



Kadri KULUALP
Servet KILIÇ

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

Geliş Tarihi : 03.01.2012
Kabul Tarihi : 26.06.2012

Yazışma Adresi
Correspondence

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

kkualp@firat.edu.tr

DERLEME

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2012; 26 (2): 115 - 124
http://www.fusabil.org

Kuru Göz Sendromu

Kuru göz sendromu (KGS), oküler yüzeye hasar verme potansiyeline sahip yangı, gözyaşı film osmolaritesinin artışı, instabilitesi ve görme bozukluğu ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastalığın insanlarda kadın ve yaşlılarda, hayvanlarda ise köpeklerde yaygın olduğu bildirilmiştir. Bu derlemede KGS'nin özellikle insidensi, nedenleri, patogenezi, teşhis ve tedavisi güncel literatürler ışığında değerlendirilmiştir. Mevcut derlemenin KGS konusunda kolay uygulanabilen, ekonomik ve etkili tedavi alternatiflerinin geliştirilebilmesini planlayan genç araştırmacılar ve klinisyenler için yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kuru göz sendromu, insidens, patogenezi, teşhis, tedavi.

Dry Eye Syndrome

Dry eye syndrome (DES) is a multifactorial disease characterized by inflammation, increased tear osmolarity and instability as well as vision impairment. It is common in women and elderly among humans and a prevalent disease in dogs within the animals. In this review, DES has been evaluated in light of the recent literatures paying particular attentions to its incidence, causes, pathogenesis, diagnosis and treatment. It was suggested that the current review may be useful for the young researchers and clinicians who plan to develop easy-to-apply, economical and effective treatment modalities for DES.

Key Words: Dry eye syndrome, incidence, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Giriş

Kuru göz sendromu; insanlarda kadın ve yaşlılar; hayvanlarda ise köpeklerde yaygın olarak görülen multifaktöriyel bir göz hastalığıdır. Gelişiminde yaş, cinsiyet, çevre, hormon ve beslenme gibi birçok etiyolojik faktörün etkili olduğu bildirilmiştir. Hastalığın patogenezi inflamasyonun önemli bir rol oynadığı, dolayısıyla tedavisinde antiinflamatuvar ajanların öne çıktığı görülmektedir. Son dönemlerde hastalığın semptomatik tedavisinden ziyade patogenezi rol oynayan faktörlerin hedef alındığı görülmektedir. Bu derlemede KGS güncel bilgiler ışığında değerlendirilmiş ve mevcut tedavi metodları detaylı bir şekilde anlatılmıştır.

Tanım

KGS; oküler yüzeye hasar verme potansiyeline sahip yangı, gözyaşı film hiperosmolaritesi, instabilitesi ve görme bozukluğu ile karakterize multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1).

İnsidens

KGS'nin köpeklerde (2, 3) yaygın, Amerikan Cocker Spaniel, Minyatür Schnauzer, Poodle, ShihTzu, Lhasa Apso, Pug, İngiliz Bulldog (2) ve West Highland White (3) gibi ırklarda ise kalıtsal olduğu rapor edilmiştir. Hastalığın, diğer evcil hayvanlarda yaygın olmadığı, bu durumun yeterli insidens çalışmasının yapılmamasına bağlı olduğu sanılmaktadır (4). Hastalık kanatlı ve sürüngenlerde de rapor edilmiştir (5). KGS'nin her yaş ve cinsiyette insanlarda görüldüğü ancak prevalansının kadın ve yaşlılarda daha yüksek olduğu belirtilmektedir (6, 7). Kadınlarda özellikle postmenopozal dönemde olanlarda daha sık görüldüğü, bunun androjen ve östrojen seviyelerindeki azalmayla ilişkili olabileceği sanılmaktadır (6, 8). Hastalığın yaşlı bireylerde yaygın olmasının niktians ve lakrimal bezlerin fonksiyonel kapasitelerinde meydana gelen azalmaya bağlı olduğu belirtilmiştir (7).

Etiyoloji

KGS'nin etiyojisinde; yaş, cinsiyet, çevre, hormon, beslenme, sistemik ve lokal etkili ilaçlar gibi bir çok faktörün (Şekil 1) etkili olduğu bildirilmiştir (6,7,9,10). Düşük relatif nem ve yüksek ortam sıcaklığı gibi evaporatif stres faktörlerinin ise preorneal gözyaşı filmi üzerine negatif etki yaparak KGS'yi tetiklediği öne sürülmektedir (9, 11). Ayrıca tozlu, rüzgarlı ve güneşe maruz kalma süresi uzun olan tropikal iklim bölgelerindeki bireylerin KGS'ye eğilimli oldukları vurgulanmıştır (12).



Şekil 1. KGS'nin nedenleri ve risk faktörlerinin şematik olarak değerlendirilmesi.

Gıdalarda bulunan omega-3 ile omega-6 oranları, vücuttaki anti-inflamatuvar aktiviteleri primer olarak etkilemektedir (13). Bu iki esansiyel yağ asidi arasındaki dengenin omega-6 lehine aşırı kaymasının yangı öncesi prostaglandin-E2 (PGE2) seviyesini artırıp, prostaglandin-E1 (PGE1) ile prostaglandin-E3 (PGE3) gibi anti-inflamatuvar ajan seviyelerini ise düşürerek KGS'ye neden olabileceği öne sürülmüştür (14). Öte yandan vitamin-A eksikliğinin lakrimal bezde hasar oluşturup goblet hücrelerinin gelişimini bozarak KGS'ye neden olabileceği vurgulanmıştır (10).

Östrojen ve androjen gibi seks hormonlarının, meibomian bezlerinden lipid, lakrimal bezlerden ise aköz üretimini artırarak normal gözyaşı fonksiyonu ve oküler yüzey epitelyumu üzerine faydalı etkiler gösterdiği belirtilmektedir (6). Yaşlanma ve anti-androjenik ilaç kullanımı gibi etkilerin androjenlerin sentezinde azalmaya yol açarak evaporatif KGS ve meibomian bez disfonksiyonuna sebebiyet verebileceği bildirilmiştir (15).

Yaşın ilerlemesiyle ortaya çıkan birçok sistemik hastalığın tedavisinde kullanılan antikolinergik, diüretik ve antihistaminikler gözyaşı üretimini baskılayarak KGS'ye neden olabilmekte veya varolan hastalığı kötüleştirebilmektedir (6, 10, 15). Ayrıca prezervatif içeren yapay gözyaşı preparatları ile glakom tedavisinde kullanılan bazı ilaçların sık aralıklarla uygulanmalarının KGS'nin gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (16).

