

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ DOKTORA PROGRAMI
VCR-2018-0001

SİKLOSPORİN A VE TİMOKİNON' UN ETKİNLİĞİNİN
TAVŞAN KERATO KONJUNKTİVİTİS SİKKA MODELİNDE
KARŞILAŞTIRILMASI

EMİNE KAHRAMAN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali BELGE

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-16014 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Veteriner Hekim Emine KAHRAMAN tarafından hazırlanan “Siklosporin A ve Timokinon’un Etkinliğinin Tavşan Kerato Konjunktivitis Sikka Modelinde Karşılaştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:/..../2018

Üye (Tez Danışmanı) :	Prof. Dr. Ali BELGE	ADÜ
Üye	: Prof. Dr. Güneş ERDOĞAN	ADÜ
Üye	: Prof. Dr. İsa ÖZAYDIN	KAÜ
Üye	: Prof. Dr. Oktay DÜZGÜN	İÜ
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Zeynep BOZKAN	ADÜ

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans ve Doktora eğitimim boyunca, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Ali BELGE'ye, sağladığı destek için içtenlikle teşekkür ederim. Doktora eğitimime başlamamda çok yardımcı olan, doktora eğitimime sağladıkları katkılarından dolayı, Cerrahi ABD Öğretim Üyesi Hocalarım Sayın Prof. Dr. Murat SARIERLER ve Prof. Dr. Nuh KILIÇ'a emeklerinden dolayı teşekkür ederim. Yüksek Lisans ve Doktora eğitimimde bilgilerimi, tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen ve her fırsatta zaman ayırarak yardımcı olmaya çalışan, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı ve Tez İzleme Jüri Komitesi üyesi değerli hocam, Prof. Dr. Güneş ERDOĞAN'a bana sağladığı mesleki katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Çalışmamın istatistiksel verilerinin analizi için, yardımlarını esirgemeyen Zootečni ABD Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Erbay BARDAKÇIOĞLU'na, Fizyoloji ABD Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Aykut Göktürk ÜNER'e, Zootečni ABD Araştırma Görevlisi Sayın Veteriner Hekim Mehmet KAYA'ya katkılarından dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmanın deneysel aşaması için tecrübe ve önerileri ile planlanmasında destek sağlayan Sayın Dr. Öğretim Üyesi İbrahim AKIN'a, Dr. Öğretim Üyesi Rahime YAYGINGÜL'e ve Sayın Dr. Öğretim Üyesi Zeynep BOZKAN'a, Dr. Araştırma Görevlisi Zeynep BİLGİN ŞEN'e ve Araştırma Görevlisi Büşra KİBAR'a içtenlikle teşekkür ederim. Zorlu süreçte lisans öğrencileri ile sağladığı organizasyon ruhu ile süreci olabildiğince kolaylaştıran, çalışmanın sağlıklı yürütülmesinde fedakârca çalışarak, tez çalışmamda büyük emeği olan Yüksek Lisans Öğrencisi Veteriner Hekim Eser ÇAKMAKÇI'ya çok teşekkür ederim. Çalışmanın gerçekleştirilmesinde ihtiyaç duyduğumuz her an yardımlarıyla destek olan başta Yüksek Lisans Öğrencisi Veteriner Hekim Elif KUL'a, Yüksek Lisans Öğrencisi Veteriner Hekim Aylin DOĞAN'a ve Doktora Öğrencisi Veteriner Hekim Cansu YALAR'a ve emeği geçen tüm Veteriner Fakültesi lisans öğrencilerine içtenlikle teşekkür ederim.

Doktora eğitimimi tamamlamam için desteğini esirgemeyen İl Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürüm Sayın Fuat Fikret AKTAŞ'a, Hayvan Sağlığı ve Yetiştiriciliği Şube Müdürüm Sayın Aydın TARI'ya ve Sayın Veteriner Hekim Talip ÇETİNKAYA'ya, iş yükümü hafifleterek bana her türlü kolaylığı sağlayan anlayışlı ve sonsuz destekçi mesai arkadaşlarım Dr. Filiz ERBAŞ'a, Sinem DURUKAL'a, İhracaatla ilgili görevlerimde

desteklerini esirgemeyen Sayın Veteriner Hekim Ender DOYUK'a, Sayın Veteriner Hekim M. Özcan ÇETİNTÜRK'e, eğitimime devam edebilmem için görev değişikliği ile benim yerime şubesini değiştiren değerli mesai arkadaşım Sayın Veteriner Hekim Mehtap ÇETİNTÜRK'e, bu süreçte yardımcı oldukları için içtenlikle teşekkürü bir borç bilirim.

Doktora eğitimim süresince sonsuz destekçi olan sevgili eşim Bilgehan KAHRAMAN'a, ihtiyaç duyduğum her anda tüm fedakârlıklarıyla yanımda olan değerli anne ve babam Gülser ve İsmet YILDIZ'a ve en önemlisi daha doğmadan, bu yola benimle başlayan, çalışmalarım süresince göstermiş olduğu yaşından büyük anlayışı ve sabrıyla en küçük destekçim, kızım Doğa'ya sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım ve Tarihçe.....	2
2.2. Kornea ve Konjunktivanın Anatomik Yapısı	2
2.3. Kornea Fizyolojisi	4
2.4. Etiyoloji	5
2.4.1. Irk ve Yaş	6
2.4.2. İlaç Kullanımı	7
2.4.3. Nörolojik Nedenler	7
2.4.4. Enfeksiyon	8
2.4.5. Travmatik ve Neoplastik Nedenler	8
2.4.6. Cerrahi Uygulamalar	8
2.4.7. Otoimmün ve Metabolik Hastalıklar	9
2.4.8. Dışsal Faktörler	9
2.5. Patogenez.....	10
2.6. Klinik Belirtiler	10

