

# Kan Ürünü Gözyaşı Takviyeleri

Prof.Dr. Sait EĞRİLMEZ\*

## Özet

*Doğal gözyaşının eşsiz içeriği, oküler yüzey homeostazisi için vazgeçilmezdir. Gözyaşı eksikliği, kornea ve konjonktiva epiteliyle başlayan doku bütünlüğünü, enfeksiyonlara yönelik doğal direnci, optik pürüzsüzlükle sağlanan net görmeyi bozar. Ayrıca, serbest sinir ucu yoğunluğu nedeniyle her göz kırpmada yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkiler. Yapay alternatifi bulunmayan bu zengin içerikli sıvı, ne mutlu ki, bir başka zengin içerikli doğal vücut sıvısı olan kan kökenli sıvılarla yerine konabilecek durumdadır. Tıp literatüründe yer almasa da, yazılı literatüre geçmiş olan ve 6 asır önce kaleme alınmış Dede Korkut Kitabı'ndaki Bamsı Beyrek Öyküsü'nde ilk kez tarif edilen kan serumunun göz yüzeyine uygulanması yoluyla göz sağlığının yeniden kazanılması, modern tıbbın özellikle 1999'dan sonra çokça üzerinde durduğu bir başlık olmuştur. Bu derlemede, kan serumu başta olmak üzere, plazma, kordon kanı serumu, trombosit konsantreleri ve albümin kan ürünü gözyaşı takviyesi seçenekleri olarak ele alınmış, onları zengin kılan epitelyotrofik faktörler kısaca tanıtılmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** Serum göz damlası, Trombositten zengin plazma, Trombosit konsantreleri, Albümin, Kordon kanı serumu, Dede Korkut

## Blood-Derived Tear Substitutes

### Abstract

*The unique composition of natural tears is essential for ocular surface homeostasis. Tear deficiency deteriorates the tissue integrity of the cornea and conjunctiva, natural immunity towards infections, and the clear vision provided by smooth optical surfaces. Furthermore, due to the high density of free nerve endings in the corneal surface, tear deficiency negatively affects life quality with each blink. This rich fluid has not yet to be matched by artificial alternatives; fortunately, other natural, rich bodily fluids can be derived from the blood and used in its stead. Although not represented in the medical literature, the recovery of eye health through the application of blood serum to the ocular surface was first described six centuries ago in written literature, in the Tale of Bamsı Beyrek, a story contained in the Book of Dede Korkut. The topic of blood-derived fluids as ophthalmic therapy has gained interest to modern medicine since 1999. This review discusses the current blood-derived tear substitute options, including blood serum, plasma, umbilical cord serum, platelet concentrates and albumin, and briefly describes the epitheliotropic factors that make these options valuable as tear substitutes.*

**Keywords:** Serum eye drops, Platelet-rich plasma, Platelet concentrates, Albumin, Umbilical cord serum, Dede Korkut

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir

Yazışma Adresi: Sait Eğrilmez, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir

e-posta: saitegrilmez@gmail.com

## Giriş

“Kazan Big aydur: Muştuluk Pay Püre Big oğlun geldi, didi. Pay Püre Big aydur: Oğlum idüğün andan bileyim, sırça parmağını kanatsun, kanını destmala dürt-sün, gözüme süreyin, açılacak olur ise oğlum Beyrek'dür, didi. Zira ağlamaktan gözleri görmez olmuş idi. Destmalı gözine silicek, Allah Taala'nun kudretiyle gözi açıldı.” (Muharrem Ergin, Dede Korkut

Kitabı -1, Türk Dil Kurumu Yayınları, 8. Baskı Ankara, 2011, Sayfa 151).

Güncel Türkçesi:

“Kazan Bey der: ‘Müjde Bay Püre bey, oğlun geldi!’ dedi. Bay Püre Bey der: ‘Oğlum olduğunu şundan bileyim; sırça parmağını kanatsın, kanını mendile silsin, gözüme süreyim, açılacak olursa oğlum Beyrek'tir, dedi. Zira ağlamaktan gözleri kör olmuştu. Mendili gözüne sürünce, Allah Taala'nın kudreti ile gözü açıldı.’”

Yukarıda orijinal halini, hemen altında da güncel Türkçeye aktarılmış şeklini verdiğimiz paragraf, “*Kitāb-ı Dedem korkud Alā Lisān-ı Tāife-i Oguzân*” ismiyle Dresden Kütüphanesi’nde muhafaza edilen Dede Korkut Kitabı’ndan alınmıştır. Yaklaşık 20 sözcükle, bir körlük türünün, bir kan ürününü göz yüzeyine uygulamakla iyileştirilişi anlatılmıştır.<sup>1</sup>

“Kam Püre Bey Oğlu Bamsı Beyrek” adlı öyküde, esir edilmiş ve uzun bir süre haber alınmamış ve hatta ölüm haberi gelmiş olan Bamsı Beyrek’in babası Püre Bey, üzüntüsünden çokça ağlamış ve gözleri ağlamaktan kör olmuş bir kişidir. Yıllar sonra Bamsı Beyrek’in aslında ölmediği ve geri geldiği müjdelanmaktadır. Şaşkın ve görememekte olduğu için karşısındakinin oğlu olup olmadığından yana ayrıca tereddütlü olan baba, bir bakımdan körlük tedavisi, diğer bir açıdan da baba-oğul olduklarını ortaya koyan kan tahlili olacak bir test tarif etmektedir.