Diabetes mellitus'un gözyaşı kırılma zamanı testi (GKZT), schirmer gözyaşı testi (SGT) ve goblet hücre dansitesinde önemli azalmalara ve prekorneal gözyaşı filmi (PGF)'nin instabilitesi ile birlikte konjunktivada belirgin bir squamos metaplaziye neden olduğu rapor edilmiştir (17). Ayrıca otoimmün hastalıklar, radyasyon

tedavisi ve kemik iliği transplantasyonu da KGS'nin diğer önemli etiyolojik faktörler arasında sayılmaktadır (1).

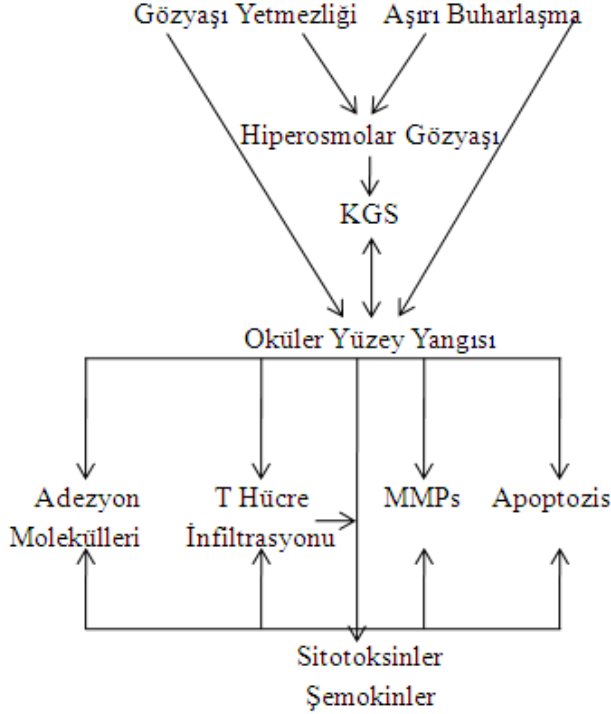
Patogenezis

KGS'nin patogenezisinde; gözyaşının miktarı, döngüsü, akışı, osmolaritesi ile yangı anahtar rol oynamaktadır. Gözyaşının miktarı, döngüsü ve akışındaki azalma osmolariteyi arttırmakta, bu artış ise oküler yüzeydeki yangısal yolları aktive etmektedir. Oküler yüzey yangısının oluşumunda; evaporatif stres, hiperosmolarite, lakrimal bez tarafından salgılanan yangı öncesi sitokinlerin konsantrasyonlarındaki artış (Şekil 2) ve göz kırpma anormallikleri gibi faktörler rol oynamaktadır (18, 19). Yangı, lakrimal bezler ile oküler yüzey arasındaki sinirsel iletişimi bozarak, korneal duyarlılıkta, gözyaşı temizlenmesinde ve akışında azalmalara yol açmaktadır. Belirtilen sıklukta yangının öneminin büyük olduğu ve hastalığın patogenezisinin temelini oluşturduğu vurgulanmıştır (20-22).

Oküler yüzey ve glandular epitelyal hücrelerdeki stres ile PGF osmolaritesindeki artış, yangı öncesi sitokinler (IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α) ile bazı proteolitik enzimlerin gözyaşındaki seviyelerinde artışa sebebiyet verir (23). Bu proteolitik enzimlerden biri olan matriksmetalloproteinazların (MMPs) (24) korneal epitelyal hücreler arasındaki bağlantıyı sağlayan proteinleri ve bazal membranın komponentlerini lize ederek, epitelyal bariyeri bozduğu öne sürülmektedir (24, 25). Yapılan birçok çalışmada (24, 25) KGS'li hastaların gözyaşlarında ve korneal epitelyumlarında MMP-9 aktivitesinin yükseldiği bildirilmektedir.

KGS'nin patogenezisinde hiperosmolarite ve evaporatif stresin anahtar rol üstlendiği bilinmektedir (26). Bu stres faktörleri, immün ve yangısal hücreleri indükleyerek inflamasyonu başlatır ve gelişiminde önemli rol oynayan şemokinleri aktive eder (27). Ayrıca HLA-DR

ve ICAM-1 gibi immün aktivasyon ve adhezyon molekülleri oküler yüzeydeki yangısal sürecin başlamasında ve devamında etkilidir. Gözyaşı, konjunktiva ve lakrimal bezlerdeki yangısal mediatörler bu moleküllerin konsantrasyonlarını arttırmaktadır (21, 23).



Şekil 2. KGS'de yangısal mediatörlerin patogenezi gösteren rolü.

Klinik belirtiler

KGS'nin başlangıç döneminde; gözlerde kuruluk, yabancı cisim ve batma hissi, kaşıntı, ağrı, yanma, fotofobi, görmede bulanıklık, kızarıklık, muköz akıntı ile bazı hastaların gözlerinde aşırı yaşarma gibi semptomlar rapor edilmiştir (28-30).

Hastalığın ilerlemesiyle; aşırı göz kırpması, fotofobi, ağrı, ağrıya bağlı bleferospazm ve enoftalmus, uzun süreli muköz gözyaşı akıntısı, göz çevresinde kabuklanma, blefaritis, hiperemi ve kaşıntı ile karakterize konjunktivitis, episkleral ödem ve kapillar damarlarında konjesyon, korneal ülserasyon, hücreli infiltrasyon, pigmentasyon ve neovaskülarizasyona bağlı olarak korneal yüzeyde kalınlaşma veya fibrozis, skar doku oluşumu, opasite ve körlüğe kadar varan değişiklikler görülmektedir (31-35).

Teşhis

KGS, gözyaşı yetersizliği ve buharlaşması olmak üzere 2 ana kategoride sınıflandırılmaktadır (Şekil 1) (21, 36). Her iki kategorinin de klinik semptomlar, oküler yüzey hasarı, PGF instabilitesi ve hiperosmolaritesi açısından ortak özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir

(21, 36). Bu özelliklerin değerlendirilmesinde; oküler boyama, aköz gözyaşı üretim miktarı, gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı osmolaritesi, gözyaşı fluorescein temizlenme testleri ve goblet hücre dansitesi gibi diagnostik testlerden yararlanılmaktadır (10, 36-39).

Oküler Boyama Testleri: KGS'nin teşhisinde fluorescein sodyum, rose bengal ve lissamine green gibi oküler yüzey boyaları rutin olarak kullanılmaktadır (37).

Fluorescein Sodyum: Suda çözünebilir turuncu renkli vital bir boyadır (37, 38). Slit-lamp biyomikroskopta mavi filtre altında fluoresan yeşilli bir renkte görülmektedir. Gözde iyi tolere edilmekte ve minimal irritasyona neden olmaktadır (36). Fluorescein sodyumun kullanıldığı boyama testi, oküler yüzey hasarının belirlenmesinde 19. yüzyıldan beri kullanılan standart bir tekniktir (36). Oküler yüzeydeki boyama alanları kobalt mavisi ile sarı filtreye sahip bir slit-lamp biyomikroskop altında muayene edilmektedir (38). Bu metod, başta KGS olmak üzere korneal epitelyal erozyonlarla seyreden tüm hastalıkların teşhisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (37).