2.7. Tanı Yöntemleri.....	12
2.7.1. Oküler Boyama Testleri.....	12
2.7.1.1. Floresein Sodyum.....	12
2.7.1.2. Lissamine Yeşili Boyama.....	13
2.7.1.3. Rose Bengal Boyama	14
2.7.2. Gözyaşı Kırılma Zamanı Testleri	14
2.7.3. Gözyaşı Floresein Temizleme Testleri.....	14
2.7.3.1. Floresein Temizlenme Zamanı Testi	15
2.7.3.2. Floresein Temizlenme Oranı Testi	15
2.7.3.3. Fluorofotometrik Analiz Testi	15
2.7.4. Aköz Gözyaşı Üretim Miktarı Testleri.....	15
2.7.4.1. Schirmer Gözyaşı Testi	15
2.7.4.2. Fenol Kırmızısı Pamuk İpliği Testi	16
2.7.5. Goblet Hücre Dansitesi Testleri	16
2.7.5.1. İmpresyon Sitolojisi Testi.....	16
2.8. Sağaltım.....	17
2.8.1. Medikal Sağaltım.....	17
2.8.1.1. Suni Gözyaşı Uygulamaları.....	18
2.8.1.2. Gözyaşı Sekresyonunun Uyarılması (Sekretagoglar).....	18
2.8.1.3. Antibiyotikler	19
2.8.1.4. Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaçlar	19
2.8.1.5. Kortikosteroidler.....	19
2.8.1.6. Vitamin A	20
2.8.1.7. Mast Hücre Stabilizatörleri.....	20
2.8.1.8. Mukolitik İlaçlar	20
2.8.1.9. Lokal Siklosporin	21

2.8.1.10. Timokinon	22
2.9. Cerrahi Sağaltım	23
2.9.1. Parotis Kanalının Transpozisyonu.....	23
2.9.2. Punktal Oklüzyon	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Hayvan Materyali	25
3.2. Muayene	25
3.3. Kerato Konjunktivitis Sicca Oluşturulması.....	28
3.4. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
4.1. Klinik Bulgular	30
4.2. Oftalmoskopik Muayene Bulguları	30
4.3. Benzalkonium Kloride Uygulamaları Sırasında Elde Edilen Bulgular	30
4.3.1. Benzalkonium Kloride Uygulamaları Sırasında Elde Edilen Schirmer I Gözyaşı Testine İlişkin Bulgular.....	30
4.3.2. Benzalkonium Kloride Uygulamaları Sırasında Elde Edilen Floresein Boyama Bulguları.....	31
4.4. Siklosporin A ve Timokinon Kullanımı Sırasında Elde Edilen Bulgular	37
4.4.1. Siklosporin A Grubunda Elde Edilen Schirmer I Gözyaşı Testine İlişkin Bulgular	37
4.4.2. Timokinon Grubunda Elde Edilen Schirmer I Gözyaşı Testine İlişkin Bulgular.....	37
4.4.3. Gruplararası Schirmer I Gözyaşı Testine İlişkin Bulguların İstatistik Analizi	38
4.4.4. Siklosporin A Grubunda Elde Edilen Floresein Boyama Bulguları.....	38
4.4.5. Timokinon Grubunda Elde Edilen Floresein Boyama Bulguları	39
4.4.6. Gruplararası Floresin Testine İlişkin Bulguların İstatistik Analizi	40
5. TARTIşMA.....	46
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR.....	56

EKLER	70
ÖZGEÇMİŞ.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

CsA	: Siklosporin A
FKPT	: Fenol Kırmızısı Pamuk İpliği Testi
FTOT	: Floresein Temizlenme Oranı Testi
FTZT	: Floresein Temizlenme Zamanı Testi
GKZT	: Gözyaşı Kırılma Zamanı Testi
HLA-DR	: Human Lökosit Albumin DR
ICAM-1	: İntraselüler Adhezyon Molekülü
IgA	: İmmunglobulin A
IL-1 β	: İnterleukin 1 Beta
IL-1 α	: İnterleukin 1 Alfa
IL-6	: İnterleukin- 6
IL-8	: İnterleukin- 8
KGS	: Kuru Göz Sendromu
KKS	: Keratokonjunktivitis Sikka
LPS	: Lipopolisakkarit
MMPs	: Matriksmetalloproteinaz
MMP-9	: Matriksmetalloproteinaz-9
NO	: Nitrik Oksit
NSAID	: Nonsteroid Antiinflamatuvar Drug
P DEĞERİ	: Probabilite
PAS	: Periyodik Asid Schiff
PGE1	: Prostaglandin-E1
PGE2	: Prostaglandin-E2
PGE3	: Prostaglandin-E3

PGF	: Prekorneal Gözyaşı Filmi
PLR	: Pupillar Işık Refleksi
PTF	: Prekorneal Tear Film
SGT	: Schirmer Gözyaşı Testi
SGT-I	: Schirmer Gözyaşı Testi-I
SGT-II	: Schirmer Gözyaşı Testi-II
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör- Alfa
TQ	: Timokinon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Korneal ve konjunktival boyanma, Oxford Şeması (Oturak, 2010).	13
Şekil 2. BAK uygulaması sırasında ölçülen SGT değerleri ($p>0,05$).	34
Şekil 3. BAK uygulaması sırasında tespit edilen korneal boyanma skorlarının günlere göre ortalama değerleri (3, 5, 7, 14. günler $p<0,001$).	34
Şekil 4. BAK uygulaması sırasında yapılan korneal opasite skorlamasının günlere göre ortalama değerleri (7. gün $p<0,01$, 14. gün $p<0,001$).	34
Şekil 5. BAK uygulaması sırasında tespit edilen konjunktival hiperemi skorlamasının günlere göre ortalama değerleri (7. gün $p<0,05$).	35
Şekil 6. BAK uygulaması sırasında yapılan korneal neovaskularizasyon skorlamasının günlere göre ortalama değerleri (7. gün $p<0,05$).	35
Şekil 7. BAK uygulaması sırasında oluşan şemozisin skorlamasının günlere göre ortalama değerleri (7. gün $p<0,05$).	35
Şekil 8. Siklosporin A ve Timokinon kullanımı sırasında elde edilen SGT değerlerinin günlere göre değerlendirilmesi ($p<0,001$).	42
Şekil 9. Siklosporin A ve Timokinon kullanımı sırasında elde edilen korneal boyanma skorlarının günlere göre değerlendirilmesi ($p<0,001$).	42
Şekil 10. Siklosporin A ve Timokinon kullanımı sırasında tespit edilen korneal opasite skorlarının günlere göre değerlendirilmesi ($p<0,001$).	42
Şekil 11. Siklosporin A ve Timokinon kullanımı sırasında tespit edilen korneal neovaskularizasyon skorlarının günlere göre değerlendirilmesi ($p<0,001$).	43
Şekil 12. Siklosporin A ve Timokinon kullanımı sırasında tespit edilen konjunktival hiperemi skorlarının günlere göre değerlendirilmesi ($p<0,001$).	43
Şekil 13. Siklosporin A ve Timokinon kullanımı sırasında tespit edilen şemozis skorlarının günlere göre değerlendirilmesi ($p<0,001$). ..	43

