T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SIÇANLARDA KOMPLET FREUND'S ADJUVANTI İLE İNDÜKLENEN MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU SONRASI TARSAL KONJONKTİVAYA UYGULANAN TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN ETKİSİ

Dr. Yeliz Lerzan Baybar

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SIÇANLARDA KOMPLET FREUND'S ADJUVANTI İLE İNDÜKLENEN MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU SONRASI TARSAL KONJONKTİVAYA UYGULANAN TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN ETKİSİ

Dr. Yeliz Lerzan Baybar

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serap Yurttaşer Ocak
Yardımcı Tez Danışmanı: Doç. Dr. Akın Çakır

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL /2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve akademik rehberlikleriyle yolumu aydınlatan, değerli katkı ve destekleriyle mesleki gelişimime katkıda bulunan Klinik Şefimiz Sayın Prof. Dr. Mustafa Nuri Elçioğlu'na ve uzmanlık sürecimin her aşamasında yapıcı yaklaşımı, yönlendirici tutumu ve ilham verici duruşuyla bana yol gösteren Eğitim Sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Arzu Taşkıran Çömez'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde bilgi ve deneyimiyle bana rehberlik eden, her aşamada desteğini hissettiren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Serap Yurttaşer Ocak'a katkıları ve yol göstericiliği için teşekkür ederim.

Ayrıca, tez çalışmamda yardımcı danışmanlığımı üstlenen, bilgi ve deneyimiyle desteğini hissettiren Sayın Doç. Dr. Akın Çakır'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli uzmanlarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan, desteğiyle bana güç veren sevgili asistan arkadaşım Dr. Öznur Aday'a özel olarak teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca mesleki ve insani yönümü geliştirmemde katkı sunan, özverili çalışmalarıyla her zaman yanımda olan tüm hemşirelere, sekreterlerimize ve değerli hastane personelimize gönülden teşekkür ederim.

Tez sürecimin her adımında ve tıp hayatım boyunca ne zaman başım sıkışsa desteğini benden esirgemeyen, gerçek bir dost olan sevgili arkadaşlarım başta Dr. Hande Efe ve Dr. Durmuş Bora Çağer'e varlıkları için minnettarım. Asistanlık hayatım boyunca motivasyon kaynağı olan Dr. Günay Güldoğuş'a teşekkür ederim.

Tüm bu sürecin en başından beri yanımda olan, sevgileriyle beni bugünlere taşıyan kıymetli aileme; başta güçlü desteğiyle beni her zaman cesaretlendiren ve benim için sen herzaman herşeyi başarırsın diyen sevgili canım annem Soley Baybar'a ve özverili

varlığıyla her zaman,her koşulda yanımda olan canım babam Benan Baybar'a teşekkür ederim.

Tüm bu sürecin en özel, en derin ve en kıymetli teşekkürünü ise sevgili ablam Melis Baybar'a sunuyorum. Hayatımın her adımında yanımda olan bir yol arkadaşı, bir ilham kaynağı ve sarsılmaz bir dayanak oldun. Beni benden önce düşünen, gerektiğinde benim için yorulan, hayallerime en az benim kadar inanan canım ablam. Senin kardeşin olmak, hayatta sahip olduğum en büyük şanstır.

Ve son olarak, yorulduğumda beni omuzlayan, sabrıyla, sevgisiyle, inancıyla yanımda duran müstakbel eşim Balkan Evrensel'e kalpten teşekkür ederim. Varlığın, bu yolculuğun en güven veren limanı oldu.Hayatın her alanında olduğu gibi bu süreçte de gösterdiğin anlayış, sabır ve sevgiyi hiçbir zaman unutmayacağım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
TABLO LİSTESİ vii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. GÖZ KAPAĞI ANATOMİSİ 3
2.1.1 Deri 3
2.1.2. Protraktör kaslar 3
2.1.3. Orbital Septum Ve Yağ 4
2.1.4. Retraktör Kaslar 5
2.1.5. Tarsus 6
2.2. MEIBOMIAN BEZ 7
2.2.1. Anatomisi 7
2.2.2 Embriyolojisi Ve Histolojisi 8
2.2.2.1. EMBRİYOLOJİSİ 8
2.2.2.2. Histolojisi 9
2.3. MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU 10
2.3.1. Meibomian Bez Disfonksiyonunun Tanimi ve Epidemiyolojisi 10
2.3.2. Mbd'nin Patogenez ve Mekanizmasi 10
2.3.3. Mbd'nin Klinik Bulgulari Ve Tani Yöntemleri 11
2.4. MBD İLE KURU GÖZ İLİŞKİSİ 12
2.5. MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU TEDAVİSİ 13

2.5.1. Meibomian Bez Disfonksiyonu Tedavisinde Mevcut Seçenekler 13
2.5.1.1. Göz kapağı hijyeni ve termal tedavi..... 13
2.5.1.2. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları 14
2.5.1.3. Minimal İnvaziv ve Cerrahi Tedaviler..... 14
2.5.1.4. Meibomian Bez Disfonksiyonu tedavisinde Platelet Zengin Plazma Uygulaması 15
3. GEREÇ VE YÖNTEM 17
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE HAYVANLAR..... 17
3.2. MEIBOMIAN BEZ DISFONKSIYONU MODELI..... 18
3.2.1. Meibomian Gland Orifice Skorlama (MGOS) Sistemi:..... 19
3.3. HAYVANLARIN GRUPLANDIRILMASI VE UYGULAMA PLANI 19
3.4. PLATELET ZENGIN PLAZMA (PRP) HAZIRLIĞI..... 19
3.4.1. Kan Alımı ve Hacim Hesabı 20
3.4.2 İlk Santrifüj 20
3.4.3. İkinci Santrifüj 21
3.4.4. Uygulama Öncesi Hazırlık..... 21
3.5. PRP ENJEKSIYON PROTOKOLÜ 21
3.6. DEĞERLENDIRME ZAMANLAMASI VE HISTOLOJIK İNCELEME 22
3.7. KLINIK DEĞERLENDIRME PARAMETRELERI..... 22
3.7.1 Teleanjiektazi Skoru..... 22
3.7.2 Schirmer Testi 23
3.7.3. Gözyaşı Film Kırılma Süresi (TBUT)..... 23
3.7.4. Fluorescein ile Boyanma Skoru 24
3.8. HISTOPATOLOJIK İNCELEME 24
3.9. İSTATISTIKSEL ANALIZ 25
4. BULGULAR..... 27

5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇ 42
KAYNAKLAR 44

SİMGELER VE KISALTMALAR

MBD: Meibomian Bez Disfonksiyonu

PRP: Trombositten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma)

CFA: Komplet Freund's Adjuvantı (Complete Freund's Adjuvant)

TBUT: Gözyaşı Filmi Kırılma Zamanı (Tear Break-Up Time)

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

TNF-α: Tümor nekroz faktör-alfa

TFOS DEWS II: Gözyaşı filmi ve Oküler Yüzey Derneği Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (Tear Film & Ocular Surface Society-İnternational Dry Eye Workshop)

IPL: Yoğun Atımlı Işık Terapisi

°C : Santigrat derece (Celsius)

Mm: Milimetre

Ml: Mililitre

µL:Macrolitre

MGOS: Meibomian Gland Orifice Skorlama

PPP: Trombositten Fakir Plazma

(Platelet Poor Plasma)

Sn: saniye

H&E: hematoksilen-eozin

RM-ANOVA: Tekrarlı ölçümler varyans analizi (Repeated Measures ANOVA)

Ort.: Ortalama

SS: Standart Sapma

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü beta

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

OSDİ: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Orifis Tıkanıklığı Skorlaması

Tablo 2: Teleanjiektazi Skorlaması

Tablo 3: Fluorescein ile Boyanma Skoru

Tablo 4:PRP ve Kontrol Gruplarının Telenjiektazi Skorlarına Ait Tanımlayıcı İstatistikleri.

Tablo 5: Gruplara Göre Schirmer Testi Sonuçlarının Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 6: PRP ve Kontrol Gruplarının TBUT Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Tablo 7: PRP ve Kontrol Gruplarının Fluorescein Boyanma Skorlarına Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Tablo 8: PRP ve Kontrol Gruplarının Uygulama Öncesi Ölçümlerine Ait Bağımsız Örneklem t-Testi Sonuçları

Tablo 9: Telenjiektazi Skorlarına İlişkin Tekrarlı Ölçümler ANOVA Sonuçları

Tablo 10: Schirmer Skorlarına İlişkin Tekrarlı Ölçümler ANOVA Sonuçları

Tablo 11: TBUT Skorlarına İlişkin Tekrarlı Ölçümler ANOVA Sonuçları

Tablo 12: Fluorescein Skorlarına İlişkin Tekrarlı Ölçümler ANOVA Sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Göz kapağının anatomik yapıları

Şekil 2: Üst ve alt göz kapaklarının tarsal plaklarındaki meibomian bezlerinin topografisi.

Şekil 3: PRP ve Kontrol Gruplarında Telenjiektazi Skorlarının Haftalara Göre Değişimi

Şekil 4 PRP ve Kontrol Gruplarında Schirmer Testinin Haftalara Göre Değişimi

Şekil 5: PRP ve Kontrol Gruplarında TBUT Ölçümlerinin Haftalara Göre Değişimi

Şekil 6:PRP ve Kontrol Gruplarında Fluorescein Boyanma Skorlarının Haftalara Göre Değişimi

Şekil 7: Deney gruplarına ait göz kapağı doku morfolojisi

ÖZET

Siçanlarda Komplet Freund's Adjuvanti İle İndüklenen Meibomian Bez Disfonksiyonu Sonrasi Tarsal Konjonktivaya Uygulanan Trombositten Zengin Plazmanin Etkisi

Amaç: Bu deneysel çalışmanın amacı, komplet Freund's adjuvanı ile indüklenen meibomian bez disfonksiyonu sıçan modelinde, intratarsal yolla uygulanan trombositten zengin plazmanın oküler yüzey parametreleri ve meibomian bez yapısı üzerindeki terapötik etkilerini değerlendirmektir. Konvansiyonel tedavi yöntemlerine dirençli MBD olguları için biyolojik temelli, minimal invaziv bir tedavi seçeneği olarak PRP'nin potansiyel etkinliğini ortaya koymak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu kontrollü deneysel çalışmada, 16 adet dişi Wistar sıçan (toplam 32 göz) kullanıldı. Tüm sıçanlara bilateral olarak komplet Freund's adjuvanı enjeksiyonu yapılarak meibomian bez disfonksiyonu oluşturuldu. Hayvanlar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Tedavi grubundaki sıçanlara 14., 21. ve 28. günlerde üst ve alt göz kapaklarına toplam 60 µL olacak şekilde intratarsal trombositten zengin plazma enjeksiyonu uygulandı. Kontrol grubuna aynı protokolde serum fizyolojik enjekte edildi. Her göz bağımsız olarak değerlendirilerek, 14., 21., 28. ve 35. günlerde teleanjiektazi skoru, Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı ve fluorescein boyanma parametreleri kaydedildi. Çalışma sonunda tüm sıçanlara ötanazi uygulanarak histopatolojik inceleme yapıldı.

Bulgular: Araştırmada uygulama öncesi ölçülen teleanjiektazi skoru, Schirmer testi, TBUT ve fluorescein boyanma skorları açısından PRP ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$); bu durum, grupların başlangıç düzeylerinde homojen olduğunu göstermektedir.Zaman içindeki değişimlere göre; kontrol grubunda teleanjiektazi skorlarında anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0.005$), buna karşın PRP grubunda anlamlı bir azalma saptanmıştır ($F(p=0.006$). Schirmer testi sonuçları kontrol grubunda anlamlı bir değişim göstermemiştir ($p=0.135$). Ancak PRP grubunda Schirmer skorlarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış kaydedilmiştir ($p<0.001$) 0. gün ile sonraki tüm zaman noktaları arasında

anlamlı farklar bulunmuştur.TBUT değerleri kontrol grubunda zaman içinde anlamlı değişiklik göstermemiştir (p=0.076). Buna karşılık PRP grubunda TBUT skorlarında anlamlı birartış gözlenmiştir (p<0.001) 0. gün ile tüm diğer günler arasında anlamlı fark saptanmıştır.Fluorescein boyanma skorlarında, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır.(p=0.168) PRP grubunda ise anlamlı bir azalma gözlenmiştir (p=0.046); özellikle 0. gün ile 21. gün ölçümleri arasında anlamlı fark izlenmiştir.

Sonuçlar: PRP uygulaması, teleanjiektazi skorlarını ve fluorescein boyanma düzeylerini anlamlı biçimde azaltırken; Schirmer testi ve TBUT üzerinde de belirgin artış sağlamıştır. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olup, özellikle Schirmer testi ve TBUT için etkili büyüklüklerin yüksekliği dikkat çekicidir.Elde edilen bulgular, PRP'nin inflamasyonu baskılayıcı ve gözyaşı film tabakasını destekleyici özellikleriyle, meibomian bez fonksiyonlarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yönüyle PRP, tedaviye dirençli MBD olgularında biyolojik temelli bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meibomian bez disfonksiyonu, trombositten zengin plazma, hayvan deneyi, komplet Freund’s adjuvant

ABSTRACT

The Effect of Platelet-Rich Plasma Applied to the Tarsal Conjunctiva Following Meibomian Gland Dysfunction Induced by Complete Freund's Adjuvant in Rats

Purpose: The aim of this experimental study was to evaluate the therapeutic effects of intratarsally administered platelet-rich plasma (PRP) on ocular surface parameters and meibomian gland structure in a rat model of meibomian gland dysfunction (MGD) induced by complete Freund's adjuvant. The study also aimed to demonstrate the potential efficacy of PRP as a biological and minimally invasive treatment option for refractory cases of MGD.

Material and Methods: In this controlled experimental study, 16 female Wistar rats (a total of 32 eyes) were used. Meibomian gland dysfunction (MGD) was bilaterally induced in all animals by injecting complete Freund's adjuvant (CFA). The rats were randomly divided into two groups. The treatment group received intratarsal injections of platelet-rich plasma (PRP) at a total dose of 60 μL per eye (administered to both upper and lower eyelids) on days 14, 21, and 28. The control group received isotonic saline injections following the same protocol. Each eye was evaluated independently, and the following parameters were recorded on days 14, 21, 28, and 35: telangiectasia score, Schirmer test, tear break-up time (TBUT), and fluorescein staining. At the end of the study, all animals were euthanized, and histopathological examination of eyelid tissues was performed.