...“Serçe parmağını kanatsın, kanını mendile silsin, gözüme süreyim, açılacak olursa oğlum Beyrek’tir”...

Öz oğlu olduğu iddia edilen kişinin, serçe parmağını kanatarak, kanını mendile sürmesini istemektedir. Kan, mendilde pıhtılaşacak, pıhtı mendilin bir yüzünde kalacak, pıhtısı süzölmüş kan, yani serum ile nemlenmiş mendili gözüne sürecektir. Kanı doğrudan göze damlatmak dururken, önce mendile sürmesini istemesi pıhtılaşmayı oluşturmak, mendil ile pıhtıyı süzerken, kanın kalan nemli kısmını, yani serumu elde etmek amaçlıdır. Serum ile nemlenmiş bu mendilin göze sürülmesi, göz yüzeyine serumun topikal uygulanmasıdır. Eğer bu kan ile nemlenmiş mendil göze sürüldüğünde, körlüğü geçirir, görmesi geri gelirse, o kişinin başkası değil, öz oğlu, diğer bir ifadeyle kendisi ile aynı kandan olduğunu anlayacaktır. Burada da, özellikle serumun allojenik değil, otolog olmasının etkinliğine vurgu vardır. “Gözlerinin ağlamaktan kör olmuş olduğu” bildirilen Püre bey için körlüğünün nedeni olan hastalık da anlatılmaktadır. Çokça acı çekmiş kişiler, çektikleri büyük üzüntü ve dökükleri aşırı gözyaşı nedeniyle, artık gözlerinden yaş gelmez olunca, gözlerinin de görmemeye başladığını anlatırlar halk şiirlerimizde...

“Gözüm görmez ağlamaktan  
Suyum kesildi damaktan”

TRT repertuarında 4099 numaralı türkü olarak kayıtlı bulunan “Yaram sızlar, ağrır başım” diye başlayan eser, bu iki dizide “ağlamaktan kör olmuş” kişiyi, bir de damağındaki su kaynağının, artık su üretmemesi biçiminde, tükruk üretimini durduğu “kuru ağız” tablosunu aktarmaktadır.<sup>2</sup> Gözü ağlamaktan kör olmuş, damağında tükruk üretimi bitmiş bu hasta, modern tıbbın “Sjögren Sendromu” diye bildiği hastalığa yakalanmıştır.<sup>2</sup>

Gözyaşı, oküler yüzeyin, hem göz kırpma sırasında mekanik travmaya uğramasını engellemekte, hem de oküler yüzeyin mikrovilluslu epitel hücre yüzeyini pürüzsüz bir optik yüzey oluşturacak şekilde örterken, oküler yüzeyin temel besini olan glukozu damarsız korneaya getiren ve göz yüzeyinin bakteri-virüs-mantarlar karşı savunma aracı olan çok sayıda protein yanında, epitel hasarı olduğunda onarıcı büyüme faktörlerini de barındırmaktadır.

Bir anlamda, bir bebek için anne sütü ne anlama geliyor ve formül mamalar ile yeri nasıl doldurulamıyorsa, oküler yüzey için de doğal gözyaşı o kadar değerli olup, yapay gözyaşı preparatları ve epitelizan ilaçları ile de doğal gözyaşının yerinin doldurulması mümkün değildir. Gözyaşının eksikliğini, diğer doğal vücut sıvıları ile giderme arayışlarının da bu nedenle modern tıbbın doğuşundan çok daha eskilere uzanabileceğini akla getirmek makul bir yaklaşım olacaktır. Kan, temiz ve özellikli bir vücut sıvısı olarak ilk akla gelen seçenektir.

Kuru göz hastalığında, kan ürünlerinin kullanılışı için yazılı literatürde ilk olarak Dede Korkut Kitabı’nda,<sup>1</sup> tıp literatüründe ise ilk olarak 1975 yılında Ralph ve ark.<sup>3</sup> tarafından, taşınabilir bir perfüzyon pompasının göz yüzeyini ıslatma aracı olarak kullanıldığı çalışmada, perfüzyon pompasına konan sıvılardan ikisinin serum (otolog ve homolog), bir diğerinin plazma olduğu çalışma ile görülmüştür. Ancak literatürde serum göz damlasının ilk uygulaması olarak en çok atıf alan yayın Fox ve ark.<sup>4</sup> tarafından keratokonjonktivitis sikka olgularında serumdan hazırlanan yapay gözyaşı başlıklı makaledir. Bu makale, bugüne dek Science Citation Index kapsamındaki dergilerde toplam 140 atıf almış, her yıl giderek artan sayıda referans olarak

gösterilmekte olup, sadece 2015 yılında aldığı atıf sayısı 15'tir.