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Korneanın katmanları (Nivgöz, 2018)	3
Resim 2. Farklı köpeklerde Keratokonjunktivitis Sikkanın klinik görünümü	11
Resim 3. Çalışmada kullanılan tavşanların barındırıldığı ünite.	25
Resim 4. Çalışma öncesi oftalmolojik muayene sonucu sağlıklı tespit edilen göz.....	26
Resim 5. Tavşanlarda Schirmer gözyaşı testi I'in uygulaması.	27
Resim 6. A; Fluoresein Test Kiti, B-C; Tavşanlarda floresein boya striplerinin göze uygulanması.	27
Resim 7. Tavşanda KKS oluşturmak için BAK uygulanması.	28
Resim 8. A; Topikal olarak uygulanan Siklosporin A B; Topikal olarak uygulanan Timokinon etken maddeli çörek otu yağı.....	29
Resim 9. A; BAK uygulamasının 1. günü, B; BAK uygulamasının 3. günü.....	36
Resim 10. A; BAK uygulamasının 3. günü, B; BAK uygulamasının 5.günü.....	36
Resim 11. BAK uygulamasının 7. günü, B; BAK uygulamasının 14. günü.....	36
Resim 12. 7 nolu olgunun CsA uygulamasının Floresein boyama sonrası kobalt mavisi altında muayenesi (15.gün)	44
Resim 13. 9 nolu olgunun CsA uygulamasının floresein boyama sonrası kobalt mavisi altında muayenesi (15.gün)	44
Resim 14. 14 nolu olgunun TQ uygulamasının floresein boyama sonrası kobalt mavisi altında muayenesi (15. gün).	44
Resim 15. 24 nolu olgunun TQ uygulamasının floresein boyama sonrası kobalt mavisi altında muayenesi (28. Gün)	45
Resim 16. 17 nolu olgunun CsA uygulamasının floresein boyama sonrası kobalt mavisi altında muayenesi (36.gün).....	45
Resim 17. 7 nolu olgunun CsA uygulamasının floresein boyama sonrası kobalt mavisi altında muayenesi (45.Gün).....	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kerato Konjuktivitis Sikka'nın nedenleri ve risk faktörleri	6
Tablo 2. Nigella sativa yağ asitleri bileşenleri.....	23
Tablo 3. BAK uygulamaları sırasında tavşanlarda gözlenen hiperemi, şemosis, schirmer gözyaşı testi, korneal boyanma, korneal opasite ve neovaskularizasyon değerlerinin istatistik analizi.....	33
Tablo 4. Sağaltım gruplarından elde edilen hiperemi, şemosis, schirmer gözyaşı testi, korneal boyanma, korneal opasite ve neovaskularizasyon değerlerinin istatistik analizi.....	41

ÖZET

SİKLOSPORİN A VE TİMOKİNON'UN ETKİNLİĞİNİN TAVŞAN KERATO-KONJUNKTİVİTİS SİKKA MODELİNDE KARŞILAŞTIRILMASI

Kahraman E. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Aydın, 2018.

Bu çalışmada, tavşanda deneysel modelde oluşturulan Keratokonjunktivitis Sikka sağaltımında, Siklosporin A ve Timokinon'un terapötik etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ağustos 2017 - Aralık 2017 tarihleri arasında yaptığımız çalışmada, 20 dişi, 16 erkek toplamda 36 adet, 2-2,5 kg canlı ağırlıkta, yaklaşık 3 aylık yaşta, Yeni Zellanda ırkı tavşanda kuru göz modeli oluşturulmuştur. Tedavi aşamasında, her bir göz bir grup olarak kabul edilerek, toplamda 72 adet göz, sağ göz, Siklosporin A ve sol göz, Timokinon grubu olarak değerlendirilmiştir.

Tavşanların, deneme öncesi klinik ve oftalmolojik muayenesinde; pupillar ışık yanıtı (PLR), palpebral, tehdit (menace) ve ışığa karşı göz kısma (dazzle) refleksleri test edildi. Gözyaşı miktarını belirlemek amacı ile Schirmer I gözyaşı testi ve korneal epitelyal hasar varlığı açısından floresein boyama, Keratokonjunktivitis Sikka (KKS), oluşum sürecinde deneme öncesi, 0, 3, 5, 7 ve 14. günlerde, tedavi aşamasında 15, 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. günlerde yapıldı. Korneal neovaskularizasyon, korneal opasite, konjunktival hiperemi ve şemozis bulguları 0-3 arasında skorlandı. Elde edilen veriler ve görüntüler kaydedildi.

Keratokonjunktivitis Sikka oluşturmak için, 0-14. günler arasında tavşanlara günde iki kez, % 0.1 BAK (Sigma, St Louis) 14 gün süreyle, 5µl topikal olarak uygulandı. 14. gün sonunda, elde edilen veriler ışığında, Keratokonjunktivitis sikka oluşumu sağlandığı tespit edildi. Sağ göz grubuna Restasis® % 0.05 (Allergan, İstanbul), sol göz grubuna Timokinon (Nigella sativa, Tabia) sabah 9.00, akşam 16.00 olacak şekilde, tedavi aşamasında 45 gün boyunca günde iki kez, 1'er damla uygulandı. Belirtilen günlerde yapılan muayenelerden elde edilen verilerin istatistiksel analizinde, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi, veriler ortalama \pm SH (Standart Hata) şeklinde kaydedildi, tablolar şeklinde sunuldu.

Çalışmanın 14. gününde, sağ gözlerde ortalama $4,25 \pm 1,25$ mm/dk ve sol gözlerde ortalama $4,47 \pm 1,4$ mm/dk olarak gözyaşı miktarı ölçüldü. Sağ gözlerde, ortalama $2,25 \pm 0,6$, sol gözlerde $2,0 \pm 0,67$ hiperemi ve şemozis skoru tespit edildi. Korneal boyanma skoru, sağ göz grubu için $3,58 \pm 0,5$ ve sol göz grubu için $2,64 \pm 1,04$, korneal opasite skoru sağ göz grubu