Rose Bengal: Oküler yüzey hasarını, ölmüş veya dejenere olmuş hücreleri boyayarak göstermektedir (36, 37). Bu boyanın uygulanması esnasında hastaların oküler yüzeylerinde ağrı ve yanma oluşturabilmesi (37), boyanan hücrelerde morfolojik değişiklikler, motilite kaybı, ayrılmalar ve ölümlere neden olabilen intrinsik bir toksisiteye sahip olması gibi bazı dezavantajları vardır (37, 38, 40). Sadece ölmüş ve dejenere olmuş hücreleri değil aynı zamanda canlılığını koruyan epitelyal hücreleri de boyadığından KGS'nin teşhisinde yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir (41).

Lissamine Green: Rose bengal benzeri bir boyama karakteri gösteren, yeşil renkli, düşük toksisiteli bir boyadır. Oküler yüzeyi daha az irrite ettiği, fluorescein gibi iyi tolere edildiği ve yalnızca hasara uğramış hücreleri boyadığı belirtilmektedir (37, 38, 42, 43).

Gözyaşı Kırılma Zamanı Testleri: PGF stabilitesi, oküler yüzey sağlığında anahtar bir role sahiptir. Bu yapının yangı gibi çeşitli nedenlerle instabil hale gelmesiyle oküler bütünlük bozulmaktadır (10). PGF stabilitesinin değerlendirilmesinde GKZT rutin olarak kullanılmaktadır (36-38). Bu test, aköz gözyaşı yetersizliği veya gözyaşı kurumamasından ileri gelen KGS'li ve meibomian bez disfonksiyonlu bireylerde diagnostik öneme sahiptir (37). GKZT, göze fluorescein uygulanmasını takiben iki tam göz kırpması arasında oküler yüzeyde noktasal kurulukların ilk tespit edildiği zaman olarak bilinmektedir (36-38). Kırılma alanları, slit-lamp biyomikroskop altında kobalt mavisi veya sarı filtre kullanılarak tespit edilir (36). GKZT'nin normal bireylerde ortalama 27 saniye, KGS'li hastalarda ise ortalama 5 saniye olduğu bildirilmiştir (37).

Gözyaşı Osmolaritesi Testleri: Gözyaşı osmolaritesi, son zamanlarda KGS'nin tüm formlarında oküler yüzey hasarının belirlenmesinde kullanılan önemli bir parametredir (39). Normal bireylerde gözyaşı

osmolaritesinin 300-310, hayvanlarda ise 400-600 mOsm/kg olduğu, KGS'li insanlarda ise bu değerlerin 316 ile 360 mOsm/kg arasında değiştiği rapor edilmiştir (44). Tavşanlarda meibomian (45) ve lakrimal bez kanallarının kapatılması (46) ile yapılan kuru göz modellerinde deneklerin gözyaşı osmolaritelerinin yükseldiği tespit edilmiştir.

Gözyaşı Fluorescein Temizlenme Testleri: Oküler yüzeyin fonksiyonel ünitesinin en dinamik yapısı olan gözyaşı filmi; yüzeyin temizlenmesi, beslenmesi ve yağlanması sağlamak, dış etkenlere karşı ise fiziksel ve immunolojik bir bariyer görevi yapmaktadır (21, 22). Bu yapının en önemli fonksiyonlarından biri olan gözyaşı temizlenmesi, oküler yüzey sağlığının korunmasında etkili bir rol oynar (47). Sağlıklı bir gözde stabil olan PGF, oküler yüzeyi yabancı cisimlerden, toksik maddelerden ve yángısal sitokinlerden temizler (48). Gözyaşı temizlenmesindeki yetersizlik; oküler yüzeydeki yangı, irritasyon, epitelyal hasar ve aköz gözyaşı üretim miktarındaki azalmayla ilişkilidir (47-49). Bu yetersizlik, gözyaşında sitotoksik faktörlerin, proteolitik enzimlerin ve yangı öncesi sitokinlerin birikimine neden olarak yangıyı tetiklemektedir (47).

Lakrimal fonksiyonel ünitenin ve PGF kalitesinin değerlendirilmesinde gözyaşı fluorescein temizlenme testlerinden yararlanılmaktadır (38). Bu testlerin fluorescein temizlenme zamanı (FTZT) (50, 51), temizlenme oranı (FTOT) (52) ile fluorofotometrik analiz gibi metodları vardır (38).

Fluorescein Temizlenme Zamanı Testi: FTZT, oküler yüzeye fluorescein damlatıldıktan sonra gözyaşının bu boyayı temizlemesi için gerekli zaman olarak tanımlanmaktadır (50, 51). Bu test ile bazal ve refleks gözyaşı miktarlarıyla birlikte gözyaşı temizlenme zamanı da belirlenebilmektedir. FTZT'nin, pahalı olmaması, kolay uygulanabilmesi ve materyallerin rahatlıkla temin edilebilmesi gibi avantajları; istenilen spesifikiteye ve duyarlılığa sahip olmaması gibi dezavantajları vardır (37).

Fluorescein Temizlenme Oranı Testi: FTOT, teknik açıdan FTZT'ye benzerlik göstermektedir (37). FTOT, olguların konjunktival forniksine fluorescein damlatıldıktan belli bir süre sonra SGT stripleriyle ıslaklık derecesinin ve boya yoğunluğunun ölçülmesi esasına dayanır (52). ıslaklık derecesinin düşük, boya yoğunluğunun ise yüksek olması; gözyaşı temizlenmesinin geç olduğunu işaret etmektedir (53).

Fluorofotometrik Analiz Testi: Fluorofotometrik analiz, gözyaşı temizlenmesinin değerlendirilmesi amacıyla olguların gözlerine fluorescein damlatıldıktan sonra belli aralıklarla gözyaşı örneklerinin alınması ve bu örneklerin fluorofotometrik olarak ölçülmesinden oluşmaktadır (48, 54). Bu analiz üzerine detaylı araştırmanın Dursun ve ark (49) tarafından yapıldığı görülmektedir.

Aköz Gözyaşı Üretim Miktarı Testleri: KGS'nin evaporatif ve aköz yetersizlik olarak sınıflandırılmasında,

gözyaşı üretim miktarı temel teşkil etmektedir (37, 38). Hayvanlarda gözyaşı üretim miktarının belirlenmesinde schirmer gözyaşı (SGT) ve fenol kırmızısı pamuk ipliği (FKPT) testlerinden yararlanılmaktadır (37).