Giderek daha çok kullanmaya ve bilgi edinmeye başlayacağımız bu gözyaşı takviyelerini ayrıcalıklı kılan içerikleri, henüz yapay alternatifleri klinik kullanıma girmemiş olan, epitelyotrofik etkili protein ve büyüme faktörlerinden kaynaklanmaktadır.

### **Kan ürünlerinin içerdiği epitelyotrofik faktörler**

#### ***Fibronektin***

Hücre adezyonu, migrasyonu ve farklılaşmasında rol oynayan, lökosit ve makrofajların fagositik kapasitelerini artıran fibronektin, plazma, serebrospinal sıvı, amniotik sıvı, tükürük, humör aköz ve gözyaşı gibi vücut sıvılarında bulunan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Gözyaşı ile plazmada bulunan fibronektin benzer molekül ağırlığına sahiptir. Oküler yüzey hasarlanmalarında refleks lakrimasyon ve konjonktival damarlarda dilatasyon olur, dilate damarlardan plazma fibronektini gözyaşı filmine sızar. Bunun yanında korneal yara iyileşmesi sırasında korneal epitel hücreleri ve keratositler tarafından fibronektin üretimi olmaktadır.<sup>5</sup> Persistan korneal epitel defektlerinin tedavisinde fibronektin içeren göz damlaları ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>6</sup>

#### ***Epidermal büyüme faktörü (EGF)***

Molekül ağırlığı yaklaşık 6 kDa olan bir polipeptit olup, epitel hücreleri için güçlü bir mitoz uyarıcıdır. Kornea epitel hücrelerinde ve lakrimal bezde üretilir. Gözyaşında bulunur. EGF, lakrimal bez ve gözyaşı filminde 0,7-9,7 ng/mL konsantrasyonda bulunur. Özellikleri:<sup>7</sup>

- Kornea epitel ve endotel hücre çoğalmasını uyarır
- Kornea epitel hücre göçünü uyarır
- Keratinosit göç ve çoğalmasını hafifçe hafifçe artırır
- Kornea epitel nihai farklılaşmasını inhibe edebilir
- Yara iyileşmesi sırasında, diğer faktörlerle birlikte anjiogenezi uyarır

#### ***Transforme edici büyüme faktörü (Transforming Growth Faktör, TGF- $\beta$ )***

– TGF- $\beta$  ailesi üç izoformludur. Her biri yaklaşık 25 kDa moleküler ağırlığa sahip polipeptidlerdir. TGF- $\beta$  genel olarak epitelyal, endotelial ve lökosit hücre

büyümesini inhibe ederken, fibroblastların proliferasyonunu stimüle etmektedir.<sup>8</sup> Hem TGF- $\beta$ 1, hem TGF- $\beta$ 2'nin epitel hücre proliferasyonunu inhibe eder de, inhibitor etki esas olarak TGF- $\beta$ 2 reseptörleri ile oluşturulur.<sup>9</sup> TGF- $\beta$ 'nin, kornea ve humör aköz içerisinde bulunmasıyla bu bölgedeki anjiyogenezis kontrol altında tutulur.<sup>10</sup>

Özellikleri:<sup>7</sup>

- Başka faktörlerin artırdığı kornea epitel ve endotel hücre proliferasyonunu azaltır.
- Keratinosit göçünü ve çoğalmasını artırır.
- Büyük olasılıkla kornea damarlanmasında da katkısı vardır

#### ***Sinir büyüme faktörü (NGF)***

Kornea, serbest sinir ucu yoğunluğu milimetrekarede 7000 kadar olan ve fonksiyonlarını sürdürmek için, bu sinirlere ihtiyaç duyan bir dokudur.<sup>11</sup> Korneanın innervasyon kaybı epitel metabolizmasına zarar verir ve ülserasyona yol açar. Sinirlerden salgılanan nörotropinler doku homeostazisinde önemlidir.<sup>12</sup> NGF, proliferasyonu ve diferansiyasyonu artırır. Ancak etkinliği EGF'ye göre çok daha azdır.<sup>13</sup> Korneanın sensöryel innervasyon yetersizliğinde topikal uygulanan NGF'nin korneal epitel defektlerinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir.<sup>12</sup>

Özellikleri:<sup>7</sup>

- Epitel hücre çoğalma ve farklılaşmasını artırır
- Sinir yeniden büyümesini (regrowth) uyarır
- Kornea neovaskülarizasyonunu indükler
- Oda ısısında, 24 saatte yarıdan fazlası azalır