için $2,22\pm0,63$ sol göz grubu için $1,58\pm1,05$ ve korneal neovaskularizasyon skoru sağ göz grubu için $1,64\pm0,59$ ve sol göz grubu için $1,31\pm0,85$ olarak ölçüldü ve 0-14. gün aralığında elde edilen bu veriler ile başlangıç değerleri (0. gün) kıyaslandığında kuru göz modeli oluşturulduğu ortaya kondu. Grup içi zamanlar arası karşılaştırma yapıldığında, her iki grupta da, hiperemi, şemozis, schirmer, korneal boyanma, korneal neovaskularizasyon, korneal opasite değerlerinin tümü için 0, 3, 5, 7 ve 14. günler arası fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise korneal boyanma da, 3, 5, 7 ve 14. günlerde ($p<0,001$), korneal opasitede 7. Günde ($p<0,05$), 14. günde ($p<0,01$), korneal neovaskularizasyonda ise sadece 7. günde ($p<0,05$) tespit edilen farklılıklar anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın 60. günde Siklosporin grubunda ortalama $11,86\pm1,22$ mm/dk gözyaşı miktarı, $0,06\pm0,23$ hiperemi ve şemozis skoru, $1,33\pm0,47$ korneal boyanma skoru, $0,39\pm0,59$ korneal opasite skoru, $0,28\pm0,51$ korneal neovaskularizasyon skoru kaydedildi. Timokinon grubunda ortalama $12,03\pm1,0$ mm/dk gözyaşı miktarı, $0,14\pm0,35$ hiperemi ve $0,0\pm0,0$ şemozis skoru, $0,67\pm0,47$ korneal boyanma skoru, $0,33\pm0,53$ korneal opasite skoru, $0,39\pm0,49$ korneal neovaskularizasyon skoru kaydedildi. Grup içi zamanlar arası karşılaştırma yapıldığında, tüm günler arası fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise hiperemi değeri için sadece 28. gün ($p<0,01$), Schirmer test değeri için 28, 35 ve 50. günlerde ($p<0,05$), 54. günde ($p<0,01$), korneal boyanma 15, 18, 21, 28, 35, 38, 50 ve 54. günlerde ($p<0,001$), korneal opasite ise 21. günde ($p<0,01$), 15, 18, 28, 35, 38. günlerde ($p<0,001$) tespit edilen farklılıklar anlamlı kabul edildi.

Sonuç olarak; KKS sadece gözyaşının eksik salgılanması veya göz yüzeyinden fazlaca buharlaşması olarak değil, gözyaşı döngüsünü bir veya birden çok noktada etkileyen bir inflamatuvar süreç olarak ele alınmaktadır. Hastalığın patogeneğinde yangısal elemanlar olarak hücreler ve mediatörlerin varlığı ortaya konulmuştur. Bunlar, esas olarak lenfositler, dendritik hücreleri, langerhans hücreleri, makrofajlar ve T hücreleri (Th1, Th17) gibi antijen sunan hücreler olarak bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda Siklosporin A'nın bu döngü üzerindeki etkinliğini ortaya koymak amacı ile çok sayıda çalışma yapılmıştır. Klinik bulgular açısından Timokinon kullanımı ile Siklosporin A'ya eşdeğer kabul edilebilecek iyileşme bulguları çalışmamızda saptanmakla birlikte inflamatuvar sitokinler, Th1 ve Th17-ilişkili sitokinler, kemokinler ve reseptörleri, MMP'ler ve salgılanan fosfolipazlara etkinliği üzerinde in vivo ve invitro olarak olası etkilerini ortaya koyacak ileri aşamalı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kuru Göz, Tavşan, Siklosporin A, Timokinon.

ABSTRACT

COMPARISON OF THE EFFICACY OF CYCLOSPORINE A AND THYMOQUINONE IN THE RABBIT KERATOCONJUNCTIVITIS MODEL

Kahraman E. Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Department of Surgery PhD Thesis, Aydın, 2018.

In this study, it was aimed to compare the therapeutic efficacy of Cyclosporin A and Thymoquinone in Keratoconjunctivitis Sicca treatment in rabbit experimental model. The study conducted between August 2017 -December 2017 and dry eye model occurred in 20 female, 16 male, 2-2,5 kg weight, about 3 months old, in totally 36 New Zealand Rabbit. In study, 72 eyes, evaluated in two groups as; right eye, Cyclosporin A and left eye, Thymoquinone group.

The rabbits were examined clinically and ophthalmologically before the experiment. In Ophthalmologic examination; pupillary light response (PLR), palpebral, menace and dazzle reflexes were tested. For the purpose of determining the amount of tears, Schirmer - I tear test and fluorescein staining for corneal epithelial damage was performed on 0,3,5,7,14 . days in pre-treatment phase and 15, 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60 .days in treatment phase. Corneal neovascularization, corneal opacity, conjunctival hyperemia and schemozis were scored between 0-3. The obtained data and images were recorded.

To form Keratoconjunctivitis Sicca, between 0-14. days, administered 5µl topically to rabbits twice a day 0.1% BAK (Sigma, St Louis) during 14 days. On 14. day, it was determined that Keratoconjunctivitis Sicca formation occurred in the obtained data by tests. To right eye group, Restasis® 0.05% (Allergan, Istanbul), to left eye group Timokinon (Nigella sativa, Tabia) was applied one drop every day, at 9:00 am and 16:00 pm daily during 45 days in treatment phase. In the statistical analysis of the data obtained from the examinations performed on the indicated days, $p < 0.05$ was considered significant, the mean values were recorded as mean \pm SE (Standard Error) and presented in tables.

On 14. day, the mean amount of tear was measured as $4,25 \pm 1,25$ mm/min in the right eye and $4,47 \pm 1,4$ mm / min in the left eye. In the right eye group, $2,25 \pm 0,6$, and in the left eye group, $2,0 \pm 0,67$ score were determined for hyperemia and a schemozis. The corneal staining score was 3.58 ± 0.5 for the right eye group and 2.64 ± 1.04 for the left eye group, 2.22 ± 0.63 for the right eye group, and 1.58 ± 0.50 for the left eye group 1.05 and corneal

neovascularization score were measured as 1.64 ± 0.59 for the right eye group and 1.31 ± 0.85 for the left eye group and by comparing 14. day data and initial values (day 0), it was found that dry eye model was occurred. There was a significant difference between 0, 3, 5, 7 and 14 days ($p < 0,001$) for hyperemia, schemozis, schirmer, corneal staining, corneal neovascularization and corneal opacity values inter both groups for days. In two groups comparement, observed corneal staining on days 3, 5, 7 and 14 ($p < 0,001$), corneal opacity on 7. day ($p < 0,05$), on 14. day ($p < 0,01$), corneal neovascularization only differences on 7. day ($p < 0.05$) it was considered significant.

