ophthalmol., 106:279-281, 1988.
- 100) Assil KK, Zarnegar SR, Fouraker BD, Schanzlin DJ: Efficacy of tobramycin-soaked collagen shields vs

tobramycin eyedrop loading dose for sustained treatment of experimental pseudomonas aeruginosa-induced keratitis in rabbits, Am. J. Ophthalmol., 113:418-423, 1992. .

- 101) Clinch TE, Hobden JA, Hill JM, O'Callaghan RJ, Engel LS, Kaufman HE: Collagen shields containing tobramycin for sustained therapy (24 hours) of experimental pseudomonas keratitis, CLAO J., 18:245-247, 1992.
- 102) Pflugfelder SC, Murchison JF: Corneal toxicity with an antibiotic steroid-soaked collagen shield, Arch Ophthalmol., 110:20, 1992.
- 103) Finkelstein I, Trope GE, Menan IA, Rootman DS, Basu PK: Potential value of collagen shields as a subconjunctival depot release system, Current Eye Research, 9:653-659, 1990.
- 104) Nakada S, del Cerro M, Aquavella JV: Effect of PDGF, IGF, and EGF on corneal wound healing and reinnervation (abstract 260) Annual Meeting Abstract Issue, Invest Ophthalmol. Vis. Sci., 31:14, 1990.
- 105) Ros FE, Tjil JW, Faber JAJ: Bandage lenses: Collagen shield vs. hydrogel lens, CLAO J., 17:187-190, 1991.
- 106) Sümbüloğlu K: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik, Matis Yayınları, Çağ Matbaası, Ankara, 1978, 118-197.
- 107) Matsuda Mamoru, Ubels JL, Edelhausert HF: A larger corneal epithelial wound closes at a faster rate. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 26:897-900, 1985.

- 108) Parkison G, Schuchardt: A standard large wound of the corneal epithelium in the rabbit. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 18:103-106, 1979.
- 109) Petroustos G, Guimaraes R, Giraud J, Pouliquen Y: Antibiotics and corneal epithelial wound healing, Arch Ophthalmol., 101:1775-78, 1983.
- 110) Ubels JL, Edelhauser HF, Austin KH: A comparison of healing of corneal epithelial wounds stained with fluorescein or Richardson's stain. Invest. Ophthalmol., Vis. Sci., 23:127-131, 1982.
- 111) Sandvig KU, Haaskjold E, Bjerknes R: Regeneration of the rat corneal epithelium after injury, Acta Ophthalmol., 69:717-722, 1991.