#### ***P maddesi (Substance P)***

Özellikleri:<sup>7</sup>

- Kornea epitel göç ve proliferasyonunu artırır
- Sinir yeniden büyümesini uyarır
- Keratinosit göçünü ve çoğalmasını uyarır
- Endotel proliferasyonunu uyarır
- Fibroblast proliferasyonunu uyarır
- Kornea damarlanmasında katkısı vardır
- Buzdolabında dahi 24 saatte yarıdan fazlası azalır

#### ***İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin Like Growth Factor, IGF)***

*İnsülin benzeri büyüme faktörü-1*

Özellikleri:<sup>7</sup>

- Kornea epitel proliferasyonunu, göçünü ve farklılaşmasını artırır
- Keratinosit göçünü ve farklılaşmasını artırır

**Kalsitonin gen ilişkili peptid**

Özellikleri :<sup>7</sup>

- Kornea epitel göz ve proliferasyonunu uyarır
- Oda ısısında 24 saatte yarından fazlası azalır

**Gözyaşı takviyesinde kullanılan kan ürünleri**

Serum

Plazma

Trombosit konsantreleri

Albümin

Kordon kanı

**Serum**

Kan bankalarında standart bir hazır ürün olarak bulunmamakla birlikte oküler yüzey hastalıklarında en sık kullanılan kan ürünüdür.<sup>14,15</sup> Pıhtılaşmış kanın, pıhtılarından arta kalan bölümüdür. Pıhtılaşma sırasında trombositler tarafından, oküler yüzeyde hücre göçü ve farklılaşması için önem taşıyan büyüme faktörleri salınır. Serumun A vitamini, TGF- $\beta$ , IGF-1, NGF, fibronektin ve lizozim konsantrasyonları gözyaşından fazla iken IgA, EGF ve C vitamini konsantrasyonları gözyaşındaki düzeylerden düşüktür.<sup>16,17</sup> Osmolarite ve pH yönünden gözyaşına oldukça benzeyen serum, bazen hiç dilüe edilmeden kullanılsa da, diğer büyüme faktörleri epitelizan proteinlerden farklı olarak kornea epitel proliferasyonu ve skar formasyonu artırıcı etkisi olduğu bilinen TGF- $\beta$ 'yı dilüe etmek üzere, %20 ile %100 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılmak üzere, dengeli tuz solüsyonu veya prezervansız salin ile sulandırılmaktadır.<sup>15,18,19</sup>

Hem pıhtılaşması için beklenen süre, hem de santrifüj süresi ve hızı ile içeriğindeki faktörlerin dağılımı değişen serumun, en ideal hazırlanma protokolü konusu, klinik olarak görüş birliği sağlanılmamış olmakla birlikte, Liu ve ark.<sup>20</sup> ile Herminghaus ve ark.'nın<sup>21</sup> yaptığı in-vitro çalışmalar ile şu şekilde belirlenmiştir:

- **Pıhtılaşma fazı:** Kanın alınmasını takiben hiç bekleme gerek yok diyen yaklaşımdan pıhtılaşmanın etkin, büyüme faktörlerinin tam anlamıyla açığa çıkış için 2 gün beklenmeli diyenlere kadar oldukça geniş bir aralıkta bekleme periyodu önerilmektedir.<sup>14,16</sup>

Pıhtılaşmanın daha büyük oranda gerçekleşmesi için, daha uzun süre beklemek, büyüme faktörü içeriğini artırıcı bir etki nedeniyle yararlıdır.<sup>14</sup> Ancak, pıhtılaşma için beklenen sürenin uzaması klinik işleyiş açısından pratikliği azalttığından, özellikle “hastanın kendi kanından”, yani “otolog” serum hazırlanması sırasında, 2 saatlik bekleme süresini tavsiye eden yaklaşım, hem pıhtılaşmaya bir süre tanınması hem de ilacı aynı gün hastaya teslim edebilme avantajıyla, en çok rağbet gören uygulamadır.<sup>14,22</sup>