Schirmer Gözyaşı Testi: SGT, insan ve hayvanlarda gözyaşı miktarının ölçümünde rutin olarak kullanılmaktadır (38). Bu testte 35 mm uzunluğunda ve 5 mm genişliğinde absorbent şeritlerden yararlanılır (37, 38). Alt göz kapağının içinde bulunan lakrimal göl kurutulduktan sonra lateral kantusa yerleştirilen bu şeritler, 1-5 dakika sonra alınarak üzerindeki milimetrik skaladan ıslaklık miktarı okunmaktadır. Anestezi uygulanmadığında total (SGT-I), uygulandığında ise bazal gözyaşı sekresyonu (SGT-II) ölçülmektedir (38). Bu testin, klinik ve deneysel KGS olgularının değerlendirilmesinde faydalı olduğu ve ıslaklık derecesinin 6 mm/dk'dan az olmasının hastalığı işaret ettiği belirtilmiştir (36). SGT'nin göz küresi büyük olan insan ile tavşan, maymun ve köpek gibi hayvanlarda uygulanmasının kolay, göz küresi küçük olan fare ve rat gibi laboratuvar hayvanlarında ise zor olduğu rapor edilmiştir (38).

Fenol Kırmızısı Pamuk İpliği Testi: FKPT, ilk olarak Hamano ve ark (55) tarafından küçük laboratuvar hayvanlarında aköz gözyaşı üretimini ölçmek amacıyla kullanılmıştır. SGT'de olduğu gibi alt göz kapağına hafif bir şekilde yerleştirilen bu iplikler, yaklaşık 15 saniye sonra olduğu yerden alınmakta ve sarı rengin kırmızıya dönüştüğü sınır testin uygulandığı gözün aköz gözyaşı miktarını vermektedir (37).

FKPT'nin uygulama süresinin SGT'ye göre kısa olması, nem ve sıcaklık gibi faktörlerden daha az etkilenmesi, minimal invaziv ve refleks gözyaşı stimülasyonuna minimal derecede neden olması daha güvenilir olduğunu göstermektedir (38, 56). Bu teknik günümüzde deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (49, 57).

Goblet Hücre Dansitesi Testleri: Konjunktival goblet hücreleri tarafından üretilen mürinin oluşturduğu mürin tabaka, oküler yüzey sağlığının korunmasında oldukça önemli bir yere sahiptir (58). KGS ve squamosus metaplazi gibi hastalıklarda goblet hücre dansitesindeki azalma, PGF'nin mürin tabakasına zarar vererek oküler yüzey bütünlüğünü bozmaktadır (59).

Goblet hücrelerinin konjunktivadaki dağılımı genelde düzenli olmasına rağmen fare ve ratlarda fornikslerde kümeleşmeler halinde yoğunlaştıkları (60, 61) tespit edilmiştir. Goblet hücre dansitesi KGS çalışmalarda yaygın olarak değerlendirilmektedir (59).

İmpresyon Sitolojisi Testi: İmpresyon sitolojisi; goblet hücre dansitesini, nükleus sitoplazma oranını ve epitel hücre morfolojisini belirlemek amacıyla oküler yüzey biyopsilerine alternatif olarak geliştirilen basit, ucuz, noninvazif bir tekniktir (10, 62). Bu teknikte, göz anestetikleri uygulandıktan sonra bulbar, inferior ve temporal konjunktiva gibi oküler yüzey epitelyumunun

yüzeysel tabakalarından, 0.25 veya 0.45 µm por çapına sahip nitroselüloz veya polietersülfon gibi filtre kağıtları kullanılarak doku örnekleri alınmaktadır (59). Yüzey epitelyumuna filtre kağıtlarının yaklaşık 2-3 saniye kadar hafif bir şekilde bastırılmasıyla alınan bu örnekler, Nelson ve ark (62)'nin tanımladıkları prosedürler takip edilerek periyodik asid + shiff (PAS) ve hematoksilen ile boyanarak değerlendirilir.

İmpresyon sitolojisi tekniği ile konjunktival epitelyumdan alınan örneklerin, goblet hücreleri gibi subapikal ve apikal hücreleri de içerdiği belirtilmektedir. Böylece hem goblet hücrelerinin dansitesi belirlenmekte hem de goblet ve konjunktivanın suprabazal hücrelerinde mevcut olan jel formundaki müsinlerin analizi yapılmaktadır (63). İmpresyon sitolojisi tekniğinin kullanıldığı bir KGS tavşan modelinde, goblet hücre dansitesinin önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir (59). Benzer sonuçlar, Yüksel ve ark. (64)'lerinin klinik çalışmasında da alınmıştır. Bolzan ve ark. (65), köpekler üzerinde yaptıkları konjunktival impresyon sitolojisi çalışmalarında bu tekniğin veteriner oftalmoloji alanında da kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Tedavi

KGS'nin semptomlarını içeren şikayetlerle gelen hasta sahiplerine, öncelikle hastalarının yaş (7), cinsiyet, çevre, hormon, beslenme, sistemik ve lokal etkili ilaçlar gibi etiyolojik faktörlerden etkilenip etkilenmediği sorulmakta daha sonra bu faktörlerin önlenmesi yönünde bilgi verilmektedir (6, 7, 9, 10, 14). Etiyolojik faktörlerin elemine edilmesi amacıyla alınan tüm önlemlere rağmen oküler şikayetleri devam eden hastalara medikal tedavi yöntemlerinin; bunlardan da sonuç alınmazsa operatif müdahalelerin yapılması gerektiği bildirilmiştir (20). Hayvanlarda KGS'nin tedavisi insanlardaki gibi hastalığın şiddetine göre medikal veya operatif olarak yapılmaktadır (3, 7, 33).

Medikal Tedavi: Medikal tedavi, geçmişte etiyolojik ve etiopatolojik faktörlerden çok klinik belirtilere yönelik olarak yapılmaktaydı (6). Yeni tedavi konseptinde ise hastalığın altında yatan nedenler ile patogenezinde rol oynayan faktörlerin ortadan kaldırılması hedeflenmektedir (6, 20). Bu amaçla kortikosteroidler (66), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) (67), immunosupresif veya immunomodülatörler (68), sistemik tetrasiklinler (69), seksüel hormonlar (70), vitamin A (71), otolog serum (72) ve mast hücre stabilizatörlerinin (73, 74) kullanıldığı görülmektedir.

Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaçlar: NSAID'ler, oküler yangının kontrol altına alınmasında sıklıkla kullanılmaktadır (18). Bu ajanların, alerjik konjunktivitis semptomlarının hafifletilmesi, intra-operatif miyozisin önlenmesi, pre ve post-operatif oküler yangı ve katarakt cerrahisi ile ilişkili cystoid macular ödemin tedavisi ve refraktif cerrahi sonrasında şekillenebilecek ağrının azaltılması gibi birçok kullanım alanı vardır (18).

