



Servet KILIÇ  
Kadri KULUALP

Fırat Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Cerrahi Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 03.01.2012  
Kabul Tarihi : 10.01.2012

Yazışma Adresi  
Correspondence

Kadri KULUALP  
Fırat Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Cerrahi Anabilim Dalı,  
Elazığ - TÜRKİYE

kkulualp@firat.edu.tr

## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.  
2012; 26 (1): 21 - 26  
http://www.fusabil.org

### Farelerde Modifiye Evaporatif Kuru Göz (KG) Modelinin Bazı Klinik Parametreler Yönünden Değerlendirilmesi\*

Kuru göz sendromu (KGS); oküler yüzeye hasar verme potansiyeline sahip olan yangı, gözyaşı film osmolaritesinin artışı, instabilitesi ve görme bozukluğu ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. KGS'li olguların yaklaşık %40'ı evaporatif stres faktörleri tarafından oluşmaktadır. Bundan dolayı son dönemlerde birçok çalışma, evaporatif kuru göz modeli üzerine yoğunlaşmaktadır.

Mevcut çalışmada, bir kuru göz kabini (KGK) (relatif nemi (RN) %30'dan düşük, sıcaklığı 21-25°C) tasarlanmıştır. 14 adet 8 haftalık BALB-C ırkı dişi fare; deney grubu 3 bölmeli KGK'ya, kontrol grubu ise oda şartlarındaki (RN %50-80, sıcaklığı 21-23°C) normal kafeslere yerleştirilmek üzere 2 eşit gruba ayrılmıştır. Göz kırpa sayısı, fenol kırmızısı pamuk ipliği (FKPT) ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) testi gibi parametreler 2 hafta aralıklarla (0, 2, 4, 6) değerlendirilmiştir.

Deney grubu verilerinin ölçüm zamanlarına göre değerlendirilmesinde; 0. haftaya göre göz kırpa sayısı ortalamalarının 4 ve 6. haftalarda arttığı, FKPT ve GKZ ortalamalarının ise 2, 4 ve 6. haftalarda sürekli olarak azaldığı kaydedilmiştir. Kontrol ve deney grupları arasında çalışmanın 0. haftasında tüm parametreler yönünden istatistiksel açıdan önemsiz olan fark (P>0.05); 2, 4 ve 6. haftalarda göz kırpa sayısı ile GKZ, 4 ve 6. haftalarda ise FKPT yönünden önemli bulunmuştur (P<0.05).

Sonuç olarak, bu modelin küçük laboratuvar hayvanlarında deneysel KG oluşturmak için güvenle kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Fare, model, evaporatif, kuru göz, kabin.

#### Evaluation of Modified Dry Eye (DE) Model in Mice With Different Clinical Parameters

Dry eye syndrome (DES) is a multifactorial disorder characterized with inflammation, tear film hyperosmolarity and instability and visual impairment, with a potential to induce ocular surface damage. About 40 % of DES cases are induced by evaporative stress factors. Thus, many studies recently concentrated on evaporative dry eye models.

In the present study, a dry eye cabinet (DEC) (relative humidity (RH) <30%, temperature 21-25 °C) was designed. Fourteen of 8 weeks old BALB-C breed female mice were allocated equally to 2 groups, where experimental group was placed in a DEC with three compartments while control group was placed in the cages under room conditions (RH 50-80%, temperature 21-23°C). The parameters including blink rate, phenol red cotton thread (PRCT) and tear break-up time (BUT) were evaluated at 2 week intervals on the weeks 0 (baseline), 2, 4 and 6.

In evaluation of the experimental group parameters to measuring times, blink rate means increased on weeks 4 and 6. However PRCT and BUT means constantly decreased on weeks 2, 4 and 6 compared with baseline values. The difference which was statistically insignificant (P>0.05) in terms of all parameters on week 0 between control and experimental groups, was found significant (P<0.05) on weeks 2, 4 and 6 regarding of blink rate and BUT and on weeks 4 and 6 in terms tear production rate.