On the 60. day of the study, the mean value amount of tears in the Cyclosporin group was $11,86 \pm 1,22$ mm / min, $0,06 \pm 0,23$ hyperemia and schemozis score, $1,33 \pm 0,47$ corneal staining score, $0,39 \pm 0.59$ corneal opacity score, and 0.28 ± 0.51 corneal neovascularization score were recorded. The mean value amount of tears in the Thymoquinone group was $12,03 \pm 1,0$ mm / min, $0,14 \pm 0,35$ hyperemia and $0,0 \pm 0,0$ schemozis score, $0,37 \pm 0,47$ corneal staining score, $0,33 \pm 0.53$ corneal opacity score, $0,39 \pm 0,49$ corneal neovascularization score were recorded. When the inter-group time comparison was performed, the difference between all days was significant ($p < 0.001$). In the comparison between the groups, only on 28. day ($p < 0,01$) for hyperemia score, on 28, 35 and 50. day ($p < 0,05$) for Schirmer test value, on 54. day ($p < 0,01$) corneal staining score on 15, 18, 21, 28, 35, 38, 50 and 54. days ($p < 0,001$) and corneal opacity score on 21. day ($p < 0,01$), on 15,18,28,35,38.days ($p < 0,001$) the differences were considered significant.

As a result; Keratoconjunktivitis Sicca (KCS) is evaluated as an inflammatory process that affects the tear cycle at one or more points, not only an incomplete secretion of tears or excessive evaporation from the ocular surface. In the pathogenesis of the disease, the existence of cells and mediators as inflammatory elements has been revealed. Cells are mainly known as antigen presenting cells such as lymphocytes, dendritic cells, langerhans cells, macrophages and T cells (Th1, Th17). A number of studies have been conducted with the aim of demonstrating the efficacy of Cyclosporin A on this cycle in studies conducted to date. In terms of clinical manifestations, the use of thymoquinone has been shown to be equivalent to Cyclosporin A, but it has been shown to be effective in vivo and in vitro on inflammatory cytokines, Th1 and Th17-related cytokines, chemokines and receptors, MMPs and secreted phospholipases studies are needed.

Keywords: Dry Eye, Rabbit, Cyclosporine A, Thymoquinone

1. GİRİŞ

Göz, görme işlevini yerine getiren, içinde barındırdığı dokular gereği sistemik hastalıklardan etkilenen önemli bir organdır. Bu hastalıkların seyri sırasında içerdiği yoğun sinir dokusu nedeni ile yaşam kalitesini bozan ağrı, dikkat çeken klinik bulgular arasında yer almaktadır.

Keratokonjunktivitis Sikka (KKS) verdiği rahatsızlığa ilişkin olarak hayat kalitesini olumsuz etkilemekle kalmaz, altında yatan sistemik yangısal süreçte, korneada ülser oluşumu ve doku hasarı oluşturarak görmeyi tehdit eden dejeneratif bir hastalık olgusu da şekillendirir. Hastalığın insanlarda kadın ve yaşlılarda, hayvanlarda ise köpeklerde yaygın olduğu bildirilmektedir. KKS'nın sağaltımında amaç, oküler rahatlığı ve yaşam kalitesini artırmak, gözyaşı tabakası ve oküler yüzeyin normal durumlarına geri dönmelerini kolaylaştırmaktır.

Son zamanlarda insan ve hayvan sağlığının korunması amacıyla bitkisel antioksidanlar öne çıkmaya başlamışlardır. Timokinon, çörek otu (*Nigella sativa* L.) tohumunun uçucu yağından elde edilen ana aktif fenolik bir bileşik olup, yüksek antioksidan özellikleri nedeniyle birçok hastalıkta geleneksel olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

KKS sağaltımında çeşitlilik olmakla birlikte Siklosporin A, hastalığın kontrol altına alınmasında hızlı ve en iyi sonucu veren ilaç olarak literatür bilgileri arasında yer almaktadır. Sunulan çalışma ile deneysel modelde oluşturulan KKS'nın sağaltımında Timokinon ile Siklosporin A'nın terapötik etkinliği klinik bulgular eşliğinde karşılaştırılarak, hastalığa yeni ve uygulanabilir bir yaklaşım geliştirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Keratokonjunktivitis Sikka (KKS), Kuru Göz Çalışma Grubu tarafından gözyaşı salgısının nitelik ve miktar olarak azalması sonucu gözde yıkım ve görüş bozukluğuna yol açan, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok faktörlü bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Dünya üzerinde toplam nüfusun % 10 unun hastalıktan etkilendiği belirtilmektedir. Hastalığın patogenezi henüz net olarak anlaşılamamış olsa da, yapılan çalışmalarda hastalığın şekillenmesinde rol oynayan birçok faktör ortaya konmuştur (Barnett, 1988; Bekiş, 2004; İzci, 1995) .

Keratokonjunktivitis Sikka, terimi ilk kez eklem ağrısı, ağız ve göz kuruluğu ile karakterize Sjögren hastalığının (SS) tanımında İsveçli oftalmolojist Henrik Sjögren tarafından kullanılmıştır (Sjögren, 1933). Andrew De Roeth 1950 yılında KKS yerine Kuru Göz Sendromu (KGS) terimini kullanmış ve bu durumu ‘Gözyaşı filminin aköz kısmının azalmasına bağlı olarak gözlerde meydana gelen kuruluk’ şeklinde tanımlamıştır (Murube ve Roeth, 2004). Lemp (2008), KGS’yi; gözyaşı buharlaşmasının artması ve/veya gözyaşı üretiminin azalmasına bağlı olarak oluşan oküler bir hastalık olarak tarif etmiştir.

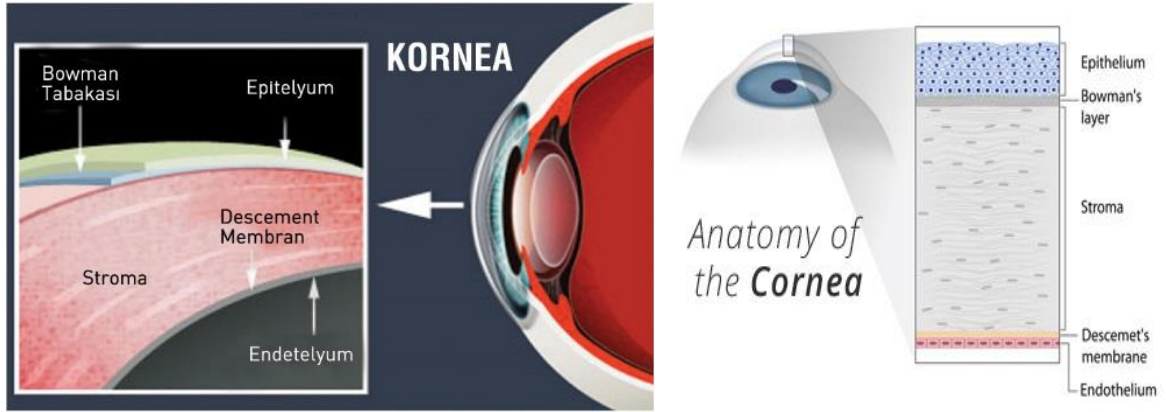
Veteriner oftalmolojide bu hastalık KKS olarak isimlendirilmektedir. Prekorneal gözyaşı filmini oluşturan aköz, lipit ve müsin tabakalarının kalitatif veya kantitatif yetersizliği sonucu kornea ve konjunktivada meydana gelen kronik seyirli bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Almeida ve ark, 2004; Barnett ve Sanjom, 1987).