Endojen prostaglandinler, oküler yangının başlamasında ve devamında önemli rol oynamaktadır.

Prostaglandinlerin, intraoküler basıncı etkilediği, konjunktival hiperemi ve miyozisi oluşturduğu, kan-oküler bariyer permabilitesini artırdığı, ağrı ve alerjik reaksiyonları içeren hücresel ve humoral yangı sürecine aracılık ettiği ve şemokinetik aktiviteye sahip olduğu öne sürülmüştür (75). NSAID'lerin, siklooksijenaz enzimlerini bloke ederek endojen prostaglandin ve diğer maddelerin sentezini inhibe ettiği bildirilmiştir (76).

NSAID'lerin steroid tedavisinden kaynaklanan potansiyel komplikasyonlardan sakınmak için özellikle KGS gibi kronik yangısal göz hastalıklarının tedavisinde kortikosteroidlere alternatif olarak kullanılması önerilmektedir (76). Bu amaçla bromfenak, diklofenak, flurbiprofen, indometazin, ketorolak, nepafenak ve suprofen gibi ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır (75). Bir çalışmada KGS üzerine nepafenak, ketorolak, bromfenak ve diklofenak gibi lokal NSAID'lerin etkileri; gözyaşı üretim miktarı, korneal fluorescein boyanma ve göz kırpması sayısı testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Tedavinin 2. haftasında nepafenak uygulanan olgularda korneal fluorescein boyanma alanlarında belirgin azalmalar gözlenirken; ketorolak, diklofenak ve bromfenak uygulananlarda ise tedavinin üzerinden 4 hafta geçmesine rağmen boyama alanlarında kısmi bir azalmanın olduğu kaydedilmiştir (76).

Yapay Gözyaşı Preparatları: Prezervatif ve non-prezervatif yapay gözyaşı ile yağlayıcı preparatlar, kornea ve konjunktivanın ciddi hasar görmediği hafif ve orta dereceli KGS'li vakaların kontrol altına alınmasında rutin olarak kullanılmaktadır (77). Bu vakalarda yapay gözyaşı preparatlarının uygulanmasındaki amaç, oküler yüzeyin nemlenmesini ve yağlanması sağlamak (77), gözyaşı komponentlerinin eksikliğini gidermek, yangı öncesi maddelerin dilüsyonunu sağlamak, gözyaşı osmolaritesini azaltmak ve gözü osmotik strese karşı koruyarak hastalığın semptomlarını hafifletmektir (1, 77, 78). Son yıllarda bu grup ajanlardan olan sodyum hyaluronatın (SH) sıklıkla kullanılmaya başlandığı görülmektedir (78).

SH, yangı önleyici aktivitesi olan, doğal olarak meydana gelen viskoelastik bir maddedir (78). Aragona ve ark. (79), SH içeren yapay gözyaşı preparatlarının KGS olgularında oküler yüzey hasarı üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla, olgulara 3 ay boyunca günde 4-8 damla SH uygulamışlar ve çalışmanın sonucunu bulbar impresyon sitolojisi, slit lamp muayenesi ve hastalığın klinik semptomları gibi parametreler yönünden değerlendirmişlerdir. Tedavi süresince ajanın iyi tolere edildiği, herhangi bir yan etkiye neden olmadığı ve tedavinin 3. ayında olgularda impresyon sitolojisi yönünden önemli iyileşmeler sağlandığı rapor edilmiştir. Sonuç olarak SH içeren yapay gözyaşı preparatlarının oküler yüzey hasarını önlemede faydalı etkileri olduğu vurgulanmıştır (79).

Kortikosteroidler: KGS'nin patogenezinde yangısal süreç anahtar rol oynamaktadır. Bu sürecin durdurulması veya önlenmesi hastalığın iyileştirilmesi açısından önemlidir (80). Bu amaçla kortikosteroidler gibi güçlü anti-inflamatuvar ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır (19, 81).

Kortikosteroidler; preinflatuar şemokin ve sitokinlerin üretimini, MMP-9 ve prostaglandin gibi yangının lipid mediatörlerinin sentezini ve ICAM-1 salınımını azaltarak, lenfosit apoptozisini stimüle ederek (19) ve nükleer faktör gibi bazı preinflatuar genlerin transkripsiyonel regülasyonunu engelleyerek (76) yangıyı önlemektedir.

Son dönemlerde insan ve hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada; metilprednisolon (66), deksametazon (82), fluorometanol (FML) (76, 80, 81) ve loteprednol etabonat (83) gibi kortikosteroid grubu anti-inflatuar ajanların KGS vakalarında etkin sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (76, 81).

FML tedavisi sonrası konjunktival ve korneal sinirlerin göz kırpmaya refleksiyle daha iyi uyarılabildiği (81), reflektörük gözyaşı miktarının normale döndüğü, gözyaşının kalitatif ve kantitatif olarak düzeldiği görülmüştür. Bu durum, gözdeki yangının azalması, oküler yüzeydeki lezyonların düzelmesi ve konjunktival goblet hücre sayısındaki artışa bağlanmıştır (84). Yangı ve ark. (81), FML uygulaması sonrası KGS'li hastaların görme yeteneğindeki belirgin düzelmenin korneal hasardaki azalma ile korneal parlaklığın ve PGF stabilitesinin artmasından ileri geldiğini iddia etmişlerdir.

KGS vakalarının % 1'lik metilprednisolonla yapılan tedavisinde 2 hafta sonra hastalığın şiddetinde %43-57 arasında değişen bir iyileşme sağlandığı ve olgularda fluorescein boyanma alanlarının azaldığı rapor edilmiştir. Çalışma sonucunda metilprednisolon tedavisinin, yapay gözyaşı preparatlarının yoğun bir şekilde kullanılmasına rağmen sonuç alınamayan ileri derecelerdeki KGS vakalarında etkili bir tedavi seçeneği olduğu vurgulanmıştır. Ancak uzun tedavilerde intraoküler basınç artışı ve katarakt oluşumu gibi komplikasyonlar şekillenebileceğinden tedavi süresince olguların dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir (66).

Vitamin-A Preparatları: Vitamin-A, normal epitelyal gelişim için esansiyel bir öneme sahiptir. Oküler rahatsızlıklar üzerine olan etkisi hakkında farklı görüşler bulunmaktadır (77). Retinoik asit türevi olan retinolün gözyaşında mevcut olması, oküler yüzey epitelyumuna başlıca lakrimal bez tarafından sağlandığını göstermektedir (85). KGS'ye bağlı lakrimal bezin disfonksiyonu oküler yüzeyde retinol eksikliğine ve keratinizasyona neden olmaktadır (77).