• **Santrifüj fazı:** Önceleri Ege Üniversitesi Hastanesi'nin deki klinik uygulamalarımıza Tsubota ve ark.'nın<sup>23</sup> 5 dakika süreyle 1500 devir/dakika olan yaklaşımıyla başladık. Ancak in-vitro çalışmalarda, 15 dakika süreyle 3000 g santrifüj gücünde yapılan santrifüjün daha dengeli oranda büyüme faktörü içerdiği gösterilince uygulamamızı değiştirdik.<sup>14</sup> Daha uzun süre ve daha yüksek hızda santrifüj işlemi, aynı miktardaki kandan elde edilen serum miktarını da artırmaktadır. Santrifüj sırasında ortaya çıkan merkezkaç kuvvetinin, yerçekim kuvveti olan “gravite” sözcüğünün baş harfiyle sembolize edilen “g” birimi cinsinden ifade edilebilmesi için “Görelî Merkezkaç Gücü” (Rölatif Santrifüj Gücü) formülünü bilmek gerekir. Bu değer santrifüj cihazına yerleştirilen tüpün tepe mesafesi ile santrifüj cihazının merkezi arasındaki mesafe ve dakikada kaç tur hız ile döndürüldüğü bilinmelidir. Görelî Merkezkaç Gücü =  $0,00001118 \times \text{Santrifüj Yarıçapı} \times \text{Dakikadaki Tur Sayısının Karesi}$ . Bunu bir Excel sayfasında kolayca hesaplanabilir hale getirmek için, öncelikle yeni bir Excel çalışma sayfası açın. A1 hücrelerine “Görelî Merkezkaç Kuvveti”, B1 hücrelerine “Dakikadaki Tur Sayısı”, C1 hücrelerine “Santrifüj Yarıçapı” (kabaca cm cinsinden tüpün uzunluğu) yazın. A2 satırına “=0.00001118\*Power(B2;2)\*C2” (veya Türkçe Excel için “=0.00001118\*Kuvvet(B2;2)\*C2”) yazdıktan sonra, B2 hücrelerine tur sayısını, C2 satırına tüpün uzunluğu cm cinsinden yazdığımızda, A2 hücrelerine “g” biriminden görelî merkezkaç gücü belirir.

- **Sulandırma fazı:** İçeriği doğal gözyaşından çok daha fazla ve konsantrasyon olan serumun genellikle sulandırılarak kullanımını görmekteyiz. Literatürde %20 - 100 arasında değişen serum uygulamasında 1/3 - 1/4 oranında dilüe etme yaklaşımı en yaygın olanıdır.<sup>14-16,19,23 26</sup>

• *Saklama fazı*: İçeriğinde yer alan büyüme faktörlerinin bir bölümü 24 saatlik bekleme sonrasında % 50'den fazla azaldığı için, şüphesiz en etkin otolog serum, her gün taze olarak yeniden hazırlanandır.<sup>7</sup> Ancak, otolog serumun her gün yeniden hazırlanması, hastanın damarına her gün girişim yapılması, sağlık personelinin aynı iş gücünü her gün harcaması nedeniyle, rutinde uygulanabilir görünmemektedir. Bu durum daha uzun ömürlü olan büyüme ve yara iyileşmesi faktörlerinin (fibronektin, epidermal büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü gibi) etkisine güvenilerek, +4°C'de 1 ay; -20°C'de 3 ay kadar saklanabilen, günlük dozlara bölünmüş çok sayıda serumun bir defada hazırlanması eğilimini pratik açıdan popüler hale getirmektedir.<sup>14,27</sup> Derin dondurucuda saklanan bölünmüş dozlardan her gün bir tanesini açarak kullanmak önerilmektedir.

• *Otolog serum uygulamasının medikolegal yönü*: Halen geçerli olan ve 11/04/2007 tarihinde kabul edilip 5624 kanun numarası ile 2 Mayıs 2007 günü 26510 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Kan ve Kan Ürünleri Kanunu" içinde "otolog" ve "serum" sözcükleri geçmemektedir. Bir kan ürünü olarak otolog serumu ilk ele alan yasal düzenleme, bu kanuna bağlı olarak 04.12.2008 günü 27074 sayılı resmi gazetede yayınlanan "Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği"dir. Bu yönetmelik gereğince otolog kan ürünü hazırlama ve hastaya teslim etme işlemlerinin bilgilendirme ve rıza sonrası yapılması zorunlu kılınmış, etiketleme işleminin diğer kan ürünleri gibi yapılması istenmiş ancak otolog uygulamalarda "kan bağışçısı uygunluk kriterleri" nin aranması gerekli görülmemiştir.

• İmmünolojik reaksiyon riski ve hastalık bulaştırma riski de dikkate alındığında otolog serum göz damlası uygulaması, allojenik serum göz damlası uygulamasına tercih edilmelidir.<sup>15,27,28</sup> Ayrıca gözyaşı eksikliği-yetersizliği bulunan bireyler ile gözyaşı sağlıklı olan bireylerin serumlarının farklı olmadığı gösterilmesi, hastalarının kendi serumlarının, sağlıklı başka kimselelerinden alınan serumlar kadar etkin olacağını göstermektedir.<sup>29</sup> Ancak hematokrit ve hemoglobin düzeyi düşük, damar yoluna girilmesi güçlük arzeden hastalarda (özellikle çocuklarda), kan bankalarındaki hazır kanlar ile hazırlanan allojenik serumun da etkili bir al-