It was concluded that the present model could be utilized with confidence to induce experimental DE in small laboratory animals.

**Key Words:** Mice, model, evaporative, dry eye, cabinet.

#### Giriş

Kuru göz sendromu (KGS); oküler yüzeye hasar verme potansiyeline sahip olan yangı, gözyaşı film osmolaritesinin artışı, instabilitesi ve görme bozukluğu ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır (1). Hastalığın, insanlarda kadın (2, 3) ve yaşlılarda (3), hayvanlarda ise köpeklerde (4, 5) daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir. Gelişiminde yaş (6), cinsiyet (2), çevre (7), meslek (1), beslenme (8), hormon (2), sistemik ve lokal etkili ilaçlar (9), kontakt lens kullanımı (10), refraktif cerrahi (11) ve diabetes mellitus (12) gibi risk faktörlerinin etkili olduğu belirtilmiştir. KGS'nin teşhisinde, klinik belirtilere ilaveten,

\* Bu çalışma doktora tezinin bir bölümünden özetlenmiştir.  
3rd East Mediterranean ICLAS Symposium, İstanbul, Turkey.

gözyaşı üretim miktarı, preorneal gözyaşı film (PGF) stabilitesi, oküler yüzey hasarı ve bu yüzeyde meydana gelen bazı sitolojik ve morfolojik değişiklikler gibi kriterlerden yararlanılmaktadır (1, 6, 9).

Hastalığın patogenezisinde inflamasyon önemli bir rol oynar (13-15). Gözyaşı bezlerinin disfonksiyonu ve gözyaşı yetersizliği gibi durumların; oküler yüzeyde irritasyona neden olup inflamasyonu tetikleyerek gözyaşı üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir (14, 15). Oküler yüzey yangısının oluşumunda; evaporatif stres, hiperosmolarite, lakrimal bez tarafından salgılanan yangı öncesi sitokinlerin konsantrasyonlarındaki artış ve göz kırpmaya anormallikleri gibi faktörler önemli rol oynamaktadır (14). Bu faktörlerin araştırılmasında KGS'nin hayvan modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır (16-21). Lakrimal sekresyonun mekaniksel (20), hormonal (22) ve sinirsel (17) olarak inhibe edildiği modeller ile botulinum toksini (19, 21) ve evaporatif stres faktörleri (16, 18) kullanılarak geliştirilmiş birçok model çalışması mevcuttur. Chen ve ark (23), KGS belirtileri gösteren olguların %35-48'inin evaporatif stres faktörlerinin etkisiyle oluştuğunu rapor etmişlerdir. Barabino ve ark. (24); model çalışmalarda düşük relatif nem (RN), sıcaklık ve yüksek hava akımı gibi evaporatif stres faktörlerinin kullanılmasının sonuca daha kolay ve noninvaziv şekilde ulaşılabilmesi ve hastalığın patogenezinin ortaya konulabilmesi açısından önemli olduğunu belirtmişlerdir. Son yıllarda geliştirilen hayvan modellerinde (23, 24) bu gibi evaporatif stres faktörlerinin ön plana çıktığı görülmektedir.

KGS'nin teşhisinde göz kırpmaya sayısı, gözyaşı üretim miktarı ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) gibi testler klinik ve deneysel KG çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (16, 18, 19, 21, 23). Hastalıkla birlikte göz kırpmaya sayısının arttığı (6), gözyaşı üretim miktarının azaldığı (16, 18), gözyaşı kırılma zamanının ise kısaldığı (9) kaydedilmiştir.

Mevcut çalışmada sıcaklık, RN ve hava akımı gibi evaporatif stres faktörleri kullanılarak oluşturulan KG modelinin göz kırpmaya sayısı, fenol kırmızısı pamuk ipliği (FKPT) ve GKZ testleri yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Materyal olarak, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edilen 14 adet 8 haftalık BALB-C ırkı dişi fare kullanılmıştır. Çalışma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri ve Etik Kurulunun resmi onayı (Protokol no: 2011/09-119) alınarak yapılmıştır.