Results: At baseline, there were no statistically significant differences between the PRP and control groups in terms of telangiectasia score, Schirmer test, TBUT, or fluorescein staining ($p>0.05$), indicating group homogeneity at the start of the study. Over time, telangiectasia scores significantly increased in the control group ($p=0.005$), whereas a significant decrease was observed in the PRP group ($p=0.006$). Schirmer test scores showed no significant change in the control group ($p=0.135$); however, the PRP group demonstrated a highly significant increase over time ($p<0.001$), with statistically significant differences between day 0 and all subsequent time points. TBUT values did not change significantly in the control group ($p=0.076$), but the PRP

group exhibited a significant improvement ($p<0.001$), with all post-treatment time points differing significantly from baseline. Fluorescein staining scores showed no significant change in the control group ($p=0.168$), while the PRP group showed a statistically significant reduction ($p=0.046$), particularly between day 0 and day 21.

Conclusion: PRP treatment led to a significant reduction in telangiectasia scores and fluorescein staining levels, along with a marked increase in Schirmer test values and TBUT. These changes were statistically significant, with particularly high effect sizes observed for the Schirmer test and TBUT. The findings suggest that PRP has the potential to improve meibomian gland function through its anti-inflammatory effects and support of tear film stability. Therefore, PRP stands out as a promising biological treatment option for refractory cases of meibomian gland dysfunction.

Keywords: Meibomian gland dysfunction, platelet-rich plasma, animal study, complete Freund's adjuvant

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meibomian bez disfonksiyonu (MBD), gözyaşı filmi dengesinin bozulmasına yol açar kuru göz, blefarit ve diğer göz yüzeyi hastalıklarının gelişiminde önemli bir rol oynar.MBD, meibomian bezlerinin inflamasyonu, tıkanması ve sekresyon bozukluğu ile karşımıza çıkar. MBD tedavisinde birçok tedavi seçenekleri bulunmaktadır, ancak etkili ve kalıcı bir çözümü bulunamamıştır. MBD'nin patofizyolojisi kompleks bir süreçtir ve çok çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişen bir tablodur.Bu nedenle doğru ve kalıcı bir tedavi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Komple Freund's adjuvanti (CFA), inflamasyonu ve bağışıklık yanıtını indüklemek amacıyla kullanılan güçlü bir immünolojik ajandır. Birçok çalışmada CFA ile sıçan modellerinde MBD indüklenmiştir, CFA, MBD'nin histopatolojik özelliklerini ve inflamatuar süreçlerini taklit ederek meibomian bezlerinde fonksiyon bozukluğu ve göz yaşı tabakasında anormalliklere yol açmaktadır. Bu durum MBD tedavisi üzerine yapılan çalışmalarda özellikle hayvan çalışmalarında önemli bir deneysel ajan olarak kullanılmasına yol açmıştır.

Son yıllarda çok popüler olan, trombositten zengin plazma (PRP), doku iyileşmesini hızlandırması ve inflamasyonu azaltması ile dikkat çekmiştir. PRP, kanın trombositlerden zengin kısmıdır, büyüme faktörleri ve diğer iyileşme ajanlarıyla yoğunlaştırılmıştır. Son yıllarda birçok araştırmalarda topikal ve enjekte edilebilir hemotürevler, şiddetli oküler yüzey hastalıkları için etkili tedaviler arasında yer almaktadır. Bu tedavi yöntemi, özellikle hasar görmüş dokuların iyileşmesini destekleme amacıyla dermatoloji, ortopedi ve oftalmoloji alanlarında kullanımı araştırılmaktadır. Ancak, PRP'nin MBD tedavisindeki etkinliği henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Ayrıca daha önce birçok çalışmada PRP'nin damla versiyonları uygulanmıştır fakat saklama koşulları zorlu olması nedeniyle etkisi şüpheli olarak kanıtlanmıştır.

Bu çalışmada, CFA ile indüklenen meibomian bez disfonksiyonunun sıçan modelinde, tarsal konjonktivaya enjekte edilen PRP'nin etkileri araştırılacaktır.

Bu çalışmanın temel amacı, sıçanlarda CFA ile indüklenen MBD'nin tarsal konjonktivaya uygulanan PRP ile tedavi edilmesinin potansiyel etkilerini incelemektir. Özellikle, PRP'nin damla şeklinde topikal olarak değil de enjeksiyon şeklinde inflamasyonun primer kaynağı olan tarsa uygulayarak meibomian bezlerinin fonksiyonlarının iyileştirilmesi ve gözyaşı filmi kalitesinin düzeltilmesi amaçlanmıştır. Çalışma, PRP uygulamasının, meibomian bezlerinin yapısal ve fonksiyonel bozukluklarının düzeltilmesi ve histopatolojik olarak ortaya koymayı hedeflemektedir. Bu sonuçlar, PRP'nin MBD tedavisinde yeni bir seçenek olma potansiyelini ortaya koyup klinik uygulamaların önünü açmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GÖZ KAPAĞI ANATOMİSİ

Göz kapağı, gözün korunmasını sağlayan bir yapıdır. Her iki gözde de üst ve alt olmak üzere iki adet göz kapağı bulunmaktadır. Her göz kapağının anatomisi birbirine benzerdir, ancak bazı yapısal farklılıklar vardır. Göz kapağı, birkaç katmandan oluşur ve her birinin farklı fonksiyonları vardır. [1]

2.1.1 Deri

Göz kapağının dışında ince bir cilt bulunur. Göz çevresinde bulunan en ince tabaka cilt tabakasıdır.
Cilt katmanı, yağ bezleri, ter bezleri ve kıl folikülleri içerir. [1, 2]

2.1.2. Protraktör Kaslar

Orbicularis oculi, göz kapağının ana protraktör kasıdır ve önemli işlevleri vardır. Kas, dairesel liflerden oluşur ve çizgili kas yapısındadır. VII. kranial sinir tarafından uyarılır. Kas kasıldığında, palpebral aralık daralır ve göz kapakları kapanır. Orbicularis oculi kası, anatomik ve fizyolojik olarak iki ana kısımdan oluşur.[2]

Palpebral Kısım: İstemsiz göz hareketlerinden sorumlu kısımdır ve iki kısımdan oluşur:

Preseptal Kısım: Derin ve yüzeyel kas liflerinden oluşur. Yüzeyel lifler, iç kantal tendonun yüzeyel kısmından başlarken, derin lifler lakrimal kese etrafındaki fasya ve arka lakrimal kenar çıkıntısından başlar. Bu kas kasıldığında, lakrimal kese içinde negatif basınç oluşur. Lifler, alt ve üst kısımlardan gelen liflerle lateral bir birleşim çizgisi (raphe) oluşturur.[1, 2]

Pretarsal Kısım: Dış kantal tendonlardan başlar ve yapışma alanı iç kısımda yüzeyel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır. Derin lifler posterior lakrimal kenar çıkıntısına bağlanarak Horner kasını oluşturur. Kasılma sırasında göz kapakları kapanır ve punktumlar içeri kayarak lakrimal pompa mekanizmasında rol oynar.

Pretarsal liflerin kapak kenarında ince bir şerit oluşturduğu Riolan kası, gri çizgi oluşumunda ve Meibomian bezlerinin salgılarının boşaltılmasında görev alır. Pretarsal kısmın üst ve alt segmentleri, lateral kantal alanda birleşerek lateral kantal tendonları oluşturur.[2]

Orbital Kısım: Gözün sıkıca kapanmasından sorumlu olan bu kas, maksiller kemiğin frontal kısmı, frontal kemiğin orbital kısmı, medial kantal tendon ve korrugator supersili kasıyla bağlantı kurar. Kas lifleri, orbital rim etrafında elips şeklinde bir düzen oluşturur. Kasın medial kısmı, kaşın iç kısmına bağlanarak kaş hareketini etkiler. Orbital bölüm, istemli bir kas gibi çalışarak gözleri güçlü bir şekilde kapatmayı sağlar. Bu kas, sadece göz kapağı hareketlerinden değil,aynı zamanda lakrimal pompa mekanizmasının düzenlenmesinden de sorumludur. [2]

Göz kapaklarının kapanmasına katkıda bulunan diğer iki kas ise korrugator supersili ve proserus kaslarıdır (10).

2.1.3. Orbital Septum Ve Yağ

İnce ve lifli bir bağ dokusu tabakasıdır. Aynı zamanda ön göz kapağı yapılarını orbit içi yapılardan ayırır. Superior orbital septum, superior orbital kenarın periostunu superior tarsal sınırın üzerindeki levator aponörozuna bağlar.

İnferior orbital septum, inferior orbital kenarının periosteumunu inferior tarsal sınırın hemen altındaki kapsulopalpebral fasyaya bağlar.

Orbital yağ, orbital septum, üst kapaktaki levator aponörozu ve alt kapağın kapsülopalpebral fasyasının hemen arkasında bulunur. Üst kapakta iki ayrı sanrtal ve nazal yağ yastığı vardır. Alt göz kapağında ise üç yağ yastığı vardır: nazal santral ve temporal. Alt oblik kas, alt göz kapağındaki medial ve santral yağ yastığı arasında bulunmaktadır. Orbital cerrahi sırasında alt oblik kas önemli bir anatomik yapıdır[1, 2].

2.1.4. Retraktör Kaslar

Kası, levator aponevrozu ve superior tarsal kas (Müller kası) ile üst kapak retraktörleri oluşmaktadır, alt kapak retraktörleri ise kapsulopalpebral ligaman ve inferior tarsal kaslardan oluşmaktadır.[2]

Levator Palpebra Superior Kası: Üst rektus kasının üzerinde bulunur. Orbikularis kasının liflerinin arasından geçer ve üst kapakta sonlanır.[2]

Whitnall Ligamanı: 15-20 mm tarsın üzerinde bulunan ve üst orbital kenarın arkasında, levatora doğru uzanan fibröz bir bant olan Whitnall ligamanı, iç kısmında superior oblik kas kılıflarıyla birleşirken, dış kısmı lakrimal bez kapsülüyle birleşir. Görevlerinden biri üst göz kapağı ve superior orbital dokular için asıcı destek sağlamaktır. Aynı zamanda, levator kasının kuvvet yönünü değiştirerek kapağın daha verimli bir şekilde yukarı kaldırılmasını sağlar. Cerrahi sırasında Whitnall ligamanı kesildiğinde, levator kası fonksiyonel olarak uzar ve zayıflar, bu da göz kapağının aşağıya düşmesine neden olur. Alt kapaktaki karşılığı ise Lockwood ligamanıdır.[2]

Levator Aponevrozu: Levator aponevrozu, tarsın 10 mm üstünde orbital septumla birleşir ve tarsın üst kenarına 3-4 mm mesafede ön ve arka liflerine ayrılır. Ön lifler, pretarsal orbikularis kası lifleri arasındaki septumlarda sonlanırken, arka lifler tarsın alt 2/3'ünde sonlanır. Aponevrozun medial ve lateral kantal bölgelerdeki sonlanmaları levator boynuzu olarak adlandırılır. Lateral boynuz, oldukça güçlü olup, lakrimal bezin iki parçaya ayrılmasına ve lateral tarsal ligamanın yapısına katılmasına yol açar. Medial boynuz ise zayıf olup, arka lakrimal kreste bağlanır.[2]

Müller Kası: Müller kası düz kas yapısındadır, üst servikal sempatik gangliondan gelen sempatik sinirlerle innerve edilir. Tars üst kenarından 12-15 mm yukarıda, Whitnall ligamanı seviyesinde levator aponevrozu ile birleşir ve tars üst kenarına yapışır. Üst göz kapağının periferik damar arkı, Müller kası ile levator aponevrozu arasında yer alır. Müller kası, üst göz kapağının kaldırılmasına yaklaşık 2 mm katkı sağlar. Horner Sendromu (3.kranial sinir felci) durumunda hafif pitozis görülebilir.[2]

Kapsulopalpebral Ligamanı ve Lockwood Ligamanı: Kapsulopalpebral ligaman, üst kapakta yer alan levator aponevrozu ile benzer bir yapıdadır ve alt kapakta bulunur. Alt rektus kasının kapsulopalpebral fasyasından köken alır, ikiye ayrılır ve inferior oblik kasını çevreler.Ön kısmında birleşerek Lockwood ligamanını oluşturur. Alt kapakta bulunan inferior tarsal kas, Müller kasının karşılığı olarak kabul edilir.[2]

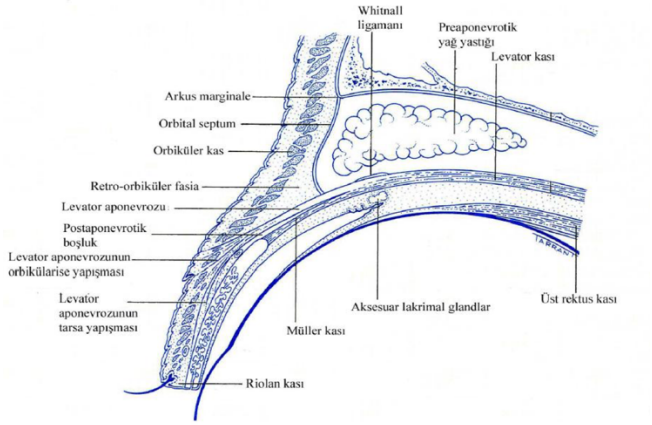
2.1.5. Tarsus

Tarsal plakalar, göz kapaklarının ana yapısı olarak adlandırılır. Yoğun bağ dokusu meibomian bezler ve kirpik folikülleri bulunur. Üst göz kapağında yaklaşık 30 meibomian bezi ve alt göz kapağında 20 meibomian bezi vardır. Üst göz kapağının tarsal plakası göz kapağının ortasında dikey olarak 10 mm ila 12 mm arasındadır ve alt göz kapağının tarsal plakası merkezi göz kapağında dikey olarak 4 mm'ye kadardır. Üst ve alt tarsal plakalar yatay uzunlukları 29 mm'dir.