ternatif olduğu bildirilmiştir.<sup>24,30-33</sup> Bu durumda serolojik tarama büyük önem taşıyacak olup, genel verici olarak tanımlanan AB grubu kanlardan kan hazırlanması, kornea ve konjonktiva epitelinin kan grubu antijenleri barındırıyor olması nedeniyle tercih edilmiştir.<sup>24,27</sup> Her yıl giderek artan serum göz damlası gereksinimi, ülke protokollerinin daha önce belirlendiği Almanya ve İngiltere'den sonra, Avustralya, Hollanda, İsveç gibi ülkelerde de tıp literatüründe yayınlanmıştır.<sup>28,32,34</sup> Bankadaki allojenik kanlar ile önceden hazırlanmış serum göz damlaları, hastadan kan alma işlemi gerektirmemesi, sekonder Sjögren Sendromu gibi serumunda proinflamatuvar sitokinlerin yüksek olduğu hasta gruplarında, kan veremeyecek kadar hematokriti düşük hastalarda da bir seçenek olması nedeniyle daha çok üzerinde durulan seçenektir.<sup>27</sup> Kuru göz, persistan epitel defekti, aniridik keratopati, keratorefraktif cerrahi sonrası başta olmak üzere, oküler yüzeye en çok uygulanmış kan ürünü gözyaşı takviyesi serum olup, subjektif kuru göz semptom ve boyanma skorlarının azalması, gözyaşı filmi kırılma zamanının uzaması en sık bildirilen iyileştirme parametreleridir.<sup>16,28,29,35-38</sup> Gözyaşı filmi kırılma zamanını, Goblet hücre sayısını artırarak uzattığı bildirilmiştir.<sup>38</sup> Prezervansız hazırlanıldığında erken kontamine olması, günlük veya bir kaç günlük dozlar halinde hazırlamanın kan verme açısından hastaya, çok sayıda kutu veya şişe gerektirmesi hazırlayana güçlük yaratmaktadır. Serum damlasının milipor filtrelerle hazırlanmasının bakteriyel kontaminasyonu azalttığı gösterilmiştir.<sup>39</sup> Bu filtreler bakteriyel kontaminasyonu açısından etkin olmakla birlikte, viral kontaminasyon açısından başka bir önlem gereklidir. Tavşan gözlerinde yapılan histopatolojik ve klinik çalışma, çözücü/deterjan kullanılarak viral yük açısından inaktif hale getirilmiş serum göz damlalarının, çözücü-deterjan uygulanmamış serum göz damlaları ile eşit etkiye sahip olduğunu göstermiştir.<sup>31</sup> Otolog serum yerine allojenik serum kullanımı ve multi-doz şişeleme yaklaşımı açısından milipor filtreler ile bakteriyel, deterjan ve solventler ile viral eliminasyon seçenekleri elimizi güçlendirecektir.

### **Plazma**

Kanın antikoagülan eklenerek pıhtılaşmasının engellenmiş formunun, hücre içermeyen, duru bölümüdür.

Pıhtılaşma gerçekleşmediği için, fibrin dahil olmak üzere kana ait pıhtılaşma faktörlerinin tümünü barındırmaktadır. Bu bakımdan serum ile karşılaştırıldığında, pıhtı oluşturan fibrin gibi proteinler yönünden serumdan daha zengin ancak pıhtılaşma sırasında trombotiklerden salınan büyüme faktörleri yönünden çok daha fakirdir.<sup>21</sup> Serumdan farklı olarak, taze donmuş plazma (TDP) kan bankalarında hazır şekilde bulundurulmuş bir kan ürünüdür.

#### *Trombosit süspansiyonları - trombosit Jelleri*

Trombosit süspansiyonları (*Platelet concentrates*), bir tampon solüsyon içinde istenilen miktarda trombosit ve bunlardan salınacak olan, yara iyileşmesi için oldukça çok önem taşıyan büyüme faktörlerini barındıran, hazır kan ürünlerinden biridir. İnsan trombinini ile uyarıldığında, trombosit süspansiyonu içindeki trombositlerden büyüme faktörlerinin serbestleşmesi sağlanabilir. Sonrasında yapılacak santrifüj işlemiyle, trombosit membranları ve hücresel bileşenler uzaklaştırıldığında, geriye trombosit salgı ürünlerinden oluşan, yüksek konsantrasyonda büyüme faktörü içeren bir jel kalır. Serum ve TDP ile karşılaştırıldığında, trombosit jeli (*platelet releasate*), büyüme faktör konsantrasyonu en yüksek olan kan ürünüdür.<sup>40</sup> İn vitro çalışmalar, hücre çoğalmasını (proliferasyonunu) en iyi destekleyen kan ürününün trombosit jeli olduğunu, bunu serum ve TDP'nin izlediğini; hücre göçü ve farklılaşmasını ise en iyi serumun desteklediğini, bunu trombosit jeli ve TDP'nin izlediğini göstermiştir.<sup>37,40</sup>

#### *Albümin*

Neredeyse %1'e varan konsantrasyonu ile gözyaşı içinde en yüksek konsantrasyonda bulunan protein albümindir.<sup>37</sup> Gözyaşı içindeki fizyolojik rolü henüz bilinmeyen albümin, hormonlar, steroidler için taşıyıcı görev yapmaktadır.<sup>37</sup> Albümini, kandan %5 - 10 konsantrasyonlarda elde etmek mümkündür. Sentetik olarak üretilmiş albüminin hastalık bulaştırma riski de yoktur. Shimmura ve ark.<sup>41</sup> %5'lik sentetik albümini

Sjögren sendromunda kullanmış, floresein ve rose bengal boyanma skorlarının düştüğünü ancak gözyaşı filmi parçalanma zamanının düzelmediğini bildirmişlerdir. Higuchi ve ark.<sup>42</sup> da, %10'luk albümin ile yaptıkları sıçan çalışmasında, albüminin epitelyotrofik etkisi olduğunu ve epitelyum apoptozisini azalttığını bildirmişlerdir.