Koruyucu özellikteki ajanlara ve yapay gözyaşı preparatlarına cevap vermeyen KGS olgularının tedavisinde retinol palmitat oftalmik solüsyonunun etkisi; keratinize, non-keratinize, goblet ve yangısal hücrelerin ölçümü gibi sitolojik parametreler yönünden değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda non-keratinize ve goblet hücre sayısında artış gözlenirken, keratinize hücre sayısında ise azalma saptanmıştır (86).

Tseng ve ark. (87), lokal retinoik asitin KGS üzerine olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında, bu ajanın olguların tümünde rose bengal boyanma, SGT ve hastalığın klinik belirtileri üzerine faydalı etkisi olduğunu

bildirmişlerdir. Ancak başka bir çalışmaya göre %0.01'lik tretinoin tedavisi, impresyon sitolojisi ve hastalığın klinik belirtileri yönünden placebo uygulanan kontrol grubuna göre önemli farklılıklar göstermemektedir (88).

İmmunomodülatörler: Son yıllarda, yangısal mediatörleri spesifik olarak hedefleyen tedavi şekillerinde artan bir trend görülmektedir (80). KGS'nin patogeneğinde yangısal sürecin varlığı, hastalığın tedavisinde CsA gibi immunomodülatör ve anti-inflatuar etkili ajanların kullanımını doğurmaktadır (84). CsA, yangısal sitokin üretimi ve T hücre aktivasyonu ile mast hücre, eozonofil ve antijen ihtiva eden hücrelerin infiltrasyonunu önleyen (89), apoptozisi inhibe eden immun-apoptotik markırları azaltan (19, 89), aköz gözyaşı üretimi ve konjunktival goblet hücre dansitesini ise arttıran (90) bir ajandır.

KGS vakalarında %0.05'lik CsA'nın etkisinin araştırıldığı bir klinik çalışmada; hafif dereceli olguların %74.1'inde, orta dereceli olguların %72.4'ünde, ileri derecedeki olguların %66.4'ünde ve toplam olguların ise %72.1'inde iyileşme gözlenmiştir (91). Orta dereceden şiddetliye kadar değişen 32 KGS'li olguda lokal CsA'nın etkilerinin araştırılmasında, tedavi sonunda konjunktival lenfositik ile lenfosit aktivasyon markırlarının sayısında önemli azalmaların olduğu bildirilmiştir (92). KGS'li vakalardan alınan konjunktival biyopsi örneklerinin PAS ile boyanarak değerlendirilmesinde lokal CsA'nın konjunktival goblet hücre sayısını arttırdığı, epitelyal hasarı azalttığı ve epitelyumun proliferatif aktivitesi üzerine olumlu etkisinin olduğu tespit edilmiştir (93). Benzer bir sonuç, orta dereceden şiddetliye kadar değişen KGS hastalarının konjunktival epitelyumlarında IL-6 seviyeleri üzerine CsA göz damlasının etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada da alınmıştır (94).

Tetrasiklinler: Doksisisiklin; prostat kanser hücrelerinde, epidermal keratinositlerde, endotelial hücrelerde ve korneal epitelyal hücrelerde MMP-9 aktivitesini inhibe eden uzun etkili semisentetik yapıda olan tetrasiklin grubu bir antibiyotiktir (95-98). KGS'de korneal yüzey düzensizliklerinin gelişimini önler ve apikal korneal bariyer fonksiyonunu korur (99). Yangısal sitokinlerden olan IL-1 β 'nin üretimini ise inhibe eder (100).

KGS üzerine yapılan bir çalışmada, karboksimetilsellüloz sodyum, FML, nepafenak, ketorolak, bromfenak, diklofenak ve doksisisiklinin farklı göz parametreleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda, doksisisiklin ile tedavi edilen gruplarda aköz gözyaşı üretimi yönünden önemli bir düzelmenin olmadığı ancak gerek dakikadaki göz kırpmaya sayısı gerekse korneal fluorescein boyanma alanları gibi parametreler yönünden önemli iyileşmelerin olduğu tespit edilmiştir. Doksisisiklinin faydalı etkisinin korneal epitelyumda hiperosmolariteden kaynaklanan MMP üretimini baskılamasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür (76).

Mast Hücre Stabilizatörleri: Olopatadine, antihistaminik ve mast hücre stabilizatörüdür (73, 74). Bu ajan; yanma, batma, kızarıklık ve kaşıntı gibi oküler belirtilerin önlenmesi amacıyla başta allerjik konjunktivitis olmak üzere yangı ile seyreden göz hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (101). Bazı araştırmacılar, bu ajanın allerjik konjunktivitis ile ortak klinik belirtilere sahip olan KGS'nin tedavisinde kullanılmasında faydalı sonuçlar alınabileceğini belirtirken (73, 101); bazıları ise olumlu bir etkisinin olmadığını öne sürmüşlerdir (74, 102). Villareal ve ark. (102)'na göre olopatadine farelerde gözyaşı üretim miktarını azaltmaktadır. Lekhanont ve ark. (74) ise deneysel olarak oluşturdukları bir KG modeli üzerine bu ajanın faydalı etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir.

Operatif Tedavi: Hayvanlarda KGS'nin operatif tedavisinde; parotis kanal transpozisyonu (PTK), kalıcı kısmi tarsorafi ve nazolakrimal punkta oklüzyonu gibi tekniklerden yararlanılmaktadır (77). Parotis bezi transpozisyonunun, salivasyonu sağlayıcı; kalıcı kısmi tarsorafinin, gözkırpmayı azaltıcı; nazolakrimal punkta oklüzyonunun ise gözyaşının muhafazasını sağlayıcı etkileri vardır. En fazla tercih edilen teknik ise PTK'dır (4).

PTK; insanlarda KGS'nin tedavisinde ilk olarak 1950 yılında denenmiştir. Daha sonra bu tekniği 1966 yılında Lavignette veteriner cerrahide kullanmıştır. PTK'nın, medikal tedavilere cevap vermeyen ileri derecedeki

KGS'li hastalarda uygulanması önerilmektedir (4). Hastalığın medikal tedavisinde CsA'nın kullanılmasıyla birlikte PTK ile tedavi edilen hastaların sayısında ciddi bir azalma görülmüştür (4, 103). Teknik, lateral (açık) ve oral (kapalı) cerrahi yaklaşım olmak üzere 2 şekilde yapılmaktadır (4, 7). Lateral cerrahi yaklaşımdaki amaç, parotid kanalı üzerinden çene bölgesinden yapılan bir ensizyon ile açığa çıkarılan kanalın, subkutan tünel vasıtasıyla konjunktival forniksten geçirilerek konjunktival keseye transplante edilmesidir. Oral cerrahi yaklaşımda ise tek fark ensizyonun oral yolla yapılmasıdır (4).