Her iki tarsal plakanın da medial ve lateral kantal tendonları periosteum'a yapışır. Kapak kenarına paralel ve kirpik çizgisinin arkasında bir sıra halinde uzanan Meibomian bezleri ile , Zeis ve Moll bezleri de bulunmaktadır ve sırasıyla lipit ve ter salgılar.[2]

2.1.6. Konjonktiva

Keratinize olmayan skuamöz epitel, göz kapaklarının iç yüzeyini örter ve korneanın kenarına kadar uzanarak, göz küresinin ön yüzeyini kaplamaya devam eder. Konjonktiva, oküler dokuları nemli tutmaya yardımcı olan müsin salgılayan kadeh hücreleri ve yardımcı lakrimal bezler içerir.[2]

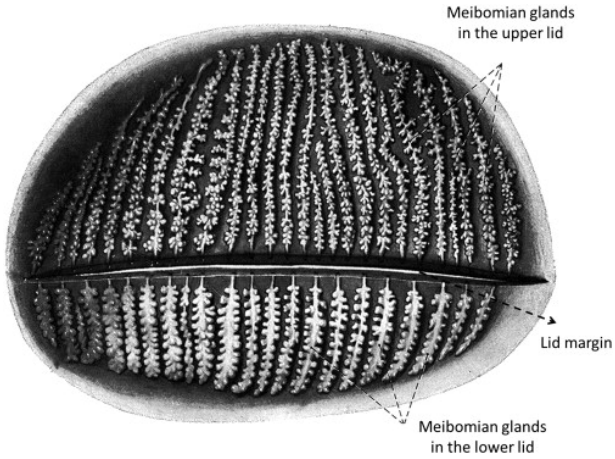


Şekil 1. Göz kapağının anatomik yapıları.[2]

2.2. MEIBOMIAN BEZ

2.2.1. Anatomisi

Bir meibomian bezi, uzun bir merkezi kanalın etrafında sekretuar asinik kümelerinden oluşur ve bu kümeler kısa kanalcıklarla birbirine bağlanır. Merkezi kanalın bir ucu kapalıdır ve diğer ucu göz kapağının arka sınırına yakın bir noktada, mukokutanöz birleşimin hemen önünde, göz kapağı kenarında açılır. Üst göz kapağındaki tarsal plaka, yaklaşık 1 cm kadar yukarıya doğru uzanarak ortada yarım daire şeklinde genişler ve temporal ile nazal taraflarda daralırken, alt göz kapağındaki tarsal plaka daha küçük olup, nazal taraftan temporal tarafa kadar yaklaşık eşit uzunlukta bir şerit halindedir. [3, 4]



Şekil 2: Üst ve alt göz kapaklarının tarsal plaklarındaki meibomian bezlerinin topografisi. [3]

2.2.2 Embriyolojisi Ve Histolojisi

2.2.2.1. Embriyolojisi

Meibomian bezlerinin embriyonik gelişimi, gebeliğin üçüncü ve yedinci ayları arasında, göz kapağı gelişiminin kapalı-lid aşamasında gerçekleşir. Bu dönemde, göz kapağındaki mezodermal bağ dokusu, tarsal plaka, kaslar (orbiküler kas ve Riolan kası), kan damarları ve dış göz kapağı derisinin altındaki bağ dokusuna dönüşür. [3]

Meibomian bezlerinin gelişimi ektoderm tabakasından başlayarak mezoderm içine doğru büyür. Meibomian bezlerinin embriyolojik gelişimi, göz kapaklarının sızdırmazlık fonksiyonu sağlama aşamasında, göz kapaklarının farklılaşması sürecinde meydana gelir. Bu bezler, saç kökleriyle doğrudan ilişkilidirler ancak embriyo gelişimi, yapı ve keratinizasyon özellikleri açısından kirpiklerle önemli benzerlikler gösterir.[3, 5]

Meibomian bezlerinin anlage'ı (embriyonik başlangıç yapısı), tıpkı saç foliküllerinin anlage'ı gibi, ektoderm kökenlidir. Bu başlangıç yapısından, daha sonra meibomian bezinin sekresyon işlevini yerine getiren yapılar gelişir. Gelişim sürecinde, epiteliyal kordonlardan yan çıkıntılar oluşur. Bu çıkıntılar, bağlayıcı kanalcıklara ve

yağ salgılayan holokrin sebase asiniklerine dönüşür. Bu salgılar, gözyaşı menisküsünün oluşumuna katkı sağlar.[6]

Meibomian bezlerinde lipit üretimi, oldukça önemli bir rol oynar. Lipitler, gözyaşının buharlaşmasını engeller ve göz yüzeyinin korunmasına yardımcı olur. Bu süreç, bezlerin gelişimiyle paralel bir şekilde ilerler. Lipit üretimi sonrasında, keratohyalin granüllerinin oluşumu başlar. Bu durum, meibomian bezlerinin fonksiyonel olgunluğa ulaşmasını sağlar.[6]

2.2.2.2. Histolojisi

Meibomian bezler, gözyaşının buharlaşmasını engelleyen lipit yani daha çok yağ salgısı üretir. Meibomian bezlerinin histolojik yapısı, salgı fonksiyonlarıyla doğrudan ilişkilidir.

Meibomian bezleri, bağ dokusu kapsülleriyle çevrilidir ve bu kapsüller bezlerin korunmasına yardımcı olur. Bezler, çok sayıda alveolar yapıya sahip olup, meibum adı verilen viskoz, lipid bazlı salgıyı üretir.[7]

Meibositler: Meibomian bezlerinin sekresyonunu sağlayan hücreler **meibositler**dir. Bu hücreler, bezlerin alveolar bölgesinde bulunur ve meibum üretimini gerçekleştirir. Meibositler, hücresel dönüşüm süreciyle meibum salgılayacak şekilde farklılaşırlar.[5, 7]

Meibum: Meibomian bezlerinden salgılanan meibum, lipitlerden özellikle trigliseritler, steroller, ve seramitler zengin bir bileşiktir. Meibum, gözyaşı filmindeki lipid tabakasını oluşturur ve bu tabaka, gözyaşlarının buharlaşmasını engelleyerek göz yüzeyinin nemli kalmasını sağlar.[7, 8]

Meibomian bezlerinin çevresinde bulunan düz kas hücreleri, göz kırpma sırasında aktive olarak bezlerin salınımını artırır. Bezlerin merkezinde yer alan alveolar bölge, meibumun üretildiği ve depolandığı kısımdır. Meibomian bezlerinin salgısı, bezin kanalları aracılığıyla göz kapağındaki kenara taşınır ve burada gözyaşı filmine karışarak lipid tabakasını oluşturur.[7, 8]

Göz Kırpma ile Uyarım: Göz kırpma, gözyaşı filmindeki lipid tabakasının sürekli olarak yenilenmesini sağlayan önemli bir mekanizmadır. Bu hareket, meibomian bezlerinin düz kaslarını uyararak, bezlerin salgılarını dışarıya itmesine yardımcı olur.[7, 8]

2.3. MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU

2.3.1. Meibomian Bez Disfonksiyonunun Tanimi ve Epidemiyolojisi

Meibomian bezleri, göz kapaklarının tarsal plaklarında yer alan, lipit bazlı bir salgı üreten ve ekzokrin özellik gösteren modifiye sebaceous bezlerdir. Bu bezler, gözyaşı film tabakasının en üst katmanını oluşturan meibum salgılayarak gözyaşının buharlaşmasını önler ve göz yüzeyinin stabilitesini sağlar. Meibum içeriğinde çeşitli lipidler bulunur ve bu lipid tabakasının bozulması MBD'ye yol açabilir.[3]

2.3.2. Mbd'nin Patogenez ve Mekanizmasi

MBD'nin patogenezi multifaktöriyel olup aşağıdaki ana mekanizmalara dayanmaktadır:

Lipit sekresyon bozuklukları: Meibomian bezlerinin disfonksiyonu, anormal lipit salgılanmasına veya meibumun fizikokimyasal özelliklerinde değişikliklere neden olur. Bu durum, gözyaşı lipid tabakasının stabilitesini bozar ve gözyaşı buharlaşmasını artırır.[9, 10]

Kronik inflamasyon: MBD'de inflamatuar mediatörlerin (IL-1, IL-6, TNF-α) artışı ile meibomian bezlerinde inflamasyon gelişir.

Bu süreç, meibositlerin fonksiyonlarının bozulmasına ve duktal epitelde değişikliklere yol açar.[3, 9]

Hiperkeratinizasyon ve duktal obstrüksiyon: Meibomian bezlerinin salgı kanallarında hiperkeratoz sonucu tıkanma meydana gelir. Bu tıkanıklık, meibum sekresyonunun engellenmesine ve bezlerin atrofiye uğramasına neden olabilir.[11, 12]

Mikrobiyal faktörler: Staphylococcus aureus ve Demodex gibi mikroorganizmaların kolonizasyonu, inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunur. Bu mikroorganizmalar, lipaz enzimleri üreterek meibum kompozisyonunu bozabilir.[9, 11]

Nörolojik ve hormonal etkiler: Androjen eksikliği ve diğer hormonal değişiklikler, meibomian bez fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, trigeminal sinir aktivitesindeki değişiklikler, bezlerin sekresyon mekanizmalarını değiştirebilir.[3, 9]

Bu mekanizmalar bir araya gelerek MBD'nin progresyonunu hızlandırır ve hastalığın kronikleşmesine neden olur.[3, 11]

2.3.3. Mbd’nin Klinik Bulgulari Ve Tani Yöntemleri

MBD’li hastalarda genellikle gözde batma, yanma, kızarıklık ve fluaktuan görme gibi semptomlar bulunur. Klinik değerlendirmede aşağıdaki yöntemler kullanılır:

Telejiektazi skoru: Kapak kenarlarındaki vaskülerizasyon artışını göstermek için kullanılır.

Schirmer testi: Gözyaşı miktarını değerlendirmek için uygulanır.

Fluorescein ile Gözyaşı Filmi Değerlendirmesi:

BUT: Gözyaşı stabilitesini belirlemek için kullanılır.

Fluorescein boyanma: Kornea ve konjonktiva yüzeyindeki epitel hasarını gösterir.

Meibografi: Meibomian bezlerinin morfolojik durumunu incelemek için kullanılan bir görüntüleme yöntemidir.[11, 12]

2.4. MBD İLE KURU GÖZ İLİŞKİSİ

Kuru göz hastalığı, gözyaşı film tabakasının instabilitesi ve hiperosmolaritesiyle karakterize, göz yüzeyinde inflamasyon, hasar ve nörosensoriyel değişikliklerle seyreden multifaktöriyel bir hastalıktır. TFOS DEWS II tanım ve sınıflama raporunda kuru göz, başlıca iki ana patofizyolojik kategoriye ayrılmıştır: aköz yetmezliğe bağlı kuru göz ve buharlaşma artışına bağlı (evaporatif) kuru göz.[13]

MBD, evaporatif tip kuru gözün en sık görülen nedenidir ve TFOS DEWS II tarafından bu alt tipin başlıca etiyolojik faktörü olarak tanımlanmıştır. MBD'de, meibomian bezlerinin lipid sekresyonunda nicel veya nitel bozulma meydana gelir. Bu durum, gözyaşı filmindeki lipid tabakasının incelmesine ve buharlaşmanın artmasına yol açarak gözyaşı film stabilitesini bozar. Lipid tabakasındaki yetersizlik sonucunda oluşan artmış buharlaşma, göz yüzeyinde hiperosmolariteye, epitel disfonksiyonuna ve inflamatuvar yanıtın aktivasyonuna neden olur.

TFOS DEWS II tedavi ve yönetim kılavuzu, MBD'ye bağlı evaporatif kuru göz hastalığında, tedavi yaklaşımının meibomian bez fonksiyonunun yeniden düzenlenmesi üzerine yoğunlaşması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu kapsamda kapak hijyeni, termal kompresler, mekanik ekspresyon ve antiinflamatuvar ajanlar gibi yöntemler ön plandadır.[14]

MBD yalnızca lokalize bir kapak patolojisi değil; gözyaşı film dengesini ve göz yüzeyi homeostazını bozan sistemik bir bozukluk olarak değerlendirilmekte ve kuru göz hastalığı patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır.

2.5. MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU TEDAVİSİ

2.5.1. Meibomian Bez Disfonksiyonu Tedavisinde Mevcut Seçenekler

Meibomian bez disfonksiyonu(MBD), gözyaşı film tabakasının lipid bileşenini bozan ve evaporatif kuru göze yol açan yaygın bir hastalıktır. MBD tedavisinde amaç, bezlerin fonksiyonunu iyileştirmek, enflamasyonu kontrol altına almak ve semptomları hafifletmektir.

Günümüzde uygulanan tedavi yöntemleri farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımları içermektedir.

2.5.1.1. Göz Kapağı Hijyeni Ve Termal Tedavi

Göz kapağı hijyeni, MBD yönetiminde birincil tedavi yaklaşımı olarak kabul edilir. Günlük sıcak kompres uygulamaları ve mekanik masaj, bezlerde biriken sekresyonların akışını artırarak tıkanıklıkları gidermeye yardımcı olur. Bu yöntemin etkinliğini artıran teknolojik yaklaşımlar arasında Lipiflow ve yoğun atımlı ışık (IPL) tedavisi yer almaktadır.[15]

Lipiflow: Göz kapağı üzerine uygulanan ısı ve masaj kombinasyonu ile meibomian bezlerini temizleyerek fonksiyonlarını iyileştirmeyi amaçlar.

IPL (Yoğun Atımlı Işık Terapisi): Göz çevresine uygulanan ışık enerjisi ile enflamasyonu azaltarak bezlerin çalışmasını destekler.[14-16]

2.5.1.2. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

Farmakolojik tedavi, enflamasyonu baskılamak ve meibomian bez sekresyonlarını düzenlemek amacıyla kullanılır:

Antibiyotikler**:** Özellikle doksisiklin ve azitromisin**,** antibakteriyel etkilerinin yanı sıra anti-enflamatuar özellikleri nedeniyle MBD tedavisinde sıklıkla tercih edilir.[14]

Kortikosteroidler: Şiddetli enflamasyon durumlarında kısa süreli olarak tercih edilir. Uzun süreli kullanımda yan etkileri nedeniyle dikkatli olunmalıdır.[13, 14]

İmmünmodülatörler: Siklosporin A, gözyaşı bezlerinde inflamasyonu baskılayarak MBD ilişkili kuru göz semptomlarını hafifletebilir.