Bu olgular deney ve kontrol olmak üzere 2 eşit gruba ayrılmıştır. Deney grubundaki olgular, 6 haftalık çalışma süresince, sıcaklığının 21-25°C, RN'sinin %30'dan

düşük, hava debisinin 15 L/dak, hava akım hızının 2.3 ± 0.5 m/s olduğu ve kabinlerdeki her bir fanın dakikadaki dönme hızının 1200±250 RPM (round per minute), hava akımının ise 50 CFM (cubic feet per minute) olarak ölçüldüğü, Şekil 1'de gösterilen kuru göz kabine (KGK) yerleştirilmiştir. Kontrol grubu olgular ise çalışma boyunca RN'si %50-80, sıcaklığı 21-23 °C olan bir odada hava akımı verilmeyen normal kafeslere konulmuştur. Kontrol ve deney grupları; çalışmanın 0, 2, 4 ve 6. haftalarında göz kırpmaya sayısı, FKPT ve GKZ gibi parametreler yönünden birer defa ve aynı zaman diliminde değerlendirilmiştir.

Göz kırpmaya sayısının ölçümü, iki araştırmacı tarafından eş zamanlı olarak deneklerin sağ gözündeki kırpmaya sayılarının 1 dakika süreyle not edilmesi ve belirlenen sayıların ortalamalarının kaydedilmesi ile yapılmıştır (Şekil 2).

Gözyaşı üretim miktarının ölçümünde fenol kırmızısı pamuk ipliği (Zone Quick; Menicon, Nagoya, Japonya) kullanılmıştır. Bu teste başlamadan önce deneklerin sağ gözünün konjunktival fornikslerinin lateral kantuslarındaki gözyaşı fazlası, absorbent paper point (Absorbent Paper Points, Sure Dent Corporation, Kore) kullanılarak alınmıştır. Daha sonra test iplikleri, bir pens yardımıyla deneklerin sağ gözünün konjunktival fornikslerinin lateral kantusuna yerleştirilmiş ve 1 dakika boyunca burada bekletilmiştir (Şekil 3). Bu süre sonunda iplik üzerindeki ıslaklık miktarı, iplik paketinin üzerindeki milimetrik skala kullanılarak slit-lamp biyomikroskop (XL-1, Shin-Nippon, Japonya) altında okunmuştur.

GKZ'de deneklerin sağ gözlerine %1'lik sodyum fluorescein'den 1µl damlatıldıktan hemen sonra, araştırmacı yardımıyla deneklerin tam bir göz kırpması gerçekleştirilmiştir. Daha sonra slit-lamp biyomikroskop altında kobalt mavimsi filtresi kullanılarak deneklerin alt ve üst göz kapakları baş ve işaret parmaklarıyla açık kalacak şekilde tespit edilerek korneadaki noktasal kırılmaların ilk başladığı zaman kaydedilmiştir. Bu kırılma zamanları, operasyon mikroskobu altında da görüntülenmiştir (Şekil 4, 5).

**İstatistiksel Analiz:** İstatistiksel analizlerde SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. Ölçüm zamanlarına göre her alt gruptaki farklılık non-parametrik ve tekrarlanan ölçümlerde kullanılan Friedman testi ile yapılmıştır. Önemli fark bulunan alt gruplarda farkın hangi ölçüm zamanlarında olduğunu belirlemek amacıyla Wilcoxon testi kullanılmıştır. Her bir parametre için kontrol ve deney grupları arasındaki farklılık Mann whitney U testi ile belirlenmiştir. Farklar, P<0.05'de istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.