#### *Kordon kanı*

Yoon ve arkadaşları<sup>43</sup>, Persistan (İyileşmeyen) Epitel Defektleri'nin (PED) tedavisinde, bazı büyüme faktörleri yönünden periferik kanın serumundan çok daha yüksek konsantrasyonda büyüme faktörü içeren kordon kanını kullanmıştır. Aynı çalışmacı ve ark.<sup>44</sup> ağır kuru gözün tedavisinde de kordon kanından hazırlanan serum göz damlasının, otolog serum göz damlasından daha hızlı klinik ve histopatolojik düzelme bildirmişlerdir. Kimyasal yanık sonrası,<sup>45</sup> lazer epitelyal keratomilyozis (LASEK) sonrası<sup>45</sup> epitel defektlerinin, reküran epitel erozyonunun,<sup>46</sup> nörotrofik keratitin tedavisinde<sup>47</sup> etkinliği gösterilmiştir. Kan yoluyla bulaşan hastalıklar yönünden, otolog seruma göre çok daha dikkatli inceleme gerektirir.

## **Sonuç**

Özetle, çok zengin ve değerli bir doğal sıvı olan gözyaşının, yapay alternatifini üretmek ve uygun kombinasyonlar halinde ticari kullanıma tıbbi ürün olarak sunmak aşamasına gelinene dek, kan ürünlerinden hazırlanan gözyaşı takviyeleri, her yıl giderek artan oranda kullanım bulacaklardır. Bu ürünleri tanımak, yapay gözyaşı ve yapay epitelizeyanlar ile memnuniyet ve iyileşme elde edilemeyen hastalarda kullanmak yoluyla bilgi ve tecrübelerimizi artırırken, ilk serum göz damlası uygulamasını yazılı literatüre 6 asır önce yazmış olan Türk kültürünün, bu mirası sahiplenerek, modern tıbbı ve literatüre katkı verecek çalışmalar üretmesini diliyorum.

## **Kaynaklar**

1. Egrilmez S, Ekici M, Gozen O. First serum treatment of ocular surface disease in written literature. J Ocul Pharmacol Ther 2013;29:288-9.
2. Egrilmez S. Sjögren Sendromunda Göz Bulguları ve Tedavisi. T Klin J Immunol Rheumatol 2008;1:15-21.
3. Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experi-

- ence with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol* 1975;93:1039-43.
4. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984;27:459-61.
  5. Fukuda M, Fullard RJ, Willcox MD, et al. Fibronectin in the tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:459-67.
  6. Nishida T. The role of fibronectin in corneal wound healing explored by a physician-scientist. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:417-31.
  7. Bradley JC, Simoni J, Bradley RH, McCartney DL, Brown SM. Time- and temperature-dependent stability of growth factor peptides in human autologous serum eye drops. *Cornea* 2009;28:200-5.
  8. Song QH, Klepeis VE, Nugent MA, Trinkaus-Randall V. TGF-beta1 regulates TGF-beta1 and FGF-2 mRNA expression during fibroblast wound healing. *Mol Pathol* 2002;55:164-76.
  9. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:113-29.
  10. Welge-Lussen U, May CA, Neubauer AS, Priglinger S. Role of tissue growth factors in aqueous humor homeostasis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:94-9.
  11. Goyal S, Hamrah P. Understanding Neuropathic Corneal Pain-Gaps and Current Therapeutic Approaches. *Semin Ophthalmol* 2016;31:59-70.
  12. Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 1998;338:1174-80.
  13. Kruse FE, Tseng SC. Growth factors modulate clonal growth and differentiation of cultured rabbit limbal and corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:1963-76.
  14. Geerling G, Maclennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1467-74.
  15. Pan Q, Angelina A, Zambrano A, et al. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD009327.
  16. Tsubota K, Higuchi A. Serum application for the treatment of ocular surface disorders. *Int Ophthalmol Clin* 2000;40:113-22.
  17. Wilson SE, Liang Q, Kim WJ. Lacrimal gland HGF, KGF, and EGF mRNA levels increase after corneal epithelial wounding. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2185-90.
  18. Partal A, Scott E. Low-cost protocol for the production of autologous serum eye drops by blood collection and processing centres for the treatment of ocular surface diseases. *Transfus Med* 2011;21:271-7.
  19. Yamada C, King KE, Ness PM. Autologous serum eye-drops: literature review and implications for transfusion medicine specialists. *Transfusion* 2008;48:1245-55.
  20. Liu L, Hartwig D, Harloff S, et al. Corneal epitheliotropic capacity of three different blood-derived preparations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2438-44.
  21. Herminghaus P, Geerling G, Hartwig D, Wedel T, Dibel L. Epitheliotropic capacity of serum and plasma eyedrops. Influence of centrifugation. *Ophthalmologe* 2004;101:998-1005.
  22. Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:706-14.
  23. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5.
  24. Harritshoj LH, Nielsen C, Ullum H, Hansen MB, Julian HO. Ready-made allogeneic ABO-specific serum eye drops: production from regular male blood donors, clinical routine, safety and efficacy. *Acta Ophthalmol* 2014;92:783-6.
  25. Jirsova K, Brejchova K, Krabcova I, et al. The application of autologous serum eye drops in severe dry eye patients; subjective and objective parameters before and after treatment. *Curr Eye Res* 2014;39:21-30.
  26. Nugent RB, Lee GA. Ophthalmic use of blood-derived products. *Surv Ophthalmol* 2015;60:406-34.
  27. Soni NG, Jeng BH. Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol* 2016;100:22-7.
  28. von Hofsten J, Egardt M, Zetterberg M. The use of autologous serum for the treatment of ocular surface disease at a Swedish tertiary referral center. *Int Med Case Rep J* 2016;9:47-54.
  29. Bradley JC, Bradley RH, McCartney DL, Mannis MJ.