2.2. Kornea ve Konjunktivanın Anatomik Yapısı

Kornea göze gelen ışınların görme merkezine iletilmesini sağlayan ışığı kırma yeteneğine sahip; saydam ve avasküler bir yapıdır. Kornea, sklera ile birlikte göz küresinin dış fibröz katını (Tunika fibroza bulbi) oluşturur, diğer göz içi yapıları korur ve bulbus okulinin küresel şeklinin devamını sağlar (Gelatt, 2014; Slatter 2001). Çevre doku ve damar pleksuslarından gelen sızıntı, az da olsa humor aköz ve gözyaşı tarafından beslenir. Normal bir gözde küçük kan damarları limbustan 1-2 mm geride perilimbal korneaya ulaşır. Yangı sırasında bu damarlar korneaya invaze olabilir buna ‘Kornea Vaskularizasyonu’ denir (Biswell,1992; Kern, 1994; Werner ve ark, 2008).

Kornea serbest sinir uçlarından zengindir, bu nedenle son derece duyarlı bir yapıya sahiptir. Anterior stroma ve kornea epitelyumunun sinirsel innervasyonu, trigeminal sinirin oftalmik dallarından gelen uzun siliyer sinirler ile sağlanır. Kornea sinirleri limbustan korneaya giriş yerinde miyelin kılıf taşıdığı için biyomikroskopla gözlenebilir (Barnett ve Crispin, 1993)

Korneanın kalınlığı türlere göre değişim göstermekle birlikte ortalama olarak merkezde 0,7- 0,9 mm, periferde ise 0,6 - 0,8 mm olup genellikle 1 mm den incedir. Yaşlı hayvanlarda kornea, endoteliyal hücre fonksiyonlarının yetmezliğinden dolayı 0,1- 0,2 mm daha kalın olabilir (Gelatt, 2014). Kornea genellikle eliptik şekilde olup horizontal çapı vertikal çapından daha büyüktür. Tavşanlarda kornea kalınlığı uniform olup ortalama 0.37 mm, kornea merkezinde ise kalınlık 407 μm 'dir (Adams, 1988).



Resim 1. Korneanın katmanları (Nivgöz, 2018)

Kornea anatomik olarak beş katmandan oluşur. Epitelyum katmanı korneanın % 10-12' sini oluşturur. Bu katmanda yer alan hücrelerin mikrovillusları PTF' nin korneaya tutunmasını sağlar. Epitel hücreleri rejenerasyon yeteneğine sahiptirler. Stroma kornea kalınlığının % 90'ını oluşturur. Fibrosit, keratosit, kollagen ve bunları içinde bulunduran ağ tabakasında nötrofiller, lenfositler ve makrofajlar bulunur. Stromadaki kollagen fibrillerin düzgün yerleşimi kornea saydamlığının devamı açısından önem taşır. Stromanın düzenindeki herhangi bir bozukluk saydamlık kaybı ile sonuçlanır. Keratositler kollagen, glikosaminoglikan, mukoprotein ve ara substansı sentezleme yeteneğine sahiptirler (Akın ve Samsar, 2005; Gelatt, 2014).

Endotelyumun bazal membranını dessement zarı oluşturur. Dessement katman yaşam boyu kalınlaşarak endotelyumu örter. Elastik fibrillere sahip olduğu için esneme

özelliği gösterir. Dessement membran ilerleyici kornea ülseri sonucu şekillenebilen perforasyonda son bariyer olma özelliğini taşır. Dessement membran derin yara ve derin ülser olgularında elastik yapısı ve göz içi basıncının etkisi ile öne doğru bir çıkıntı yapar bu olgu klinik olarak dessematosel olarak adlandırılır. Floresein ile boyanmaz. Endotelyumun metabolik aktivitesi yüksektir. Endotelyum yaş ve ırka bağlı olarak sınırlı onarım yeteneğine sahiptir. Yaş ilerledikçe hücrenel olarak azalma görülür (Gionfriddo, 1995; Slatter, 1990)

Göz kapaklarının iç yüzü palpebral konjunktiva olarak isimlendirilen özel bir müköz membran ile örtülmüştür. Palpebral konjunktiva orbital kemer düzeyinde göz küresi üzerine geçerek kornea ve sklera sınırını oluşturan limbus korneaya kadar uzanır. Göz kapaklarının gerisindeki kıvrılma noktası doğal bir cep oluşturur ki bu yapı konjunktival kese olarak anılır. Bu kese göz küresi ve göz kapakları arasında potansiyel bir boşluktur ve içerisinde mukus ile gözyaşı bulunur. Konjunktiva damarlardan zengin olup anterior siliyer arterin dalları ve palpebral arterler ile beslenir. Sinirsel innervasyonu uzun siliyer, zigomatikofasiyal, zigomatikotemporal, infratrohlear ve frontal sinirlerin dalları tarafından sağlanır. Konjunktiva ve korneanın irritasyonu sonucu refleks lakrimasyon şekillenir. Konjunktiva göz küresi ile göz kapaklarının aşırı hareketlerine uyum sağlayacak kadar esneklik gösterir (Gionfriddo, 1995; Slatter, 1990; Şaroğlu, 2013).

2.3. Kornea Fizyolojisi

Korneanın birincil optik fonksiyonu, göze giren ışığı kırmaktır. Kornea ile sağlanan ışık kırılımı, gözün toplam refraksiyon yeteneğinin % 70 ini oluşturmaktadır. Korneanın saydamlığı ve dışbükey yüzey oluşturması anatomik ve hücrenel özelliği sayesinde. Korneanın saydamlığı ve normal bombeli yapısı bozulursa bu refraksiyon özelliği kaybolur (Slatter, 1990).