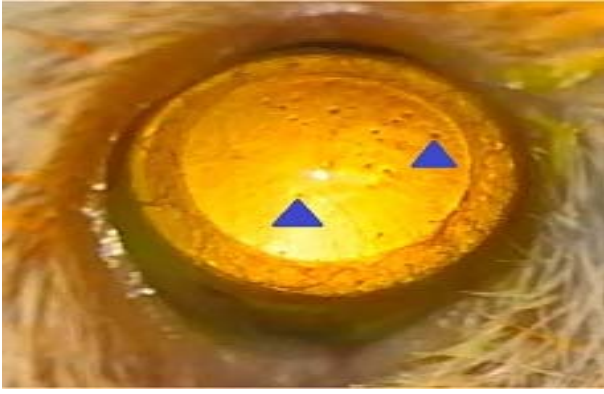
**Şekil 1.** KG modelinin görünümü. 1. KGK (Kuru göz kabini), 2.a.b.c. DHK (Deney hayvan kabinleri), 3. Denekler, 4. HK (Hava kompresörü), 5. HK tüpü, 6.a.b.c. Su separatörleri, 7. Debimetre, 8. Desikatör hazineleri, 9. FHT kontrol paneli, 10. Fan, 11. Nem-Sıcaklık ölçer, 12. Mobil cam plakalar, 13. Suluk, 14. Yemlik, 15. Hava giriş delikleri, 16. Pnömatik hortum, 17. Fleksibl inhalasyon hortumları, 18. Fan anahtar paneli, 19. HK basınç paneli, 20. HK basınç göstergesi.



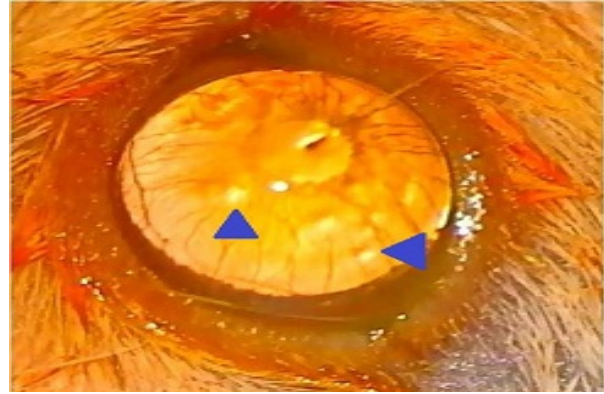
**Şekil 2.** Göz kırpması sayısının ölçümü.



**Şekil 3.** FKPT'nin yapılışı.



**Şekil 4.** PGF'deki noktasal kırılmaların başlangıç aşamasındaki görünümü. (Deney grubu, 2. Hafta).



**Şekil 5.** PGF'deki noktasal kırılmaların operasyon mikroskobu altındaki görünümü. (Deney grubu, 4. hafta).

### Bulgular

Dakikadaki göz kırpması kontrol grubunda 0. haftada  $1.43 \pm 1.90$ , 2. haftada  $8.00 \pm 6.88$ , 4. haftada  $3.86 \pm 4.10$  ve 6. haftada  $2.43 \pm 1.71$ ; deney grubunda ise sırasıyla  $1.43 \pm 2.14$ ,  $1.00 \pm 1.15$ ,  $12.86 \pm 3.57$  ve  $13.14 \pm 8.45$  olarak kaydedilmiştir. Kontrol ve deney grupları arasındaki fark, 0 ve 2. haftalarda önemsiz ( $P > 0.05$ ), 4 ve 6. haftalarda ise önemli ( $P < 0.05$ )

bulunmuştur. Kontrol grubu deneklerin ölçüm zamanlarına göre yapılan istatistiksel değerlendirmesinde tüm zamanlarda elde edilen ortalamalar arasındaki farkın önemsiz ( $P > 0.05$ ) olduğu bulunmuştur (Tablo 1). Belirtilen parametre yönünden deney grubu olguların ölçüm zamanlarına göre yapılan değerlendirmesinde ise farkın 0-4, 0-6, 2-4 ve 2-6. haftalar arasında önemli olduğu ( $P < 0.05$ ) belirlenmiştir.