Sonuç olarak, kuru göz sendromunun tedavisinde, klinik belirtilerin önlenmesi, başta yangı olmak üzere hastalığın patogenezisinde rol oynayan etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılması veya her ikisine yönelik medikal yöntemler kullanılmaktadır. Klinik belirtilerin kontrol altına alınması için yapılan semptomatik tedavi seçeneklerinin ömür boyu ve sık aralıklarla uygulanması hasta ve hasta sahibi için yorucu olmakta ve ülke ekonomisine yüksek maliyetler getirmektedir. Bu nedenle son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmaların hastalık sürecinde rol oynayan yangı, hiperosmolarite ve evaporasyon gibi faktörler üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Mevcut derlemelerde KGS, güncel çalışmalar ışığında kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiş ve tedavi seçenekleri detaylı bir şekilde anlatılmıştır. Bu derlemenin göz hastalıkları alanında çalışan genç akademisyenler ile küçük hayvanlar üzerine pratik yapan tüm klinisyenlere faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Report of the Definition, Classification, Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop 2007; Ocul Surf. 5(2): 1-163.
2. Alkan F, İzci C, Tepeli C, Koç Y. Evaluation of the schirmer tear test in clinically normal Turkish hunting dogs (Turkish Greyhound). Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift 2004; 73: 269-273.
3. Barnett KC, Sansom J. Dry eye in the dog and it's treatment. Trans Ophthalmology 1985; 104(4): 462-466.
4. Gelatt KN. Essentials of veterinary ophthalmology. London: Lippincott Wilkins, 2000.
5. Almeida DED, Mamede FV, Ortiz JP, Laus JL. Iatrogenic keratoconjunctivitis sicca in a dog. Ciencia Rural 2004; 34 (3): 921-924.
6. Foulks GN. Pharmacological management of dry eye in the elderly patient. Drugs Aging 2008; 25(2):105-118.
7. Gelatt KN. Veterinary Ophthalmology. 2nd Edition, London: Leafl Febijer, 1991.
8. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. Am J Ophthalmol 2003; 136(2): 318-326.
9. Wolkoff P, Kjaergaard SK. The dichotomy of relative humidity on indoor air quality. Environ Int 2007; 33(6): 850-857.
10. Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. Am J Manag Care 2008; 14(3 Suppl): S79-587.
11. Kjaergaard SK, Hempel-Jørgensen A, Mølhøve 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.
12. Khurana AK, Choudhary R, Ahluwalia BK, Gupta S. Hospital epidemiology of dry eye. Indian J Ophthalmol 1991; 39(2): 55-58.
13. Prabhasawat P, Tesavibul N, Kasetuwan N. Performance profile of sodium hyaluronate in patients with lipid tear deficiency: randomised, double-blind, controlled, exploratory study. Br J Ophthalmol 2007; 91(1): 47-50.
14. 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.
15. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. Ann N Y Acad Sci 2002; 966: 211-222.
16. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. Ophthalmology 1999; 106(3): 556-563.
17. Yoon KC, Im SK, Seo MS. Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus. Korean J Ophthalmol 2004; 18(2):168-174.
18. Giuliano EA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary ophthalmology. Vet Clin Am Small Anim Prac 2004; 34(3): 707-723.

19. Lekhanont K, Leyngold IM, Suwan-Apichon O, Rangsin R, Chuck RS. Comparison of topical dry eye medications for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in a botulinum toxin B-induced mouse model. *Cornea* 2007; 26(1): 84-89.
20. Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clinical Ophthalmology* 2009; 3: 405-412.
21. McCabe E, Narayanan S. Advancements in anti-inflammatory therapy for dry eye syndrome. *Optometry* 2009; 80(10): 555-566.
22. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001; 45 Suppl 2: 203-210.
23. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Rationale for anti-inflammatory therapy in dry eye syndrome. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71(6 Suppl): 89-95.
24. Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(7): 3203-3209.
25. Pflugfelder SC, Farley W, Luo L, et al. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. *Am J Pathol* 2005; 166(1): 61-71.
26. Gumus K, Cavanagh DH. The role of inflammation and antiinflammation therapies in keratoconjunctivitis sicca. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 57-67.
27. 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.
28. Foster CS, Yuksel E, Anzaar F, Ekong AS. Dry Eye Syndrome. *eMedicine Specialties, Ophthalmology, Lacrimal System*. Updated: Nov 15, 2010.
29. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004; 23(8): 762-770.
30. Anonim. "Optometric clinical practice guideline: care of the patient with ocular surface disorders". <http://www.aoa.org/documents/CPG-10.pdf>. 2002, updates April and June 2003/ 13.03.2008.
31. Anonim. "Keratoconjunctivitis sicca (Dry Eye)". Page 1-2, <http://www.memorial-610hospital.net/10.10.2009>.
32. Davidson HJ, Kuonen VJ. Tear film and ocular mucins. *Vet Ophthalmol* 2004; 7(2): 71-77.
33. Berdoulay A, English RV, Nadelstein B. Effect of topical 0.02 tacrolimus aqueous suspension on tear production in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Vet Ophthalmol* 2005; 8(4): 225-226.
34. McLellan GL, Archer FJ. Corneal stromal sequestration and keratoconjunctivitis sicca in a horse. *Vet Ophthalmol* 2000; 3(2-3): 207-212.
35. Nell B, Walde I, Billich A, Vit P, Meingassner JG. The effect of topical pimecrolimus on keratoconjunctivitis sicca and chronic superficial keratitis in dogs: results from an exploratory study. *Vet Ophthalmol* 2005; 8(1): 39-46.
36. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001; 45 Suppl 2: 221-226.
37. Savini G, Prabhawat P, Kojima T, et al. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(1): 31-55.
38. 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.
39. Albiets JM. Dry eye: an update on clinical diagnosis, management and promising new treatments. *Clinical and experimental Optometry*, 2001; 84 (1): 4-18.
40. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992; 99(4): 605-617.
41. Feenstra RP, Tseng SC. What is actually stained by rose bengal? *Arch Ophthalmol* 1992; 110(7): 984-993.
42. Machado LM, Castro RS, Fontes BM. Staining patterns in dry eye syndrome: rose bengal versus lissamine green. *Cornea* 2009; 28(7): 732-734.
43. Kim J, Foulks GN. Evaluation of the effect of lissamine green and rose bengal on human corneal epithelial cells. *Cornea* 1999; 18(3): 328-332.
44. Liu H, Begley C, Chen M, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(8): 3671-3689.
45. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology* 1989; 96(8): 1180-1186.
46. Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL, Hanninen LA, Kenyon KR. Tear film osmolarity and ocular surface disease in two rabbit models for keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29(3): 374-378.
47. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Tear clearance implications for ocular surface health. *Experimental Eye Research* 2004; 78: 395-397.
48. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, et al. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999; 106(4): 803-810.
49. Dursun D, Wang M, Monroy D, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(3): 632-638.
50. Erdogan-Poyraz C, Mocan MC, Irkec M, Orhan M. Delayed tear clearance in patients with conjunctivochalasis is associated with punctal occlusion. *Cornea* 2007; 26(3): 290-293.
51. Prabhawat P, Tseng SC. Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(6): 666-675.
52. Xu KP, Tsubota K. Correlation of tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turnover. *Br J Ophthalmol* 1995; 79(11): 1042-1045.
53. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear function index. A new measure of dry eye. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(1): 84-88.
54. Macri A, Rolando M, Pflugfelder S. A Standardized visual scale for evaluation of tear fluorescein clearance. *American Academy of Ophthalmology* 2000; 107: 1338-1343.
55. Hamano HM, Hori M, Hamano T, et al. A new method for measuring tears. *CLAO J* 1983; 9: 281-289.