Korneanın enerji ihtiyacı Adenozin Trifosfat mekanizması ile sağlanır. Kornea glikoz metabolizmasından elde ettiği enerji sayesinde relatif dehidrasyon durumunu koruyabilir. Korneanın avasküler yapısı nedeni ile oksijen humor aköz, prekorneal gözyaşı filmi, limbusun kapillar pleksusu, konjunktivanın kapillar damarları aracılığı ile sağlanır. Endotelyum humor aközdeki oksijeni taşısa da korneanın ihtiyaç duyduğu oksijenin büyük kısmı atmosferik oksijen tarafından karşılanır (Barnett ve Crispin, 1993; Slatter, 2001).

Kornea, beslenmesinin büyük bir kısmını perilimbal damarlardan diyaliz ile gerçekleştirir. Korneada metabolik faaliyetler sonucu ortaya çıkan atıkların çoğu dışarıya epitelyum aracılığı ile taşınır. Başta riboflavin gibi besinsel eksiklikler bu metabolizmanın bozulmasına neden olurlar (Biswell, 1992; Gelatt, 2014). Suyun girişinin enerjiye bağlı olması ve su dengesinin kontrollü olması sayesinde kornea saydamlığını korur. Endotel hücreler sıvı kontrolünde önemlidir. Sıvı pompası gibi davranarak korneaya su girmesi için zorlayan intraokuler basınca karşı stromadan suyun alınmasını sağlarlar. Korneada bulunan su miktarındaki değişimler, kollagen fibrillerin düzenli olması, kan damarlarının olmaması, hafif skar oluşumu ve dokudaki gerilmeler ile korneanın yapısının korunmasında etkilidirler (Kern, 1994; Werner ve ark, 2008).

2.4. Etiyoloji

Keratokonjunktivitis Sicca, etiyojisinde birçok mekanizmanın rol aldığı multifaktöryel bir hastalıktır. Bu faktörler yaş, cinsiyet, çevre, hormon, beslenme, sistemik ve lokal etkili ilaçlar olarak sıralanabilir. KKS, gözyaşı miktarında azalma, gözyaşının kornea ve konjunktiva yüzeyinde dağılımında ve ıslatmasında meydana gelen bozukluk, kornea epitelinde düzensizlik veya gözyaşı bileşiminde bulunan lipitlerdeki anomalilere bağlı olarak da gelişebilir (Tseng ve Lee, 1997; Zilelioğlu ve Hoşal, 2004).

Gözyaşı sisteminin herhangi bir bileşeninde gelişen fonksiyon bozukluğu gözyaşı filminin miktarında, bileşiminde veya dağılımında değişikliğe yol açarak KKS'ye neden olabilir. Hastalık daha çok prekorneal gözyaşı tabakasının aköz katmanının yetersizliği sonucu şekillenir. Köpeklerde bazı KKS olgularının nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte birçok araştırmacı (Kaswan ve ark., 1984; Kaswan ve Salisbury, 1990) hastalıkla ilgili bulgular, histopatolojik lezyonlar ve oto antikor oluşumu doğrultusunda büyük oranda, otoimmün kökenli olabileceğini ileri sürmektedir. Hastalığın insidensi % 1.9 olarak bildirilmektedir (Kaswan ve ark, 1984; Oturak, 2010).

Tablo 1. Kerato Konjunktivitis Sikka'nın nedenleri ve risk faktörleri (Gelatt, 2014).

Keratokonjunktivitis Sicca			
Gözyaşı Eksikliğine Bağlı	Aşırı Buharlaştırma	Lakrimal Kanal Tıkanıklığı	Dışsal Faktörler
Lakrimal Bez Yetersizliği	İçsel Faktörler	A) Refleks Hiposekresyon	Vitamin A Eksikliği
Kongenital alakrımia	Meibomian Yetersizliği	Korneal Cerrahi	Topikal İlaçlar
Yaşlılık	Gözkapağı Hastalıkları	Diabetes Mellitus	Okuler Prezervatifler
	İlaç Etkisi	Enfeksiyon	Okuler Yüzeysel Hastalıkları
		7. Kranial Sinir Hasarı	
		Antikolinergik ilaçlar	
		B) Sistemik İlaçlar	

2.4.1. Irk ve Yaş

KKS tüm köpek ırklarında sporadik olarak görülmekle birlikte English Bulldog, Lhasa Apso, Pug, Bloodhound, Pekingese, Shih Tzu, American Cocker Spaniel, Miniature Poodle, Dachshund, Chow Chow, Golden Retriever, White Terrier, Bull Terrier, Boston Terrier gibi ırklar daha fazla riski taşımaktadırlar. American Cocker Spaniel, English Bulldog ve Beagle ırklarında 3. göz kapağı bezinin ekstirpasyonu KKS oluşumuna neden olabilmektedir (Whitley ve ark, 1991).

Yaşlı köpeklerin gençlere göre KKS'ye yakalanma oranı yüksektir. Ortalama görülme zamanı 7-9 yaşlar arasındadır. Hastalığa karşı dişilerin predispozisyonu belirtilmektedir. Bu durumun dişilerde testosteronun immunomodülatör etkisinin eksikliğine bağlı olarak oluştuğu belirtilmektedir (Barnett, 1988; Lucca ve ark, 1994; Sansom ve Barnett, 1985).

Erkek ve dişi köpeklerde kısırlaştırmanın bu hastalığa bir predispozisyon oluşturduğu bilinmektedir. Kısırlaştırmanın etkisinin genellikle hayvan 10 yaşına geldiğinde ortaya çıktığı ifade edilmektedir. Yaşlanma ve anti-androjenik ilaç kullanımı gibi etkilerin androjenlerin sentezinde azalmaya yol açarak evaporatif KKS ve meibomian bez disfonksiyonuna neden olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca otoimmün hastalıklar, radyasyon tedavisi ve kemik iliği transplantasyonu da KKS'nin diğer önemli etiyolojik faktörleri arasında sayılmaktadır (Sullivan ve ark, 2002).

Gözyaşı üreten bez yapılarında senil atrofi şekillenmesi sonucu gözyaşı miktarında azalma gelişebilir (Kaswan ve ark, 1984; Kern ve Erb, 1987; McLaughlin ve ark, 1988).

Östrojen ve androjen gibi seks hormonlarının, meibomian bezlerinden lipit, lakrimal bezlerden ise aköz üretimini arttırarak normal gözyaşı fonksiyonu ve oküler yüzey epitelyumu üzerine faydalı etkiler gösterdiği belirtilmektedir. Yaşlanma ve anti-androjenik ilaç kullanımı gibi etkilerin androjenlerin sentezinde azalmaya yol açarak evaporatif KKS ve meibomian bez disfonksiyonuna yol açabileceği rapor edilmektedir (Alkan ve ark., 2004; Kulualp, 2011).