**Tablo 1.** Kontrol ve deney gruplarının farklı ölçüm zamanları ve testlere göre istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

Test	Gruplar	Ölçüm zamanları (Hafta)				P
		0	2	4	6	
Göz kırpması	Kontrol	$1.43 \pm 1.90$	$8.00 \pm 6.88$	$3.86 \pm 4.10$	$2.43 \pm 1.71$	$> 0.05$
	Deney	$1.43 \pm 2.14^b$	$1.00 \pm 1.15^b$	$12.86 \pm 3.57^a$	$13.14 \pm 8.45^a$	0.018
	P	$> 0.05$	0.016	0.005	0.002	
FKPT	Kontrol	$1.70 \pm 0.40$	$1.82 \pm 0.29$	$2.12 \pm 0.31$	$2.03 \pm 0.28$	$> 0.05$
	Deney	$1.96 \pm 0.57^a$	$1.56 \pm 0.25^{ab}$	$1.44 \pm 0.23^b$	$1.32 \pm 0.24^b$	0.045
	P	$> 0.05$	$> 0.05$	0.003	0.002	
GKZ	Kontrol	$24.71 \pm 4.07$	$25.14 \pm 2.9$	$18.00 \pm 3.46$	$21.14 \pm 4.30$	$> 0.05$
	Deney	$20.57 \pm 2.30^a$	$12.29 \pm 2.93^{bc}$	$12.43 \pm 3.05^b$	$10.86 \pm 2.61^c$	0.001
	P	$> 0.05$	0.002	0.008	0.002	

a-c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ( $P < 0.05$ ).

FKPT yönünden kontrol ve deney gruplarının ölçüm zamanlarına göre ortalamaları sırasıyla 0. haftada  $1.70 \pm 0.40$ ,  $1.96 \pm 0.57$  mm; 2. haftada  $1.82 \pm 0.29$ ,  $1.56 \pm 0.25$  mm; 4. haftada  $2.12 \pm 0.31$ ,  $1.44 \pm 0.23$  mm; 6. haftada ise  $2.03 \pm 0.28$ ,  $1.32 \pm 0.24$  mm olarak ölçülmüştür. Belirtilen parametreye göre kontrol ve deney grubu arasındaki farklılıklar 0 ve 2. haftalarda istatistiksel açıdan önemsiz ( $P > 0.05$ ); 4 ve 6. haftalarda ise önemli ( $P < 0.05$ ) bulunmuştur. Kontrol grubu deneklerde gözyaşı üretim miktarları kümülatif ortalamalarının ölçüm zamanlarına göre yapılan istatistiksel değerlendirmesinde, tüm zamanlarda elde edilen ortalamalar arasındaki farkın önemsiz ( $P > 0.05$ ) olduğu belirlenmiştir. (Tablo 1). Deney grubu olguların belirtilen

parametre yönünden ölçüm zamanlarına göre yapılan istatistiksel değerlendirmesinde ise, farkın 0-4 ile 0-6. haftalar arasında önemli ( $P < 0.05$ ) olduğu tespit edilmiştir.

GKZ test sonucunun 0, 2, 4 ve 6. haftalardaki ortalama değerleri sırasıyla kontrol grubunda  $24.71 \pm 4.07$ ,  $25.14 \pm 2.9$  sn,  $18.00 \pm 3.46$  ve  $21.14 \pm 4.30$  sn; deney grubunda ise  $20.57 \pm 2.30$  sn,  $12.29 \pm 2.93$  sn,  $12.43 \pm 3.05$  sn ve  $10.86 \pm 2.61$  sn olarak belirlenmiştir. Kontrol ve deney grupları, GKZ'ye göre değerlendirildiğinde; gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak 0. haftada önemsiz ( $P > 0.05$ ); 2, 4 ve 6. haftalarda ise önemli olduğu ( $P < 0.05$ ) kaydedilmiştir (Tablo). Kontrol grubunun GKZ ortalamalarının ölçüm

zamanlarına göre değişimleri değerlendirildiğinde, tüm zamanlarda elde edilen ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemsiz ( $P>0.05$ ); deney grubunda ise 0-2, 0-4, 0-6 ve 4-6. haftalar arasında önemli ( $P<0.05$ ) olduğu saptanmıştır.