Lipid Bazlı Suni Gözyaşları: Eksik olan lipid tabakasını destekleyerek gözyaşı buharlaşmasını azaltmaya yardımcı olur.

2.5.1.3. Minimal İnvaziv Ve Cerrahi Tedaviler

İleri olgularda daha invaziv yöntemler gerekebilir:

Meibomian bez probu: Tıkalı meibomian bezlerinin açılmasını sağlamak için kullanılır. Özel olarak tasarlanmış ince ve küt uçlu bir prob kullanılarak her bir meibomian bezinin açıklığı nazikçe genişletilir.[17]

Tarsorafi: Göz kuruluğunun şiddetli olduğu olgularda palpebral aralığın daraltılması amacıyla uygulanabilir.[17]

Şimdilerde bu tedavi yöntemlerinin etkinliği araştırılmaya devam etmektedir. Mevcut tedavilere ek olarak, son yıllarda rejeneratif tıbbın önemli bir parçası olarak trombositten zengin plazma tedavisi, MBD yönetiminde umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

2.5.1.4. Meibomian Bez Disfonksiyonu Tedavisinde Platelet Zengin Plazma Uygulaması

Meibomian bez disfonksiyonu, gözyaşı filmindeki lipid tabakasının bozulmasına yol açan bir durumdur ve kuru göz semptomlarına sebep olur. Geleneksel tedavi yöntemleri, sıcak kompresler, gözyaşı yapıcılar ve anti-inflamatuar tedavileri içerirken, son yıllarda daha yenilikçi yaklaşımlar da ortaya çıkmıştır.

PRP, hastanın kendi kanından elde edilen ve yüksek trombosit içeriğine sahip olan plazmadır. Bu plazma, hücre büyümesini teşvik eden büyüme faktörleri açısından zengindir ve bu özellikleri sayesinde doku iyileşmesini hızlandırabilir. PRP'nin MBD tedavisinde iki ana uygulama şekli bulunmaktadır bu seçenekler damla veya ve enjeksiyon.[18]

PRP Damlası: Topikal uygulama şeklinde, gözyaşı film tabakasını onarmak amacıyla kullanılır. PRP damlası, meibomian bezlerinin sekresyonlarını iyileştirir, inflamasyonu azaltır ve gözyaşı buharlaşmasını engelleyerek kuru göz semptomlarını hafifletir Bu yöntem, özellikle hafif ve orta düzeyde MBD olan hastalarda tercih edilebilir.[18, 19]

PRP Subkonjonktival Enjeksiyon: Bu yöntem, ileri düzeyde MBD ve ileri düzeyde kuru göz hastalarında daha etkili olabilir yüksek trombosit içeriği sayesinde meibomian bezlerinde iyileşme sağlar. PRP'nin inflamasyonu azalttığı, meibomian bezlerinin yapısını iyileştirdiği ve gözyaşı film dengesini yeniden kurarak semptomları hafiflettiği gösterilmiştir.[19, 20]

Ayrıca, PRP tedavisinin, diğer geleneksel tedavi yöntemlerine göre daha uzun süreli bir rahatlama sağladığı ve özellikle kuru göz hastalarında etkili olduğu rapor edilmiştir .[20]

PRP tedavisi, MBD tedavisinde cerrahi olmayan, minimal invaziv bir alternatif olarak giderek daha fazla araştırılmaktadır. Ancak, PRP'nin etkinliği ve güvenliği konusunda daha geniş çaplı ve uzun süreli klinik çalışmalar gerekmektedir. Gelecekte, PRP'nin

standart tedavi protokollerine entegrasyonu, meibomian bez disfonksiyonunun tedavisinde önemli bir gelişme olabilir.[18, 20]

Bu alandaki araştırmalar devam ederken, PRP'nin MBD tedavisindeki rolü konusunda daha fazla bilgi edinmek, klinik uygulamalara ışık tutacaktır.[18, 20]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE HAYVANLAR

Bu çalışma, kontrollü ve deneysel bir hayvan modeli üzerine tasarlanmıştır. Çalışmada toplam 16 adet 12 haftalık, erişkin dişi Wistar sıçanı (200–300 gram ağırlığında) kullanılmıştır. Hayvanlar, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde, sabit sıcaklıkta (22 ± 2 °C) ve %55 ± 10 bağıl nem oranında tutulan bir hayvan laboratuvarında muhafaza edilmiştir. Tüm sıçanlara standart laboratuvar yemi ve su ad libitum olarak sağlanmıştır. Çalışma protokolü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Onay No: 2024/75).

Bu çalışmada kullanılan hayvan sayısı, istatistiksel güç analizine (power analysis) dayalı olarak belirlenmiştir. Güç analizi, G*Power 3.1.9.4 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirilmiş olup, hedeflenen test gücü %80 ($1–\beta = 0.80$), anlamlılık düzeyi ise %5 ($\alpha = 0.05$) olarak belirlenmiştir. Hesaplamalarda, daha önce yapılmış benzer hayvan modellerinden elde edilen Schirmer testi ve BUT verileri esas alınmıştır.

Chen ve ark. (2018) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmadan elde edilen Schirmer testi bulguları referans alınarak yapılan analiz sonucunda, her grup için minimum 8 sıçanlık örneklem büyüklüğünün istatistiksel olarak yeterli olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, Peng ve ark. (2010) tarafından yayınlanan BUT verilerine dayalı güç analizinde de gruplar için önerilen minimum örneklem sayısı 4 olarak bulunmuştur. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, çalışmada her bir grupta 8 sıçan olmak üzere toplam 16 sıçanın istatistiksel açıdan yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.[21, 22]

3.2. MEIBOMIAN BEZ DISFONKSIYONU MODELI

Tüm sıçanlara bilateral olarak komplet Freund's adjuvanı (CFA) enjeksiyonu uygulanarak meibomian bez disfonksiyonu (MGD) modeli oluşturulmuştur. CFA (Merck®, Almanya) 10 mL'lik flakonlar hâlinde temin edilmiş olup, 2–8 °C'de soğuk zincir koşullarında saklanarak laboratuvara ulaştırılmıştır. Ürün sulandırılmadan, orijinal haliyle uygulanmış ve üretici firma bilgilerine göre 12 ay süreyle 2–8 °C'de stabilitesini korumaktadır.

Komplet Freund's adjuvanı (CFA) ile meibomian bez inflamasyonu oluşturulması, daha önce C57BL/6 fare ve Sprague-Dawley sıçan modellerinde başarıyla uygulanmış ve meibomian bez disfonksiyonu (MGD) ile uyumlu histopatolojik değişiklikler bildirilmiştir.[23, 24] Bu deneysel protokol, tarsal plakada kronik inflamasyon, orifis tıkanıklığı ve bez atrofisi gibi insan MGD'sine benzer patolojilerin modellenmesini mümkün kılmaktadır.

Kullanılan Komplet Freund's Adjuvanı içeriğinde, her 1 mL'de:

- 1 mg ısı ile inaktive edilmiş ve kurutulmuş *Mycobacterium tuberculosis* (H37Ra, ATCC 25177),
- 0.85 mL parafin yağı,
- 0.15 mL mannide monooleat bulunmaktadır.

CFA, alt ve üst göz kapaklarının tarsal plakalarına, her göz için toplam 60 µL olacak şekilde uygulanmıştır. Uygulama, üst kapakta santral, lateral ve medial bölgelere 10 µL olacak şekilde toplam 30µL**,** alt kapakta da aynı şekilde toplam 30 µL olarak gerçekleştirilmiştir. Böylece, her sıçanın her iki gözüne toplam 120 µL CFA enjeksiyonu yapılmıştır.

MGD tanısı, meibomian bez orifice skorlama yöntemi ile konmuştur. Yapılan değerlendirme sonucunda, skoru 2 veya üzeri olanlar MGD olarak kabul edilmiştir.

3.2.1. Meibomian Gland Orifice Skorlama (MGOS) Sistemi:

Tablo 1: Orifis Tıkanıklığı Skorlaması[24]

Skor	Tanım
0	Hiçbir orifis tıkanıklığı yok
1	1 veya 2 orifis tıkalı
2	3 veya 4 orifis tıkalı
3	Tüm orifisler (5 orifis) tıkalı

Bu skorlama sistemi, üst ve alt göz kapaklarının orta bölümündeki beş meibomian bez orifisinin her birinin tıkanıklık durumunu değerlendirmek için kullanılmıştır. Sonuçlar, üst ve alt kapak skorlarının toplamı alınarak elde edilmiştir.[24]

3.3. HAYVANLARIN GRUPLANDIRILMASI VE UYGULAMA PLANI

MGD tanısı konulan toplam 16 sıçan rastgele iki gruba ayrılmıştır:

- **Tedavi Grubu (n=8 sıçan, 16 göz):** Her iki göze platelet zengin plazma (PRP) enjeksiyonu uygulanmıştır.
- **Kontrol Grubu (n=8 sıçan, 16 göz):** Her iki göze aynı enjeksiyon protokolüne göre serum fizyolojik uygulanmıştır.

Tüm uygulamalar haftada bir olmak üzere 3 seans şeklinde planlanmış ve sırasıyla 14., 21. ve 28. günlerde yapılmıştır.

3.4. PLATELET ZENGIN PLAZMA (PRP) HAZIRLIĞI

PRP hazırlığı, Messora ve arkadaşlarının çift santrifüj tekniğine dayanan protokolü temel alınarak gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemin, periferik kandaki platelet sayısına kıyasla yaklaşık 4 kat daha fazla platelet yoğunluğu sağladığı bildirilmiştir.[25]

Hayvan modellerinde PRP uygulamaları çoğunlukla topikal damla ya da subkonjonktival enjeksiyon şeklinde gerçekleştirilmiştir [26, 27]. Meibomian bez patolojilerine yönelik doğrudan intratarsal enjeksiyon tekniği bu çalışmada ilk kez uygulanmıştır ve bu çalışmada, kapaklara lokal hedefli enjeksiyon uygulanarak dokuya doğrudan etki sağlanması amaçlanmıştır.

3.4.1. Kan Alımı ve Hacim Hesabı

Her enjeksiyon seansında, her sıçanın her bir gözüne toplam 30 µL PRP uygulanmıştır. Enjeksiyon, üst kapakta medial, santral ve lateral bölgeler olmak üzere üç ayrı noktaya 5 µL'lik intratarsal enjeksiyon şeklinde gerçekleştirilmiştir. Böylece bir sıçan için toplam 60 µL PRP'ye ihtiyaç duyulmuştur. Sekiz sıçandan oluşan tedavi grubunun bir seanslık uygulaması için toplam 480 µL PRP gerekmektedir. Bu miktarda PRP elde edebilmek amacıyla her enjeksiyon seansı öncesinde iki farklı donör sıçandan 2'şer mL olmak üzere toplam 4 mL tam kan alınmış ve iki aşamalı santrifüj işlemiyle PRP hazırlanmıştır. Tüm enjeksiyonlar her seans öncesinde taze hazırlanmış PRP ile gerçekleştirilmiştir.

Akhundov ve arkadaşlarının uyguladığı İki aşamalı santrifüj (280 g × 15 dk) protokolüne göre 1 mL tam kandan yaklaşık 120 µL PRP elde edildiği varsayılmıştır.[28]

3.4.2 İlk Santrifüj

Toplanan kanlar, sodyum sitrat içeren 2 mL kapasiteli steril tüplere alınmış ve oda sıcaklığında 280 g'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Bu işlem sonucunda:

- Alt tabaka: eritrositler
- Orta tabaka: buffy coat (lökositler)
- Üst tabaka: plazma ve plateletleri içeren sıvı faz oluşmuştur.

Üst tabaka, steril bir pipetle alınarak sodyum sitrat içeren 5 mL kapasiteli steril Falcon tüplerine aktarılmıştır.

3.4.3. İkinci Santrifüj

Falcon tüplerine aktarılan plazma ve platelet karışımı tekrar 280 g'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Bu aşamada:

- Alt kısımda plateletlerin toplandığı platelet düğmesi,
- Üst kısımda ise trombositten fakir plazma (PPP) oluşmuştur.

PPP kısmı uzaklaştırılmış ve alt kısımda kalan yaklaşık 0.5–0.6 mL PRP**,** steril 5 mL enjektöre çekilerek, 10 µL'lik mikrolitre enjektörlerine aktarılmıştır.

3.4.4. Uygulama Öncesi Hazırlık

PRP, uygulama öncesi homojenize edilerek taze olarak hazırlanmış ve steril koşullarda bekletilmeden kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir.

3.5. PRP ENJEKSIYON PROTOKOLÜ

Her sıçanın her bir gözünün alt ve üst göz kapaklarında, medial, santral ve lateral bölgeler olmak üzere üç ayrı noktaya intratarsal enjeksiyon uygulanmıştır. Her noktaya 5 µL PRP enjekte edilmiştir. Böylece:

- **Üst kapak toplamı**: 15 µL (5 µL × 3 bölge)
- **Alt kapak toplamı**: 15 µL (5 µL × 3 bölge)
- **Bir göz için toplam PRP dozu**: 30 µL
- **Bir sıçan için toplam PRP dozu** (iki göz): 60 µL

Tüm uygulamalar genel anestezi altında, steril koşullar sağlanarak gerçekleştirilmiştir.

3.6. DEĞERLENDIRME ZAMANLAMASI VE HISTOLOJIK İNCELEME

Meibomian bez disfonksiyonu tanısının konulduğu 14. günden itibaren**,** tedavi süreci başlatılmıştır. PRP ya da serum fizyolojik enjeksiyonları her sıçana haftada bir, toplam üç kez uygulanmıştır (14., 21. ve 28. günler).