56. Asbell PA, Chiang B. Phenol-red thread test compared to Schirmer test in normal subjects. *Ophthalmol* 1987; 94(Suppl): 128.
57. 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.
58. Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, et al. Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(8): 1684-1692.
59. Altinors DD, Bozbeyoglu S, Karabay G, Akova YA. Evaluation of ocular surface changes in a rabbit dry eye model using a modified impression cytology technique. *Curr Eye Res* 2007; 32(4): 301-307.
60. Gipson IK, Tisdale AS. Visualization of conjunctival goblet cell actin cytoskeleton and mucin content in tissue whole mounts. *Exp Eye Res* 1997; 65(3): 407-415.
61. Huang AJ, Tseng SC, Kenyon KR. Morphogenesis of rat conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29(6): 969-975.
62. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol*. 1983; 101(12): 1869-1872.
63. Ohashi Y, Dogru M, Tsubota K. Laboratory findings in tear fluid analysis. *Clinica Chimica Acta* 2006; 369: 17-28.
64. Yüksel B, Bozdog B, Acar M, Topaloglu E. Evaluation of the effect of topical cyclosporine A with impression cytology in dry eye patients. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20(4): 675-679.
65. Bolzan AA, Brunelli AT, Castro MB, et al. Conjunctival impression cytology in dogs. *Vet Ophthalmol* 2005; 8(6): 401-405.
66. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106(4): 811-6.
67. Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Mabruci M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye (Lond)*, 2005; 19(5):535-539.
68. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*, 2000; 47(2-3): 119-125.
69. Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, et al. Ocular rosacea. Signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol* 1997; 133(1): 49-54.
70. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB, Johnson S. Menopause and tear function: The influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998; 17(4): 353-358.
71. Selek H, Unlu N, Orhan M, Irkeç M. Evaluation of retinoic acid ophthalmic emulsion in dry eye. *Eur J Ophthalmol* 2000; 10(2): 121-127.
72. Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: Clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(10): 1188-1197.
73. Mah FS, O'Brien T, Kim T, Torkilsen G. Evaluation of the effects of olopatadine ophthalmic solution, % 0.2 on the ocular surface of patients with allergic conjunctivitis and dry eye. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(2): 441-447.
74. Lekhanont K, Park CY, Combs JC, et al. Effect of topical olopatadine and epinastine in the botulinum toxin B-induced Mouse model of dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23(1): 83-88.
75. Schalnus R. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Therapy in Ophthalmologica. 2003; 217: 89-98.
76. 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. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23(1): 27-34.
77. Calonge M. The Treatment of Dry Eye. *Survey ophthalmology*, 2001; 45(2): 227-239.
78. Lemp MA. Management of dry eye disease. *Am J Manag Care* 2008; 14(3 Suppl): S88-101.
79. Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(2): 181-184.
80. Lekhanont K, Leyngold IM, Suwan-Apichon O, Rangsin R, Chuck RS. Comparison of topical dry eye medications for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in a botulinum toxin B-induced mouse model. *Cornea* 2007; 26(1): 84-89.
81. Yang CQ, Sun W, Gu YS. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006; 7(8): 675-678.
82. Nagelhout TJ, Gamache DA, Roberts L, Brady MT, Yanni JM. Preservation of tear film integrity and inhibition of corneal injury by dexamethasone in a rabbit model of lacrimal gland inflammation-induced dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005; 21(2): 139-148.
83. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(3): 444-457.
84. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(4): 593-602.
85. Lee SY, Ubels JL, Soprano DR. The lacrimal gland synthesizes retinol-binding protein. *Exp Eye Res* 1992; 55(1): 163-171.
86. Kobayashi TK, Tsubota K, Takamura E, et al. Effect of retinol palmitate as a treatment for dry eye: a cytological evaluation. *Ophthalmologica* 1997; 211(6): 358-361.
87. Tseng SC. Topical retinoid treatment for dry eye disorders. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985; 104 (Pt 4): 489-495.
88. Soong HK, Martin NF, Wagoner MD, et al. Topical retinoid therapy for squamous metaplasia of various ocular surface disorders. A multicenter, placebo-controlled double-masked study. *Ophthalmol* 1988; 95(10): 1442-1446.
89. Fukushima A, Yamaguchi T, Ishida W, et al. Cyclosporin A inhibits eosinophilic infiltration into the conjunctiva mediated by type IV allergic reactions. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34(4): 347-353.

90. Tattipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders Br J Ophthalmol 2005; 89(10): 1363-1367.
91. Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. Arch Ophthalmol 2008; 126(8):1046-1050.
92. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. Arch Ophthalmol 2000; 118(11): 1489-1496.
93. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. Arch Ophthalmol 2002; 120(3): 330-337.
94. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. Cornea 2000; 19(4):492-496.
95. Lokeshwar BL. MMP inhibition in prostate cancer. Ann N Y Acad Sci 1999; 878: 271-289.
96. Uitto VJ, Firth JD, Nip L, Golub LM. Doxycycline and chemically modified tetracyclines inhibit gelatinase A (MMP-2) gene expression in human skin keratinocytes. Ann N Y Acad Sci 1994; 732: 140-151.
97. Hanemaaijer R, Visser H, Koolwijk P, et al. Inhibition of MMP synthesis by doxycycline and chemically modified tetracyclines (CMTs) in human endothelial cells. Adv Dent 1998; 12(2):114-118.
98. Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45(12): 4302-4311.
99. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47(7): 2847-2856.
100. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41(9): 2544-2557.
101. Corum I, Yeniad B, Bilgin LK, Ilhan R. Efficacy of olopatadine hydrochloride % 0.1 in the treatment of vernal keratoconjunctivitis and goblet cell density. J Ocul Pharmacol Ther 2005; 21(5): 400-405.
102. Villarreal AL, Farley W, Pflugfelder SC. Effect of topical epinastine and olopatadine on tear volume in mice. Eye Contact Lens 2006; 32(6): 272-276.
103. Akın F, Samsar E. Göz Hastalıkları, Ankara: Medipres Matbaacılık, 2001.