### Tartışma

PGF devamlı olarak RN, sıcaklık ve hava akımı gibi oküler yüzeyde kurumaya neden olan stres faktörlerine maruz kalmaktadır. Son yıllarda yapılan KG modellerinde bu faktörlerin yalnız başlarına (18) veya kombine olarak kullanıldığı görülmektedir (16, 23). Barabino ve ark. (16), yapmış oldukları KG modelinde, evaporatif stres oluşturmak amacıyla düşük RN ( $\%18,5\pm 5,1$ ), yüksek hava akımı (15L/dak) ve sıcaklık ( $21-23^{\circ}\text{C}$ ) gibi faktörlerin kombine etkisinden faydalanmışlardır. Bu araştırmacılar, Dursun ve ark. (18)'nin KG modellerinde kullandıkları sadece hava akımı faktörünün hastalık modeli için yeterli olmadığını ve sürecin skopolamin hidrobromür gibi antikolinergik ajanlarla desteklenmesinin zorunlu olduğunu öne sürmüşlerdir. Barabino ve ark. (16), antikolinergik bir ajan kullanmaksızın evaporatif stres faktörleri ile KG modelini oluşturduklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da Barabino ve ark. (16)'na benzer biçimde düşük RN, yüksek hava akımı ve sıcaklık faktörlerinin kombine evaporatif etkisini belirlemek amacıyla bir KGK tasarlanmıştır.

Bu çalışmada kullanılan KGK'da RN oranı  $\% 25,1\pm 0,61$ , sıcaklık  $22,5\pm 0,4^{\circ}\text{C}$ , hava debisi 15L/dak, akım hızı  $2,3\pm 0,5$  m/s, her bir fanın dönme hızı  $1200\pm 250$  RPM, hava akımı ise 50 CFM olarak ölçülmüştür. Bu ortalama değerler, son yıllarda yapılan KG modellerinde (16, 18, 23, 25-27) kullanılan RN, sıcaklık ve hava akımı ortalamalarıyla karşılaştırıldığında, aradaki en önemli fark, RN oranları ( $\%18,5\pm 5,1$ ) arasındadır. Yukarıdaki çalışmalarda kabin içi RN oranının düşük olması, KG oluşma süresini kısaltırken (1-10 gün), çalışmamızda kullanılan RN oranı KG oluşma süresinin uzamasına yol açmıştır (14 gün).

KGS'nin klinik belirtilerinden biri göz kırpması sayısındaki artıştır (28). Hastalık sürecinde gelişen batma (29), yanma (30), yabancı cisim hissi (30), ağrı ve ağrıya bağlı olarak gelişen blefarospazmın (30, 31) hastalarda göz kırpması refleksini arttırdığı öne sürülmektedir. Çalışmada deney grubunun evaporatif strese maruz kaldıktan sonra yapılan ikinci ölçüm zamanı olan 4. hafta analizinde, göz kırpması sayısının ( $12,86\pm 3,57$ ) kontrol grubuna ( $3,86\pm 4,10$ ) göre istatistiksel olarak da önemli bir artış göstermesi, KGS sürecinde gelişen evaporatif stresin göz kırpması sayısını arttırdığı görüşlerini (29) desteklemektedir. Deney grubunun göz kırpması sayısının 6. haftada da ( $13,14\pm 8,45$ ) artmaya devam ettiği; kontrol grubunun ( $2,43\pm 1,71$ ) ise istatistiksel açıdan önemli bir değişiklik göstermediği tespit edilmiştir. Deney grubu olgulardaki

bu artış devam eden evaporatif stresin etkisine bağlanmıştır.

Gözyaşı yetersizliği, KGS'nin en önemli klinik belirtilerinden biridir (32). Bu yetersizliğin belirlenmesinde insan ile kedi, köpek, tavşan ve maymun gibi göz küresi büyük olanlarda schirmer gözyaşı testi (SGT), göz küresi küçük olan deney hayvanlarında ise FKPT kullanılmaktadır (33, 34). Mevcut çalışmada da FKPT kullanılmıştır.