Her enjeksiyon öncesinde ve ayrıca son enjeksiyonun ardından 7 gün sonra (35. gün) olmak üzere, toplam 4 zaman noktasında aşağıdaki dört klinik parametre değerlendirilmiştir:

1. Teleanjiektazi skoru
2. Schirmer testi
3. Gözyaşı film kırılma süresi(TBUT)
4. Fluorescein ile boyanma skoru

3.7. KLINIK DEĞERLENDIRME PARAMETRELERI

3.7.1 Teleanjiektazi Skoru

Göz kapağı kenarındaki vasküler dilatasyonun değerlendirilmesi amacıyla teleanjiektazi skoru kullanılmıştır. Skorlama, insan klinik pratiğinde geliştirilmiş ve güvenilirliği kanıtlanmış Meibomian bez disfonksiyonu derecelendirme sistemlerinden biri olan "Development of Definitive and Reliable Grading Scales for Meibomian Gland Dysfunction" adlı çalışmada tanımlanan kriterlere dayandırılmıştır.[29]

Bu sistem, sıçan modeline uygun şekilde modifiye edilerek uygulanmıştır. Değerlendirme, 16x büyütmeli slit-lamp biyomikroskop altında kapak kenarında yer alan teleanjiektatik damarların görünümüne göre yapılmıştır. Her bir göz kapağı (üst ve alt) 0–3 arasında puanlanmıştır:

Tablo 2: Teleanjiektazi Skorlaması [29]

Skor	Tanım
0	Damar dilatasyonu yok
1	Hafif dilatasyon
2	Belirgin fakat sınırlı dilatasyon
3	Yaygın ve belirgin teleanjiektazi

3.7.2 Schirmer Testi

Her sıçanın alt göz kapağının lateral konjonktival forniksine ticari Schirmer test şeritleri (Whatman®) yerleştirildi. Uygulama sırasında sıçanlar genel anestezi altındaydı ve test sırasında gözler açık tutuldu. Şerit, gözde 5 dakika tutulduktan sonra ıslanan kısmın uzunluğu milimetre cinsinden ölçüldü. Uygulama sırasında gözyaşı refleksini uyaracak ek temaslardan kaçınıldı. Bu yöntem, daha önce Cellat ve İşler (2022) tarafından da Wistar sıçanlarda benzer şekilde uygulanmıştır.[30]

3.7.3. Gözyaşı Film Kırılma Süresi (TBUT)

Gözyaşı film stabilitesinin değerlendirilmesi amacıyla, her bir sıçanın gözüne steril fluorescein şerit (Fluorescein sodium 1 mg, Haag-Streit®) uygulanmıştır. Uygulama sırasında üst göz kapağı hafifçe kaldırılarak fluorescein şeridi konjonktival yüzeye kısa süreyle temas ettirilmiş, ardından göz kapağı üç kez açılıp kapatılmış ve sonrasında göz açık tutulmuştur. Değerlendirme, kobalt mavisi filtreli ışık altında yapılmış ve kornea yüzeyinde ilk siyah noktanın (kuru alan) belirdiği ana kadar geçen süre saniye (sn) cinsinden ölçülerek kaydedilmiştir.

Her göz için üç ardışık ölçüm yapılmış ve ortalama değer analizde kullanılmıştır. Bu yöntem, insanlarda klinik olarak yaygın şekilde kullanılan BUT testinin, sıçan anatomisine ve fizyolojisine modifiye edilerek uygulanmış halidir. Benzer bir metodoloji, Barabino ve arkadaşlarının 2005 yılında geliştirdiği deneysel kuru göz modelinde de başarıyla uygulanmıştır.[31]

3.7.4. Fluorescein ile Boyanma Skoru

lFuorescein ile boyanma testi, BUT testiyle aynı fluorescein uygulaması sonrasında gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme, karanlık bir ortamda, kobalt mavisi filtreli ışık altında yapılmıştır. Kornea yüzeyinde gözlenen boyanma paterni, korneal epitelyal yüzeyde tutunan fluorescein miktarına ve yaygınlığına göre 0–3 arasında puanlanmıştır:

Tablo 3: Fluorescein ile Boyanma Skoru[31]

Skor	Tanım
0	Hiç boyanma yok
1	Hafif, punktat boyanma
2	Orta derecede yaygın boyanma
3	Şiddetli, diffüz boyanma

Bu sınıflama, insan klinik pratiğinde yaygın olarak kullanılan korneal boyanma skorlama sisteminin, sıçan modeline uyarlanmış halidir. Benzer bir değerlendirme yöntemi, Barabino ve arkadaşlarının (2005) farelerde kuru göz modeli oluşturdukları çalışmada da kullanılmıştır.[31]

3.8. HISTOPATOLOJIK İNCELEME

Çalışmanın sonunda, 35. günde yapılan son klinik değerlendirmelerin ardından, tüm sıçanlara uygun dozda genel anestezi uygulandıktan sonra servikal dislokasyon yöntemi ile ötanazi uygulanmıştır. Her bir sıçanın alt ve üst göz kapakları eksize edilerek sağ,sol ve alt,üst göz kapağı olmak üzere %10'luk formalin solüsyonunda tespit edilmiştir.

Takiben dokular parafine gömülerek standart histolojik prosedürlere uygun şekilde kesitler alınmış ve hematoksilen-eozin (H&E) ile boyanmıştır. Histolojik değerlendirme sırasında; meibomian bezlerin duktal yapısı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, orifis tıkanıklığı, duktal genişleme ve bez atrofisi gibi parametreler incelenmiştir.

Tüm kesitler, ışık mikroskobu altında, körlenmiş bir histopatolog tarafından değerlendirilmiştir. Histolojik bulgular, niteliksel olarak tanımlanmış, tedavi ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır.

3.9. İSTATISTIKSEL ANALIZ

Çalışmada her sıçanın sağ ve sol gözleri, bağımsız deney birimi olarak kabul edilmiştir. Çünkü trombositten zengin plazma (PRP) ve serum fizyolojik enjeksiyonları, lokal olarak yalnızca intratarsal bölgeye uygulanmış olup, sistemik dolaşıma minimal geçiş göstermekte ve sistemik ya da immünolojik bir yanıt oluşturmamaktadır. Uygulanan tedavi protokollerinin yalnızca lokal etki göstermesi nedeniyle, her bir göz bağımsız bir veri noktası olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, çalışmada kullanılan albino Wistar sıçanların genetik yapılarının benzer olması ve tüm hayvanların çevresel koşullarının (barınma, beslenme, sıcaklık ve ışık döngüsü gibi) standartlaştırılması sayesinde, bireyler arası varyasyonun minimal düzeyde olduğu kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler kapsamında, PRP ve kontrol gruplarının başlangıç ölçümlerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi (Independent Samples t-test) uygulanmıştır. Her iki grubun zaman içerisindeki değişimlerini değerlendirmek amacıyla tekrarlı ölçümler varyans analizi (Repeated Measures ANOVA, RM-ANOVA) yapılmıştır. RM ANOVA öncesinde varyans–kovaryans matrisinin küresellik varsayımı Mauchly's Sphericity Testi ile kontrol edilmiştir. Küresellik varsayımının sağlanmaması durumunda Greenhouse-Geisser düzeltmesi ile analiz yapılacak şekilde planlama yapılmış, ancak çalışmada tüm değişkenler için sphericity varsayımının sağlandığı belirlenmiştir. Zaman içerisindeki değişimlerde anlamlı fark bulunan değişkenlerde, farkın hangi zaman noktaları arasında olduğu Bonferroni düzeltmeli post-hoc testler ile belirlenmiştir.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, çarpıklık ve basıklık katsayıları dikkate alınarak değerlendirilmiş; George ve Mallery (2019) tarafından önerilen ±2 sınır değerleri temel alınmış ve tüm değişkenlerin parametrik analizlere uygun olduğu

kabul edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir. Tüm analizler SPSS sürüm 25.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analizlerde kullanılan "0. gün" ifadesi, Komplet Freund's Adjuvanı uygulamasını takiben 14. günde tedaviye (PRP veya serum fizyolojik enjeksiyonu) başlandığı zamanı temsil etmektedir. Veri toplama ve değerlendirme süreci, CFA ile meibomian bez disfonksiyonu oluşturulmasının ardından başlatılmıştır. Yalnızca 14. günden itibaren elde edilen ölçümler istatistiksel analizlere dahil edilmiştir. Bu kapsamda, 14. gün "0. gün" olarak kabul edilmiş; 21., 28. ve 35. günlerde yapılan ölçümler sırasıyla 7., 14. ve 21. gün veri noktaları olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmada, kontrol ve PRP gruplarındaki sıçanlarda telenjiektazi skoru, Schirmer testi, TBUT ve fluorescein boyanma skoru değişkenlerine ilişkin ölçümler 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün olmak üzere dört farklı zaman noktasında gerçekleştirilmiştir. Ölçümlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler grup bazında ortalama (Ort.), standart sapma (SS), minimum–maksimum değerleri ile birlikte çarpıklık (skewness) ve basıklık
(kurtosis) katsayıları raporlanmıştır.

PRP uygulanan grup ve kontrol grubuna ait sıçanların farklı zaman noktalarında ölçülen telenjiektazi skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur. Ölçümler 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün olmak üzere dört farklı zaman noktasında gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4: PRP ve Kontrol Gruplarının Telenjiektazi Skorlarına Ait Tanımlayıcı İstatistikleri.

Grup	Değişken	Ölçüm	n	Ort. ± SS	Min – Max	Basıklık	Çarpıklık
Kontrol	Telenjiektazi	0. gün	16	2,25 ± 0,856	1 – 4	-0,316	0,182
	Telenjiektazi	7. gün	16	2,44 ± 0,629	1 – 3	-0,321	-0,653
	Telenjiektazi	14. gün	16	2,88 ± 0,500	2 – 4	1,653	-0,343
	Telenjiektazi	21. gün	16	3,06 ± 0,680	2 – 4	-0,489	-0,074
PRP	Telenjiektazi	0. gün	16	2,13 ± 0,619	1 – 3	0,055	-0,06
	Telenjiektazi	7. gün	16	2,19 ± 0,544	1 – 3	0,555	0,189
	Telenjiektazi	14. gün	16	1,69 ± 0,793	1 – 3	-1,006	0,662
	Telenjiektazi	21. gün	16	1,60 ± 0,632	1 – 3	-0,385	0,547

Kontrol grubunda telenjiektazi skorları zamanla artış göstermiştir; 0. gündeki ortalama 2,25 iken, 21. gün sonunda 3,06'ya yükselmiştir. PRP grubunda ise zaman içerisinde telenjiektazi skorlarında azalma eğilimi gözlemlenmiştir; başlangıçta 2,13 olan ortalama skor, 21. gün sonunda 1,60'a gerilemiştir. Dağılımların normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerlerine göre değerlendirilmiştir. George ve

Mallery (2019) tarafından önerilen ±2 sınır değerleri dikkate alındığında, tüm değişkenlerin parametrik analizler için uygun olduğu belirlenmiştir.

PRP uygulanan grup ve kontrol grubuna ait sıçanlarda farklı zaman noktalarında yapılan Schirmer testine ilişkin tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur. Schirmer testi, gözyaşı üretim düzeylerini objektif olarak değerlendirmede kullanılan temel parametrelerden biridir.

Tablo 5: Gruplara Göre Schirmer Testi Sonuçlarının Tanımlayıcı İstatistikleri

Grup	Değişken	Ölçüm	n	Ort. ± SS	Min - Max	Basıklık	Çarpıklık
Kontrol	Schirmer	0. gün	16	4,00 ± 0,966	3 – 6	-0,735	0,507
	Schirmer	7. gün	16	3,81 ± 1,223	2 – 6	-0,434	0,405
	Schirmer	14. gün	16	4,13 ± 1,025	2 – 6	-0,05	-0,279
	Schirmer	21. gün	16	3,44 ± 0,892	2 – 5	-0,371	0,214
PRP	Schirmer	0. gün	16	4,69 ± 1,014	3 – 7	0,454	0,727
	Schirmer	7. gün	16	7,19 ± 1,721	4 – 10	-0,852	-0,241
	Schirmer	14. gün	16	7,50 ± 1,366	5 – 11	1,153	0,717
	Schirmer	21. gün	16	8,31 ± 0,873	7 – 10	-0,554	-0,024

Kontrol grubunda Schirmer testi sonuçları zamanla azalma eğilimi göstermiştir. 0. gündeki 4,00 mm ortalama, 21. gün sonunda 3,44 mm'ye düşmüştür. PRP grubunda ise Schirmer testi sonuçlarında anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. 0. günde 4,69 mm olan ortalama değer, 21. gün sonunda 8,31 mm'ye yükselmiştir. Dağılımların normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerlerine göre değerlendirilmiştir. George ve Mallery (2019) tarafından önerilen ±2 sınır değerleri dikkate alındığında, tüm değişkenlerin parametrik analizler için uygun olduğu belirlenmiştir.

PRP uygulanan grup ve kontrol grubunda sıçanların gözyaşı kırılma zamanı (TBUT) ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur. Ölçümler 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün olmak üzere dört farklı zamanda yapılmıştır.

Tablo 6: PRP ve Kontrol Gruplarının TBUT Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Grup		Ölçüm	n	Ort. ± SS	Min – Max	Basıklık	Çarpıklık
Kontrol	TBUT	0. gün	16	5,31 ± 1,195	3 – 7	-0,647	-0,160
	TBUT	7. gün	16	5,00 ± 1,211	3 – 7	-1,022	0,257
	TBUT	14. gün	16	5,27 ± 1,033	4 – 7	-0,917	0,282
	TBUT	21. gün	16	4,44 ± 1,315	3 – 7	-0,950	0,456
PRP	TBUT	0. gün	16	6,06 ± 1,237	4 – 8	-0,671	-0,133
	TBUT	7. gün	16	7,81 ± 1,223	6 – 10	-0,835	-0,095
	TBUT	14. gün	16	8,25 ± 1,065	7 – 10	0,213	-0,189
	TBUT	21. gün	16	8,69 ± 1,662	6 – 12	-0,106	0,072

Kontrol grubunda TBUT değerleri zamanla hafif bir düşüş eğilimi göstermiştir. 0. gündeki 5,31 sn ortalama değer, 21. gün sonunda 4,44 sn'ye gerilemiştir. PRP grubunda ise TBUT değerlerinde düzenli bir artış gözlemlenmiştir. 0. gün 6,06 sn olan ortalama TBUT değeri, 21. gün sonunda 8,69 sn'ye ulaşmıştır. Dağılımların normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerlerine göre değerlendirilmiştir. George ve Mallery (2019) tarafından önerilen ±2 sınır değerleri dikkate alındığında, tüm değişkenlerin parametrik analizler için uygun olduğu belirlenmiştir.

PRP uygulanan grup ve kontrol grubundaki sıçanlarda farklı zaman noktalarında ölçülen fluorescein boyanma skorlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur. Fluorescein boyanma skoru, korneal epitel bütünlüğünü değerlendiren bir ölçüttür.