- Serum growth factor analysis in dry eye syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:717-20.
30. Stenwall PA, Bergstrom M, Seiron P, et al. Improving the anti-inflammatory effect of serum eye drops using allogeneic serum permissive for regulatory T cell induction. *Acta Ophthalmol* 2015;93:654-7.
31. Tseng CL, Chen ZY, Renn TY, Hsiao SH, Burnouf T. Solvent/Detergent Virally Inactivated Serum Eye Drops Restore Healthy Ocular Epithelium in a Rabbit Model of Dry-Eye Syndrome. *PLoS One* 2016;11: e0153573.
32. van der Meer PF, Seghatchian J, de Korte D. Autologous and allogeneic serum eye drops. The Dutch perspective. *Transfus Apher Sci* 2015;53:99-100.
33. van der Meer PF, Seghatchian J, Marks DC. Quality standards, safety and efficacy of blood-derived serum eye drops: A review. *Transfus Apher Sci* 2016;54:164-7.
34. Marks DC, Fisher J, Mondy P, Segatchian J, Dennington PM. Serum eye drop preparation in Australia: Current manufacturing practice. *Transfus Apher Sci* 2015;53:92-4.
35. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjogren disease. *Ocul Surf* 2015;13:118-32.
36. Geerling G, Hartwig D. Autologous serum-eye-drops for ocular surface disorders. A literature review and recommendations for their application. *Ophthalmologie* 2002;99:949-59.
37. Geerling G, Unterlauff JD, Kasper K, Schrader S, Opitz A, Hartwig D. Autologous serum and alternative blood products for the treatment of ocular surface disorders. *Ophthalmologie* 2008;105:623-31.
38. Lopez-Garcia JS, Garcia-Lozano I, Rivas L, Gimenez C, Acera A, Suarez-Cortes T. Effects of Autologous Serum Eye Drops on Conjunctival Expression of MUC5AC in Patients With Ocular Surface Disorders. *Cornea* 2016;35:336-41.
39. Lopez-Garcia JS, Garcia-Lozano I. Use of containers with sterilizing filter in autologous serum eyedrops. *Ophthalmology* 2012;119:2225-30.
40. Hartwig D, Harloff S, Liu L, Schlenke P, Wedel T, Geerling G. Epitheliotropic capacity of a growth factor preparation produced from platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potential agent for the treatment of ocular surface defects? *Transfusion* 2004;44:1724-31.
41. Shimmura S, Ueno R, Matsumoto Y, et al. Albumin as a tear supplement in the treatment of severe dry eye. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1279-83.
42. Higuchi A, Ueno R, Shimmura S, Suematsu M, Dogru M, Tsubota K. Albumin rescues ocular epithelial cells from cell death in dry eye. *Curr Eye Res* 2007;32:83-8.
43. Yoon KC, Im SK, Park YG, Jung YD, Yang SY, Choi J. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye syndrome. *Cornea* 2006;25:268-72.
44. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;144:86-92.
45. Oh HJ, Jang JY, Li Z, Park SH, Yoon KC. Effects of umbilical cord serum eye drops in a mouse model of ocular chemical burn. *Curr Eye Res* 2012;37:1084-90.
46. Yoon KC, Choi W, You IC, Choi J. Application of umbilical cord serum eyedrops for recurrent corneal erosions. *Cornea* 2011;30:744-8.
47. Yoon KC, You IC, Im SK, Jeong TS, Park YG, Choi J. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2007;114:1637-42.