KG modellerinde evaporatif strese maruz bırakılan deneklerin gözyaşı üretim miktarlarında önemli azalmaların olduğu bildirilmiştir (16, 18, 23). Bu çalışmada da 2 haftalık dönemden sonra kontrol grubuyla ( $1,82\pm 0,29$  mm) karşılaştırıldığında deney grubunun ( $1,56\pm 0,25$  mm) gözyaşı üretim miktarında benzer azalmaların olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın 4. haftasında yapılan analizlerde deney grubundaki azalmanın devam ettiği ( $1,44\pm 0,23$  mm), kontrol grubunda ise ölçüm zamanlarına göre gözyaşı üretim miktarlarında önemli bir değişikliğin olmadığı ( $2,12\pm 0,31$  mm) gözlenmiştir. Deney grubunda gözyaşı üretim miktarlarında sürekli olan bu azalma, stres faktörlerinin etkisinin devam ettiğini göstermektedir. Çalışmanın 6. haftasında deney grubu olguların gözyaşı üretim miktarı ortalamasının ( $1,32\pm 0,24$  mm), tüm ölçüm zamanları ile kıyaslandığında en az olması, evaporatif stresin zaman geçtikçe daha da etkili hale geldiğini göstermektedir. Nitekim Chen ve ark (23) da, evaporatif faktörlere maruz bırakılan deneklerin gözyaşı üretim miktarlarının haftalar ilerledikçe daha da azaldığını rapor etmişlerdir.

GKZ, KGS'li olgularda PGF stabilitesinin belirlenmesinde rutin olarak kullanılan, diagnostik öneme sahip bir testtir (32-35). PGF instabilitesi bulunan olgularda GKZ'nin sağlıklı olanlara göre kısa olduğu (35), evaporatif stresin ise bu parametre üzerine negatif etkisinin bulunduğu rapor edilmiştir (7). Çalışmanın 0 ile 2. haftaları arasında deney grubunun, 2. haftada ise kontrol ve deney gruplarının kümülatif ortalamaları karşılaştırıldığında GKZ'nin deney grubunda 2. haftada belirgin bir şekilde kısaldığı ( $12,29\pm 2,93$  sn) tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini desteklemektedir. Çalışmanın 6. haftasında deney grubu olgularda GKZ'nin diğer ölçüm zamanlarına göre en kısa olması ( $10,86\pm 2,61$  sn) evaporatif stres faktörlerinin devamlı etkisinin gözyaşı film stabilitesi üzerine negatif etkiye sahip olduğu görüşünü (7) destekler niteliktedir.

Göz kırpması sayısı, FKPT ve GKZ test sonuçları, çalışmamızda kullanılan KG modelinin amacına ulaştığını göstermektedir. Mevcut bulgular, benzer amaçla geliştirilmiş diğer KG modellerinin sonuçlarını destekler niteliktedir. Buradan bu modelin KG oluşturmak için geliştirilmiş diğer modellere alternatif olarak kullanılabilceği kanısına varılmıştır.