Tablo 7: PRP ve Kontrol Gruplarının Fluorescein Boyanma Skorlarına Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Grup		Ölçüm	n	Ort. ± SS	Min – Max	Basıklık	Çarpıklık
Kontrol	Fluorescein	0. gün	16	2,19 ± 0,834	1 – 3	-1,443	-0,391
	Fluorescein	7. gün	16	2,75 ± 0,775	1 – 4	0,598	-0,492
	Fluorescein	14. gün	16	2,63 ± 0,885	1 – 4	-0,646	0,227
	Fluorescein	21. gün	16	2,75 ± 0,577	2 – 4	-0,066	0,000
PRP	Fluorescein	0. gün	16	1,75 ± 0,447	1 – 2	-0,440	-1,278
	Fluorescein	7. gün	16	1,88 ± 0,957	1 – 4	-0,235	0,798
	Fluorescein	14. gün	16	1,75 ± 1,000	0 – 4	0,457	0,571
	Fluorescein	21. gün	16	1,06 ± 0,772	0 – 2	-1,194	-0,113

Kontrol grubunda fluorescein boyanma skorlarında zamanla hafif dalgalanmalar gözlenmiş, genel olarak skorlar sabit bir seyir izlemiştir (2,19 → 2,75). PRP grubunda ise zamanla belirgin bir azalma eğilimi ortaya çıkmıştır. 0. günde 1,75 olan ortalama skor, 21. gün sonunda 1,06'ya gerilemiştir. Dağılımların normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerlerine göre değerlendirilmiştir. George ve Mallery (2019) tarafından önerilen ±2 sınır değerleri dikkate alındığında, tüm değişkenlerin parametrik analizler için uygun olduğu belirlenmiştir.

PRP ve kontrol gruplarının uygulama öncesindeki başlangıç ölçümlerinin karşılaştırılması amacıyla bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır. Değişkenler arasında telenjiektazi skoru, Schirmer testi (mm), gözyaşı kırılma zamanı (TBUT) ve fluorescein boyanma skoru yer almıştır. Anlamlılık düzeyi $p < .05$ olarak belirlenmiştir. Test sonuçlarına göre gruplar arasındaki başlangıç farklarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Tablo 8: PRP ve Kontrol Gruplarının Uygulama Öncesi Ölçümlerine Ait Bağımsız Örneklem t-Testi Sonuçları

Değişken	Grup	N	Ort. ± SS	t	p
Telenjiektazi skoru	Kontrol	16	2,25 ± 0,856	0,473	0,640
	PRP	16	2,13 ± 0,619		
Schirmer testi (mm)	Kontrol	16	4,00 ± 0,966	-1,963	0,059
	PRP	16	4,69 ± 1,014		
TBUT (sn)	Kontrol	16	5,31 ± 1,195	-1,744	0,091
	PRP	16	6,06 ± 1,237		
Fluorescein boyanma skoru	Kontrol	16	2,19 ± 0,834	1,849	0,074
	PRP	16	1,75 ± 0,447		

Bulgular incelendiğinde;

Araştırmada uygulama öncesi ölçülen telenjiektazi skorları bakımından PRP ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($t(30) = 0,473$, $p = 0,640$). Kontrol grubunun telenjiektazi skoru ortalaması 2,25 ± 0,856 iken, PRP grubunun

ortalaması 2,13 ± 0,619 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, grupların başlangıç düzeylerinde telenjiektazi açısından homojen olduğunu göstermektedir.

Başlangıç Schirmer testi sonuçları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($t(30) = -1,963$, $p = 0,059$). Kontrol grubunun Schirmer testi ortalaması 4,00 ± 0,966 mm, PRP grubunun ortalaması ise 4,69 ± 1,014 mm olarak bulunmuştur.

TBUT ölçümleri bakımından PRP ve kontrol grupları arasında uygulama öncesi anlamlı bir fark bulunmamıştır ($t(30) = -1,744$, $p = 0,091$). Kontrol grubunun TBUT ortalaması 5,31 ± 1,195 saniye, PRP grubunun TBUT ortalaması 6,06 ± 1,237 saniye olarak bulunmuştur.

Fluorescein boyanma skorları açısından PRP ve kontrol grupları arasında uygulama öncesinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($t(30) = 1,849$, $p = 0,074$). Kontrol grubunun ortalaması 2,19 ± 0,834 iken, PRP grubunun ortalaması 1,75 ± 0,447 olarak bulunmuştur.

Tüm başlangıç ölçümlerinde (telenjiektazi skoru, Schirmer testi, TBUT ve fluorescein boyanma skoru) PRP ve kontrol gruplarınınn ilgili değişkenler bakımından başlangıç düzeylerinin homojen olduğunu göstermektedir.

Araştırmada, PRP uygulanan grup ile kontrol grubunun telenjiektazi, Schirmer testi, TBUT ve fluorescein boyanma skorlarının zaman içerisindeki değişimini değerlendirmek amacıyla tekrarlı ölçümler varyans analizi (RM-ANOVA) yapılmıştır. Ölçümler 0. gün, 7. gün, 14. gün ve 21. gün olmak üzere dört farklı zaman noktasında gerçekleştirilmiştir. Ölçümler öncesinde varyans–kovaryans matrisi homojenlik varsayımı Mauchly's Sphericity Testi ile kontrol edilmiştir. Yapılan analizlerde her iki grup için de sphericity (küresellik) varsayımı sağlanmıştır. Bu duruma göre Greenhouse-Geisser testi sonuçları raporlanmıştır.

PRP ve kontrol gruplarında zaman içinde telenjiektazi skorlarında meydana gelen değişimleri değerlendirmek amacıyla tekrarlı ölçümler ANOVA analizi yapılmıştır. Ölçümler 0. gün (A), 7. gün (B), 14. gün (C) ve 21. gün (D) olmak üzere dört farklı zaman noktasında gerçekleştirilmiştir. Zaman içindeki değişimlerin

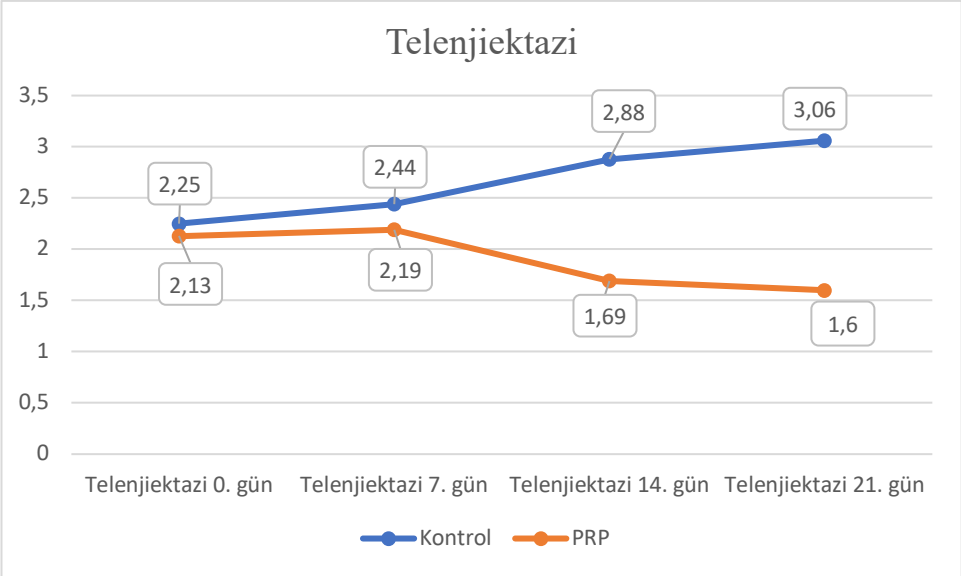
büyüklüğü eta kare (η^2) katsayısı ile değerlendirilmiş ve anlamlı farklılıkların hangi zaman noktaları arasında gerçekleştiği Bonferroni düzeltmesi ile belirlenmiştir.

Tablo 9: Telenjiektazi Skorlarına İlişkin Tekrarlı Ölçümler ANOVA Sonuçları

Grup	Değişken	Ölçüm	Ort. ± SS	F	p	η^2	Bonferroni
Kontrol	Telenjiektazi	0. gün	2,25 ± 0,856	5,619	0,005	0,273	B ile D
	Telenjiektazi	7. gün	2,44 ± 0,629				
	Telenjiektazi	14. gün	2,88 ± 0,500				
	Telenjiektazi	21. gün	3,06 ± 0,680				
PRP	Telenjiektazi	0. gün	2,13 ± 0,619	5,31	0,006	0,275	B ile D
	Telenjiektazi	7. gün	2,19 ± 0,544				
	Telenjiektazi	14. gün	1,69 ± 0,793				
	Telenjiektazi	21. gün	1,60 ± 0,632				

A: 0. gün; B: 7. gün; C: 14. gün; D: 21. gün

Kontrol grubunda zaman ilerledikçe telenjiektazi skorlarında anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ($F(3,45) = 5,619$, $p = 0,005$, $\eta^2 = 0,273$). Bonferroni düzeltmesine göre özellikle 7. gün (B) ile 21. gün (D) ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. PRP grubunda ise zaman içerisinde telenjiektazi skorlarında anlamlı bir azalma gerçekleşmiştir ($F(3,45) = 5,310$, $p = 0,006$, $\eta^2 = 0,275$). Bonferroni testine göre 7. gün (B) ile 21. gün (D) ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır.



Şekil 3: PRP ve Kontrol Gruplarında Telenjiektazi Skorlarının Haftalara Göre Değişimi

PRP ve kontrol gruplarında zaman içerisinde Schirmer testi skorlarında meydana gelen değişimleri değerlendirmek amacıyla tekrarlı ölçümler ANOVA analizi yapılmıştır. Ölçümler 0. gün (A), 7. gün (B), 14. gün (C) ve 21. gün (D) zaman noktalarında gerçekleştirilmiştir. Zaman içindeki değişimin büyüklüğü eta kare (η^2) katsayısı ile değerlendirilmiş; anlamlı farklılıklar Bonferroni düzeltmesiyle belirlenmiştir.

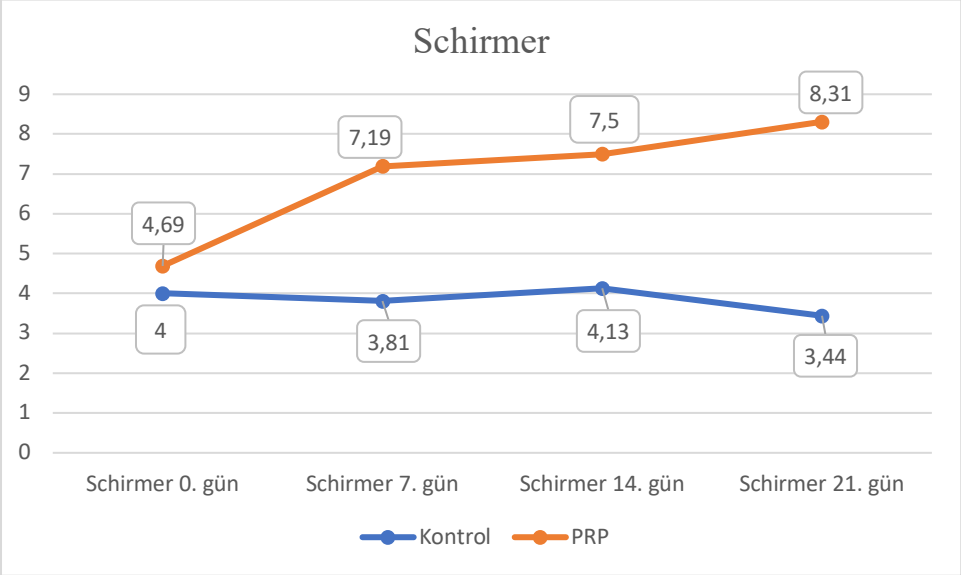
Tablo 10: Schirmer Skorlarına İlişkin Tekrarlı Ölçümler ANOVA Sonuçları

Grup	Değişken	Ölçüm	Ort. ± SS	F	p	η^2	Bonferroni
Kontrol	Schirmer	0. gün	4,00 ± 0,966	1,949	0,135	0,115	-
	Schirmer	7. gün	3,81 ± 1,223				
	Schirmer	14. gün	4,13 ± 1,025				
	Schirmer	21. gün	3,44 ± 0,892				
PRP	Schirmer	0. gün	4,69 ± 1,014	34,531	0,000	0,697	A ile B; A ile C; A ile D; A ile E
	Schirmer	7. gün	7,19 ± 1,721				
	Schirmer	14. gün	7,50 ± 1,366				
	Schirmer	21. gün	8,31 ± 0,873				

A: 0. gün; B: 7. gün; C: 14. gün; D: 21. gün

Kontrol grubunda Schirmer testi skorlarında zamanla anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($F(3,45) = 1,949$, $p = 0,135$, $\eta^2 = 0,115$).

PRP grubunda ise Schirmer testi skorlarında zaman içerisinde istatistiksel olarak son derece anlamlı bir artış gözlenmiştir ($F(3,45) = 34,531$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,697$). Bonferroni düzeltmesine göre PRP grubunda 0. gün ile 7. gün, 14. gün ve 21. gün ölçümleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.



Şekil 4: PRP ve Kontrol Gruplarında Schirmer Testinin Haftalara Göre Değişimi

PRP ve kontrol gruplarında zaman içerisinde gözyaşı kırılma zamanı (TBUT) skorlarında meydana gelen değişimleri değerlendirmek amacıyla tekrarlı ölçümler ANOVA analizi uygulanmıştır. Ölçümler 0. gün (A), 7. gün (B), 14. gün (C) ve 21. gün (D) zaman noktalarında yapılmıştır. Zaman içindeki değişimin büyüklüğü eta kare (η^2) katsayısı ile değerlendirilmiştir. Anlamlı farklar Bonferroni düzeltmesi ile belirlenmiştir.