**Kaynaklar**

1. Report of the Definition, Classification, Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop, 2007; *Ocul Surf* 5(2): 1-163.
2. Foulks GN. Pharmacological management of dry eye in the elderly patient. *Drugs Aging* 2008; 25(2): 105-118.
3. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(2): 318-326.
4. Hartley C, Williams DL, Adams VJ. Effect of age, gender, weight, and time of day on tear production in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2006; 9(1): 53-55.
5. Kaswan RL, Salisbury MA, Lothrop CD. Interaction of age and gender on occurrence of canine keratoconjunctivitis sicca. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology* 1991; 1: 93-97.
6. Gelatt KN. *Veterinary Ophthalmology*. 2nd Edition, London: Lea & Febiger, 1991.
7. Kjaergaard SK, Hempel-Jørgensen A, Mølhav L, et al. Eye trigeminal sensitivity, tear film stability and conjunctival epithelium damage in 182 non-allergic, non-smoking Danes. *Indoor Air* 2004; 14(3): 200-207.
8. Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, et al. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(2): 219-225.
9. Perry HD. Dry eye disease: Pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care* 2008; 14(3 Suppl): 79-87.
10. Chen Q, Wang J, Shen M, et al. Lower volumes of tear menisci in contact lens wearers with dry eye symptoms. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(7): 3159-3163.
11. Ang RT, Dartt DA, Tsubota K. Dry eye after refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12(4): 318-322.
12. Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, Shoja MR. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2008; 2(8): 10.
13. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Rationale for anti-inflammatory therapy in dry eye syndrome. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71(6 Suppl): 89-95.
14. Gumus K, Cavanagh DH. The role of inflammation and antiinflammation therapies in keratoconjunctivitis sicca. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 57-67.
15. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF, Siganos C. Treatment of chronic dry eye: Focus on cyclosporine. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(4): 829-836.
16. Barabino S, Shen L, Chen L, et al. The controlled-environment chamber: a new mouse model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(8): 2766-2771.
17. Bungalassi S, Panichi L, Chetoni P, Saettone MF, Boldrini E. Development of a simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes. *Ophthalmic Res* 1999; 31(3): 229-235.
18. Dursun D, Wang M, Monroy D, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(3): 632-638.
19. Lekhanont K, Park CY, Smith JA, et al. Effects of Topical Anti-inflammatory Agents in a Botulinum Toxin B-Induced Mouse Model of Keratoconjunctivitis Sicca. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2007; 23(1): 27-34.
20. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, Stern M, Varnell RJ. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(2): 246-252.
21. Suwan-apichon O, Rizen M, Rangsin R, Herretes S, et al. Botulinum toxin B-induced mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(1): 133-139.
22. Sullivan DA, Allansmith MR. Hormonal modulation of tear volume in the rat. *Exp Eye Res* 1986; 42(2): 131-139.
23. Chen W, Zhang X, Zhang J, et al. A murine model of dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci* 2008; 49(4): 1386-1391.
24. Barabino S, Dana MR. Animal Models of dry eye: A critical Assessment of Opportunities and Limitations. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2004; 45(6): 1641-1646.
25. De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(6): 2553-2560.
26. Yoon KC, De Paiva CS, Qi H, et al. Expression of Th-1 chemokines and chemokine receptors on the ocular surface of C57BL/6 mice: Effects of desiccating stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(6): 2561-2569.
27. Yoon KC, De Paiva CS, Qi H, et al. Desiccating environmental stress exacerbates autoimmune lacrimal keratoconjunctivitis in non-obese diabetic mice. *J Autoimmun* 2008; 30(4): 212-221.
28. Gelatt KN. *Essentials of veterinary ophthalmology*. London: Lippincott Wilkins, 2000.
29. Optometric clinical practice guide line: Care of the patient with ocular surface disorders. <http://www.aoa.org/documents/CPG-10.pdf>. 2002 13.03. 2008.
30. Foster CS, Yuksel E, Anzaar F, Ekong AS. Dry Eye Syndrome. *eMedicineSpecialties>Ophthalmology>Lacrimal System*. Updated: Nov 15, 2010.
31. Berdoulay A, English RV, Nadelstein B. Effect of topical % 0.02 tacrolimus aqueous suspension on tear production in dogs with keratokonjunctivitis sicca. *Veterinary Ophthalmology* 2005; 8(4): 225-226.
32. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001; 45 Suppl 2: 221-226.
33. Barabino S, Chen W, Dana MR. Tear film and ocular surface tests in animal models of dry eye: Uses and limitations. *Exp Eye Res* 2004; 79(5): 613-621.
34. Savini G, Prabhawat P, Kojima T, et al. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(1): 31-55.
35. Johnson ME, Murphy PJ. The Effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. *Cornea* 2005; 24(7): 811-817.