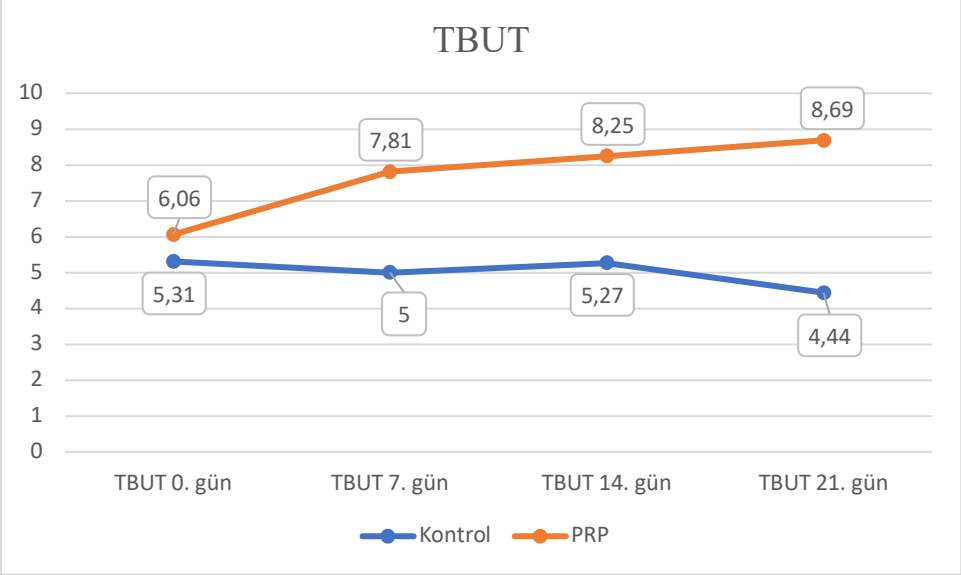
Tablo 11: TBUT Skorlarına İlişkin Tekrarlı Ölçümler ANOVA Sonuçları

Grup	Değişken	Ölçüm	Ort. ± SS	F	p	η²	Bonferroni
Kontrol	TBUT	0. gün	5,31 ± 1,195	2,971	0,076	0,175	-
	TBUT	7. gün	5,00 ± 1,211				
	TBUT	14. gün	5,27 ± 1,033				
	TBUT	21. gün	4,44 ± 1,315				
PRP	TBUT	0. gün	6,06 ± 1,237	12,675	0,000	0,458	A ile B; A ile C; A ile D; A ile E
	TBUT	7. gün	7,81 ± 1,223				
	TBUT	14. gün	8,25 ± 1,065				
	TBUT	21. gün	8,69 ± 1,662				

A: 0. gün; B: 7. gün; C: 14. gün; D: 21. gün

Kontrol grubunda TBUT skorlarında zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($F(3,45) = 2,971$, $p = 0,076$, $\eta^2 = 0,175$).

PRP grubunda ise TBUT skorlarında zamanla anlamlı bir artış bulunmuştur ($F(3,45) = 12,675$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,458$). Bonferroni düzeltmesine göre PRP grubunda 0. gün ile 7. gün, 14. gün ve 21. gün ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır.



Şekil 5: PRP ve Kontrol Gruplarında TBUT Ölçümlerinin Haftalara Göre Değişimi

PRP ve kontrol gruplarında zaman içerisinde fluorescein boyanma skorlarında meydana gelen değişimleri değerlendirmek amacıyla tekrarlı ölçümler ANOVA analizi yapılmıştır. Ölçümler 0. gün (A), 7. gün (B), 14. gün (C) ve 21. gün (D) zaman noktalarında gerçekleştirilmiştir. Zaman içerisindeki değişimlerin büyüklüğü eta kare (η^2) katsayısı ile raporlanmış; anlamlı farkların olduğu zaman noktaları Bonferroni düzeltmesi ile belirlenmiştir.

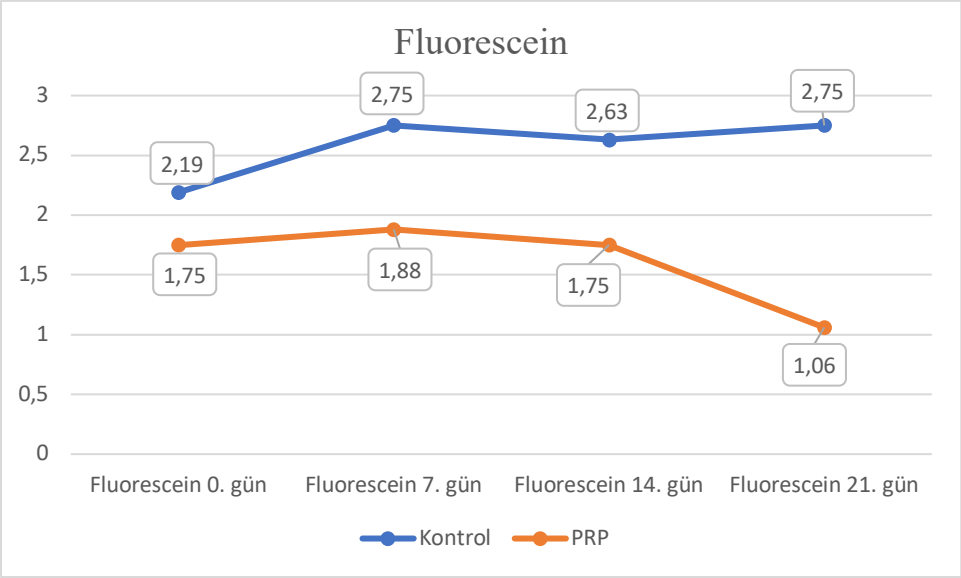
Tablo 12: Fluorescein Skorlarına İlişkin Tekrarlı Ölçümler ANOVA Sonuçları

Grup	Değişken	Ölçüm	Ort. ± SS	F	p	η^2	Bonferroni
Kontrol	Fluorescein	1. hafta	2,19 ± 0,834	1,844	0,168	0,109	-
	Fluorescein	2. hafta	2,75 ± 0,775				
	Fluorescein	3. hafta	2,63 ± 0,885				
	Fluorescein	4. hafta	2,75 ± 0,577				
PRP	Fluorescein	1. hafta	1,75 ± 0,447	3,147	0,046	0,173	A ile D
	Fluorescein	2. hafta	1,88 ± 0,957				
	Fluorescein	3. hafta	1,75 ± 1,000				
	Fluorescein	4. hafta	1,06 ± 0,772				

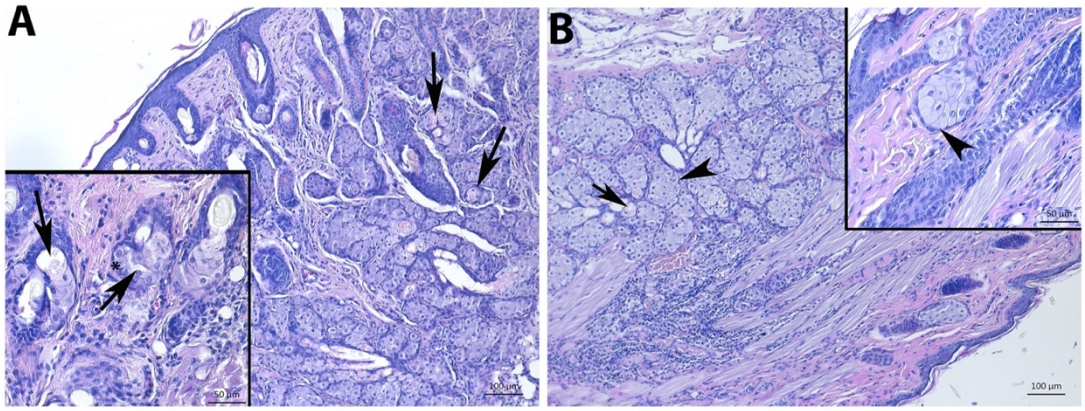
A: 0. gün; B: 7. gün; C: 14. gün; D: 21. gün

Kontrol grubunda fluorescein boyanma skorlarında zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($F(3,45) = 1,844$, $p = 0,168$, $\eta^2 = 0,109$).

PRP grubunda ise zaman içerisinde fluorescein boyanma skorlarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($F(3,45) = 3,147$, $p = 0,046$, $\eta^2 = 0,173$). Bonferroni düzeltmesine göre PRP grubunda 0. gün (A) ile 21. gün (D) ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.



Şekil 6:PRP ve Kontrol Gruplarında Fluorescein Boyanma Skorlarının Haftalara Göre Değişimi



Şekil 7: Deney gruplarına ait göz kapağı doku morfolojisi. Hasarlı dokuda glandular morfolojide hasar izlendi (ok) ayrıca bağ dokusunda yer yer nötrofil infiltrasyonu (yıldız) gözlendi PRP uygulanan göz kapağı doku örneklerinde ise çok sayıda normal morfolojide glandular yapı (ok başı) izlenirken yer yer hasarlı glandular organizasyon (ok) da izlendi.

Serum fizyolojik uygulanan göz kapağı doku örneğinde, nötrofil infiltrasyonu ve çok sayıda hasarlı glandular bez hasarı görüldü. PRP uygulanan dokuda ise, çok sayıda normal morfolojide gland yapısı izlenirken yer yer hasarlı gland morfolojisi görüldü.

5. TARTIŞMA

Meibomian bezler, lipit içerikli meibum salgısı aracılığıyla gözyaşı film tabakasının stabilitesini sağlamada ve kuru göz hastalığının gelişimini önlemede önemli bir rol üstlenir. Meibomian bez disfonksiyonu ise; yaşlanma, hormonal değişiklikler, çevresel faktörler ve çeşitli sistemik hastalıklar gibi çok sayıda etiyolojik faktöre bağlı olarak gelişebilir. Uygun tedavi sağlanmadığında, MBD zamanla korneal ülser, enfeksiyon ve görme kaybı gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Meibomian bezlerde gelişen inflamasyon, meibum üretiminde hem kalite hem de miktar açısından değişikliklere yol açabilir. Bu durum, yanma, batma ve rahatsızlık hissi ile karakterize oküler semptomların ortaya çıkmasına neden olur.[32]

MBD ve Dirençli kuru göz patogenezinde inflamasyon merkezi bir rol oynamaktadır. Tedavi edilmediğinde inflamasyon, gözyaşı stabilitesini bozarak oküler yüzey hasarına yol açabilir. PRP; IL-1, TNF-α ve matriks metalloproteinazları azaltarak bu süreci baskılayabilir. Ayrıca büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β) , vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) aracılığıyla meibomian bez epitel hücrelerinin proliferasyonunu destekleyerek bez fonksiyonunu iyileştirmekte ve gözyaşı kalitesini artırmaktadır.[33]

Mevcut topikal tedaviler arasında yer alan suni gözyaşları yalnızca semptomatik rahatlama sağlarken, antibiyotikler, kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımda ciddi yan etkilerle sınırlıdır. Siklosporinlere ve diğer damla tedavilerine rağmen MBD'de çoğu zaman hedefe ulaşılamamaktadır. Oysa PRP, doğal biyolojik içeriğiyle yalnızca inflamasyonu baskılamakla kalmaz; aynı zamanda meibomian bez epitel hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve rejenerasyonunu destekleyerek dokusal iyileşmeyi uyarır. PRP enjeksiyonları, topikal uygulamalara kıyasla doğrudan hedef dokuya ulaşarak biyoyararlanımı artırır ve daha güçlü, uzun süreli etki sağlar.[34] Ayrıca sistemik toksisite riski taşımadan büyüme faktörleri, sitokinler ve hücre yenilenmesini düzenleyen biyolojik mediatörler içerir. Bu

yönleriyle PRP enjeksiyonu, MBD'nin etiyopatogenezine yönelik bütüncül ve fizyolojik bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.[35]

Bizim çalışmamızda da, Komplet Freund's Adjuvanı enjeksiyonu ile oluşturulan deneysel meibomian bez disfonksiyonu sıçan modelinde intratarsal PRP enjeksiyonunun etkileri araştırılmıştır. CFA enjeksiyonu ile inflamasyon ve meibomian bez tıkanıklığı oluşturulmuştur.

Meibomian bez disfonksiyonu (MBD) modeli, daha önce Lu ve ark. (2020) ile Miyake ve ark. (2022) tarafından tanımlanan CFA-indüklenmiş hayvan modelleri temel alınarak oluşturulmuştur. Lu ve arkadaşları, C57BL/6 farelerinde CFA uygulamasıyla inflamasyon, orifis tıkanıklığı ve bez yapısında atrofiyle karakterize bir MBD modeli geliştirmiştir. [24] Benzer şekilde, Miyake ve ark. tavşanlarda CFA enjeksiyonu sonrası gözyaşı instabilitesi, glandüler hasar ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu içeren bir MBD tablosu tanımlamıştır.[36] Bizim çalışmamızda da benzer bir inflamatuvar süreç başarıyla indüklenmiş olup, önceki çalışmalardan farklı olarak bu model üzerinde terapötik müdahale olarak otolog platelet zengin plazma (PRP) enjeksiyonunun etkinliği değerlendirilmiştir. Bu yönüyle çalışma, yalnızca MBD modeli oluşturmakla kalmayıp, aynı zamanda biyolojik temelli bir tedavi yaklaşımının deneysel olarak değerlendirilmesi açısından literatüre özgün bir katkı sunmaktadır.

Çalışmada PRP uygulanan grupta teleanjiektazi skorlarında anlamlı bir azalma saptanmıştır. Kapak kenarındaki vasküler dilatasyonun gerilemesi, PRP'nin lokal inflamasyonu baskılayıcı etkisiyle açıklanabilir. Murtaza ve ark. (2020) çalışmalarında da otolog PRP damlası uygulamasının evaporatif kuru göz hastalarında kapak kenarı inflamasyonunu azaltarak klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. [33] Bu paralellik, çalışmamızda PRP'nin kapak kenarı inflamasyonunu azaltıcı etkisini desteklemektedir.

TBUT açısından da PRP grubunda anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Bu bulgu, PRP uygulamasının gözyaşı lipid tabakasının stabilitesini artırarak gözyaşı film bütünlüğünü koruduğunu göstermektedir. Murtaza ve ark. (2020) çalışmasında da PRP damlası uygulamasının TBUT değerlerinde anlamlı artış sağladığı ve gözyaşı film

stabilitesini iyileştirdiği rapor edilmiştir. [33]Çalışmamızda gözlenen BUT artışı, PRP'nin göz yüzeyinin homeostazını destekleyici etkisini ortaya koymaktadır.

Kan ürünlerine dayalı tedaviler, içerdikleri yoğun büyüme faktörleri sayesinde hem hafif hem de ileri düzey kuru göz vakalarında etkili bir tedavi alternatifi sunmaktadır. Özellikle tedaviye dirençli olgularda, bu biyolojik ajanlar birinci basamak yaklaşım olarak değerlendirilebilecek potansiyele sahiptir. [33]

Fluorescein boyanma skorlarında PRP uygulanan gözlerde korneal yüzey bütünlüğünün daha iyi korunduğu ve boyanma skorlarının azaldığı gözlenmiştir. Bu durum, PRP'nin korneal epitel iyileşmesini destekleyici etkisiyle açıklanabilir. Alio ve ark. (2017) çalışmasında da otolog PRP damlası kullanımının OSDİ (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi) skorları ile Oxford kornea floresein boyanma skalasında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Çalışmamızda fluorescein boyanmasındaki azalma, Alio ve ark. (2017) çalışmasıyla uyumlu olarak PRP'nin korneal yüzey yenilenmesini desteklediği düşünülmektedir. Klinik uygulamamızda tedavi süreci, MBD'nin altında yatan patofizyolojik mekanizmaları hedefleyen bireyselleştirilmiş bir yaklaşıma dayanmaktadır. Yapay gözyaşlarının ve kortikosteroidli topikal antibiyotiklerin yetersiz kaldığı durumlarda biyolojik tedavilere geçilmektedir. Eğer bir yöntem, belirgin bir klinik yanıt sağlıyor ve ciddi yan etkilere yol açmıyorsa, birincil tedavi seçeneği olarak değerlendirilmeli veya hastaya bu alternatif açık şekilde sunulmalıdır.[37]

Bizim çalışmamızda hayvan modelinde PRP'nin intratarsal enjeksiyon yoluyla uygulanması tercih edilmiştir çünkü bu yöntem, doğrudan meibomian bezlerinin yer aldığı tarsal plate içine hedefli dağılım sağlayarak lokal biyolojik etkinliği artırmaktadır. Subkonjonktival uygulamalar ise daha diffüz bir dağılıma neden olmakta ve meibomian bezlerine yeterli penetrasyon sağlayamamaktadır. İntratarsal enjeksiyon, PRP'nin içerdiği büyüme faktörlerinin doğrudan hedef dokuya ulaştırılmasını mümkün kılarak, rejeneratif kapasiteyi maksimize edebilir . Ayrıca, enjeksiyon yöntemi bu hayvan modelinde kapalı bir uygulama ortamı sunduğundan, PRP'nin biyolojik bütünlüğünü ve sterilitesini koruma açısından damla formülasyonlarına göre avantaj sağlamaktadır. Klinik uygulamalarda da PRP

damlalarının hazırlanması, taşınması ve steril şartlarda muhafaza edilmesi zorlayıcı olabileceğinden, enjeksiyon yoluyla doğrudan uygulama alternatif bir yöntem olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmada PRP enjeksiyonuna bağlı herhangi bir lokal veya sistemik yan etki gözlenmemiştir. Literatürde Alio ve arkadaşlarının da yaptığı çalışmada PRP uygulamaları genellikle iyi tolere edilen, biyouyumlu ve güvenli prosedürler olarak tanımlanmıştır. [35] Bununla birlikte, Tao ve ark. (2023) tarafından yapılan bir meta-analizde, PRP enjeksiyonlarının diz osteoartriti tedavisinde etkili olduğu ve ciddi yan etkilere yol açmadığı belirtilmiştir. [38] Ayrıca sterilite koşullarına dikkat edilmediğinde teorik olarak enfeksiyon riski mevcuttur. Ancak otolog kaynaklı olması nedeniyle immünolojik yanıt oluşturma riski son derece düşüktür. Bu yönleriyle PRP enjeksiyonu, uygun koşullarda hazırlandığında ve uygulandığında güvenli, hedefe yönelik ve etkili bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

Çalışmanın güçlü yönleri arasında, kontrollü deneysel tasarım, çok yönlü klinik parametrelerin değerlendirilmesi ve her bir gözün bağımsız deney birimi olarak kabul edilmesi sayılabilir. Bununla birlikte, sınırlamaları arasında PRP'nin biyokimyasal profiline (platelet konsantrasyonu, büyüme faktörleri düzeyi gibi) dair detaylı analiz yapılmamış olması ve uzun dönem takip verilerinin bulunmaması yer almaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma, deneysel MBD modelinde intratarsal PRP uygulamasının kapak kenarı inflamasyonunu azalttığını, gözyaşı film stabilitesini iyileştirdiğini ve korneal epitel bütünlüğünü desteklediğini göstermiştir. Elde edilen bulgular, Murtaza ve ark. (2020) ile Alio ve ark. (2017) tarafından insanlarda elde edilen sonuçlarla uyumludur. PRP, MBD'ye bağlı göz yüzeyi hastalıklarının tedavisinde umut vadeden bir biyolojik ajan olarak değerlendirilebilir. Ancak, etkinliğin doğrulanması ve tedavi protokollerinin optimize edilmesi için ileri çalışmalara ve uzun dönem takip verilerine ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, komplet Freund’s adjuvanı ile oluşturulan Meibomian bez disfonksiyonu modelinde, intratarsal otolog PRP enjeksiyonunun terapötik etkileri deneysel olarak değerlendirilmiştir. PRP uygulanan grupta; telenjiektazi skoru, Schirmer testi, gözyaşı kırılma süresi TBUT ve fluorescein boyanma skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu parametrelerin çoğunda anlamlı değişim izlenmemişken, yalnızca telenjiektazi skorlarında zamanla anlamlı artış saptanmıştır. Bu bulgu, inflamatuvar sürecin progresyonunu ve MBD modelinin geçerliliğini desteklemektedir.

PRP grubunda gözlenen çok yönlü iyileşmeler; kapak kenarındaki vasküler inflamasyonun baskılanması, gözyaşı sekresyonunun artması, lipid tabakanın stabilizasyonu ve korneal epitel bütünlüğünün korunması gibi etkileri ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, PRP'nin hem inflamasyonu azaltıcı hem de rejeneratif özellikleri sayesinde MBD’nin temel patofizyolojisine yönelik etkili bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir.

Günümüzde tedaviye dirençli MBD olgularında hastalar, uzun süreli ve çoklu topikal tedavilere ihtiyaç duymakta; bu durum hem yan etki riskini artırmakta hem de hasta konforunu olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada PRP’nin tek başına uygulanarak dört temel parametrede anlamlı iyileşme sağlaması, farmakolojik yükü azaltabilecek ve tedaviye uyumu artırabilecek önemli bir potansiyele işaret etmektedir.

Otolog PRP damlaları da bu alanda önerilen biyolojik ajanlardan biridir; ancak damla formunun konjonktiva üzerinden sınırlı doku penetrasyonu, hızlı gözyaşı drenajıyla etkinliğinin azalması ve evde kullanımda sterilite güçlüğü gibi önemli dezavantajları bulunmaktadır. Bu çalışmada tercih edilen intratarsal enjeksiyon yöntemi, PRP’nin doğrudan meibomian bezlerinin bulunduğu tarsal plate içine uygulanmasını sağlayarak hem biyoyararlanımı artırmakta hem de hedef dokuya ulaşımı maksimize etmektedir.

Çalışmada herhangi bir lokal veya sistemik advers etkiye rastlanmamıştır. PRP'nin otolog, biyouyumlu ve hedefe yönelik etkisi sayesinde; özellikle geleneksel tedavilere yanıtsız, relaps gösteren veya yan etki riski nedeniyle sınırlı seçeneklere sahip hastalarda ilk basamak veya tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabilecek fizyolojik bir ajan olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, intratarsal PRP enjeksiyonunun MBD'nin inflamatuvar sürecini baskıladığını, gözyaşı film stabilitesini artırdığını ve korneal epitel bütünlüğünü desteklediğini göstermiştir. Elde edilen bulgular, PRP'nin mevcut tedavi yöntemlerine alternatif oluşturabilecek güçlü bir biyolojik ajan olarak değerlendirilmesini desteklemektedir. Ancak, klinik geçerliliğin sağlanması, uzun dönem etkilerin değerlendirilmesi ve protokollerin standardize edilmesi için ileri faz preklinik ve insan çalışmaları gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Cochran, M.L., S. Aslam, and C.N. Czyz, *Anatomy, Head and Neck: Eye Nasolacrimal*, in *StatPearls*. 2025: Treasure Island (FL).
2. Ceylan, N.A., *Blefaropitozis Ve Dermatoşalazis Cerrahilerinin Oküler Yüzey Ve Kornea Topografisi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi* 2015.
3. Knop, E., et al., *The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(4): p. 1938–78.
4. Butovich, I.A., *Meibomian glands, meibum, and meibogenesis.* Experimental eye research, 2017. **163**: p. 2–16.
5. Knop, N. and E. Knop, *Meibomian glands: Part I: Anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands.* Der Ophthalmologe, 2009. **106**: p. 872–883.
6. Taheri, A.R., et al., *Vitiligoda Kuru Göz ve Meibom Bezleri.* Turk J Ophthalmol, 2021. **51**(2): p. 70–74.
7. Obata, H., *Anatomy and histopathology of human meibomian gland.* Cornea, 2002. **21**: p. S70–S74.
8. Berlin, O.S.C., *Overview of the Meibomian Gland Dysfunction*. n.d.
9. Arita, R., S. Fukuoka, and N. Morishige, *New insights into the morphology and function of meibomian glands.* Exp Eye Res, 2017. **163**: p. 64–71.
10. Baudouin, C., et al., *Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction.* Br J Ophthalmol, 2016. **100**(3): p. 300–6.
11. Nichols, K.K., et al., *The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary.* Investigative ophthalmology & visual science, 2011. **52**(4): p. 1922–1929.
12. Wolffsohn, J.S., et al., *TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report.* Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 539–574.
13. Craig, J.P., et al., *TFOS DEWS II Definition and Classification Report.* Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 276–283.
14. Jones, L., et al., *TFOS DEWS II management and therapy report.* The ocular surface, 2017. **15**(3): p. 575–628.
15. Geerling, G., et al., *The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(4): p. 2050–64.
16. Xue, A.L., et al., *Randomised double-masked placebo-controlled trial of the cumulative treatment efficacy profile of intense pulsed light therapy for meibomian gland dysfunction.* The Ocular Surface, 2020. **18**(2): p. 286–297.
17. Magno, M., et al., *Intraductal meibomian gland probing and its efficacy in the treatment of meibomian gland dysfunction.* survey of ophthalmology, 2021. **66**(4): p. 612–622.
18. Cremers, S.L., *Injection of Platelet Rich Plasma into the Meibomian Gland Seems to Improve Meibomian Gland Structure and Potentially Function: Case*

of 1. This Bodes Well for the Injection of Stem Cells into the Meibomian Gland. 2017.
19. *First results of platelet-rich plasma injection for severe dry eye reported.* n.d.
20. Charters, L., *WIO 2023: The latest thinking on diagnosing and treating dry eye disease and keratitis.* 2023.
21. Chien, K.J., et al., *Effects of Lycium barbarum (goji berry) on dry eye disease in rats.* Mol Med Rep, 2018. **17**(1): p. 809–818.
22. Peng, Q.H., et al., *Effects of extract of Buddleja officinalis eye drops on androgen receptors of lacrimal gland cells of castrated rats with dry eye.* Int J Ophthalmol, 2010. **3**(1): p. 43–8.
23. Ding, J., et al., *The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(6): p. 4341–50.
24. Lu, Y., Y. Yin, and L. Gong, *Meibomian gland dysfunction model induced with complete Freund's adjuvant in C57BL/6 mice.* Int J Ophthalmol, 2020. **13**(11): p. 1705–1712.
25. Nagata, M.J., et al., *Effectiveness of two methods for preparation of autologous platelet-rich plasma: an experimental study in rabbits.* Eur J Dent, 2010. **4**(4): p. 395–402.
26. Alio, J.L., et al., *Treatment of ocular surface syndrome after LASIK with autologous platelet-rich plasma.* J Refract Surg, 2007. **23**(6): p. 617–9.
27. Anitua, E., et al., *Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies.* Acta Ophthalmol, 2015. **93**(8): p. e605–14.
28. Akhundov, K., et al., *Development of a cost-effective method for platelet-rich plasma (PRP) preparation for topical wound healing.* Ann Burns Fire Disasters, 2012. **25**(4): p. 207–13.
29. Arita, R., et al., *Development of Definitive and Reliable Grading Scales for Meibomian Gland Dysfunction.* Am J Ophthalmol, 2016. **169**: p. 125–137.
30. Cellat, M.İ., C. T., *The effects of intravenous contrast substance administration on intraocular pressure, tear amount and oxidative stress in rats.* . Journal of Advances in VetBio Science and Techniques, 2022.
31. Barabino, S., et al., *Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease.* Prog Retin Eye Res, 2012. **31**(3): p. 271–85.
32. Nguyen, S.T. and P. Van Pham, *Platelet-rich plasma therapy for meibomian gland dysfunction and dry eye: A mini review.* Biomedical Research and Therapy, 2024. **11**(11): p. 6900–6911.
33. Murtaza, F., et al., *Autologous Platelet-Rich Plasma Drops for Evaporative Dry Eye Disease from Meibomian Gland Dysfunction: A Pilot Study.* Clin Ophthalmol, 2022. **16**: p. 2199–2208.
34. Hassan, A., et al., *Evaluation of the use of highly concentrated autologous platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin membrane to improve the outcome in the management of severe dry eye disease, corneal neurotrophic ulcer and corneal burn.* Cureus, 2024. **16**(1).
35. Alio, J.L., et al., *Treatment of Dry Eye Disease with Autologous Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Interventional, Non-Randomized Study.* Ophthalmol Ther, 2017. **6**(2): p. 285–293.

36. Miyake, H., et al., *A Novel Model of Meibomian Gland Dysfunction Induced with Complete Freund's Adjuvant in Rabbits.* Vision (Basel), 2017. **1**(1).
37. L Alio, J., F. Arnalich-Montiel, and A. E Rodriguez, *The role of "eye platelet rich plasma"(E-PRP) for wound healing in ophthalmology.* Current pharmaceutical biotechnology, 2012. **13**(7): p. 1257–1265.
38. Tao, X., et al., *Three Doses of Platelet-Rich Plasma Therapy Are More Effective Than One Dose of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis.* Arthroscopy, 2023. **39**(12): p. 2568–2576 e2.