2.4.2. İlaç Kullanımı

Yaşa bağlı olarak ortaya çıkan birçok sistemik hastalığın sağaltımında kullanılan antikolinergik, diüretik ve antihistaminikler gözyaşı üretimini baskılayarak KKS' ye neden olabilmekte veya var olan hastalığı olumsuz etkileyebilmektedir (Sullivan ve ark, 2002; Foulks, 2008; Perry, 2008).

Atropin, fenazopiridine, amino salisilik asit, sulfonamidler ve anesteziik ilaçlar, kuru göz oluşturma potansiyeline sahiptir. İlacın kullanım süresi ya da yoğunluğuna bağlı olarak köpeklerde geçici ya da kalıcı KKS oluşabilir. Atropin ve genel anesteziiklerin oluşturduğu gözyaşı eksikliği genellikle geçicidir. Ancak diğer kolaylaştırıcı faktörler de söz konusu ise KKS gelişebilmektedir (Whitley ve ark,1991). Sulfonamidlerin oluşturduğu KKS genellikle kalıcıdır. KKS'nin klinik bulguları sulfonamid kullanımından yaklaşık bir ay sonra görülür. Bu durumun sulfonamidlerin lakrimal akınar hücrelerde neden olduğu direkt lakrimal toksikozisin etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir (Collins ve ark,1986; Lavach, 1985; Morgan ve Bachrach, 1982).

İri köpekler küçük köpeklere göre daha yüksek temel gözyaşı üretmektedirler. Küçük köpeklerde ise refleks gözyaşı miktarı iri köpeklerden daha fazladır. Bu yüzden ilaçların etkisi ile küçük köpeklerde gözyaşı üretiminin daha fazla inhibe olduğu düşünülmektedir. 12 kg'ın altındaki köpeklerin daha büyük bir riske sahip olduğuna dikkat çekilmektedir (Hartley ve ark, 2006; Şaroğlu, 2013).

2.4.3. Nörolojik Nedenler

Kerato Konjunktivitis Sicca fasiyal felce bağlı olarak gelişebilir. Ancak fasiyal felç sentral kaynaklı olduğunda KKS oluşturur. Perifer fasiyal sinir hasarı olduğunda direkt KKS oluşmaz. Böyle bir durumda lagoftalmusa yol açarak gözyaşı dağılımında probleme yol

açabilir. Sentral sinir sistemi ya da orbita'ya ilişkin tümöral oluşumlar da KKS'ye neden olabilmektedir (Kaswan ve ark, 1984; Kern ve Erb, 1987; McLaughlin ve ark, 1988).

2.4.4. Enfeksiyon

Birçok kronik enfeksiyöz göz hastalığı lakrimal bez ve hücrelerde yıkıma neden olmaktadır. Kronik konjunktival yangıların epitelyumda neden olduğu değişiklikler bazen lakrimal kanalları tıkamakta ve konjunktival boşluğa gözyaşı akışını engellemektedirler. Apse ve sellülitis gibi lokal lezyonlar da lakrimal bezlerde yıkımlanmalara neden olarak KKS'ye yol açmaktadırlar (Lavach, 1985; Severin, 1986; Whitley ve ark, 1991).

Distemper gibi bazı sistemik hastalıkların seyri sırasında ya da sonrasında KKS gözlenebilir. Bu tür sistemik yangılarda viral etkenler lakrimal bezlerde adenitis oluştururlar. Bu durum lakrimal bezlerde fonksiyon kaybına yol açarak KKS'ye neden olmaktadır (İzci, 1995).

2.4.5. Travmatik ve Neoplastik Nedenler

Göz dokusunu etkileyen şiddetli fasiyal travmalarda lakrimal bezlerin fonksiyonu bozulabilir. Fasiyal sinir yaralanma ve neuropatileri, konjenital lakrimal bez hipoplazileri, sentral sinir sistemi ya da orbita'ya ilişkin tümöral oluşumlar, yakın dokularda gelişen neoplastik yapılarda hem salgı üreten yapıların hasarına, hem de akıtıcı kanalların tıkanmalarına yol açarak KKS gelişimine neden olabilmektedirler (Kaswan ve ark, 1984; Kern ve Erb, 1987; McLaughlin ve ark, 1988).

2.4.6. Cerrahi Uygulamalar

Köpeklerde harder bezinin hiperplazisinde operatif olarak eksizyonu, zaman içinde KKS oluşma riskini belirgin şekilde arttırmaktadır. Aslında kimi sağlıklı ve KKS'ye yatkın olmayan köpekler bezin ekstirpasyonunu tolere edebilmektedirler. Ancak KKS'ye yatkınlığı olan küçük köpek ırklarında eksizyon sonucunda uzun dönemde kuru göz gelişebilmektedir. Üçüncü göz kapağı içerdiği harder bezi ve Ig A'dan zengin yapısı nedeni ile gözün lokal savunma sisteminde önemli bir yer almaktadır. Bu yönü ile total uzaklaştırıldığında KKS'ye yatkınlık oluşabileceği gibi gözün savunma sistemleri de bozulabilmektedir (Magren, 1997; Slatter, 1990).

2.4.7. Otoimmün ve Metabolik Hastalıklar

Otoimmün reaksiyonlara bağılı olarak köpeklerde, gözyaşı üreten salgı bezlerinde yangı gelişebilir. Bu duruma genellikle multifokal mononükleer hücreli infiltrasyon ve değışen derecelerde fibrozis yol açmaktadır (Barrera ve ark, 1992; Kaswan ve Salisbury, 1990). KKS hipotiroidizm, hipoadrenokortizm ve diabetes mellitus gibi belli endokrinopatiler sonucu oluşabilmektedir. Eklemli dişi köpeklerde ve kronik aktif hepatitis gibi otoimmün bozukluk bulunan hayvanlarda da KKS bildirilmektedir (Seifart ve Stempel, 1994). Diyabetik kataraktlı köpeklerde, SGT sonuçları nondiyabetik kataraktlı köpeklere göre belirgin biçimde düşük çıkmaktadır. Bu durum uzun dönemde kornea ve konjunktivada patolojilere neden olabilmektedir (Cullen ve ark, 2005).

Diabetes mellitus'un gözyaşı kırılma zamanı testi (GKZT), schirmer gözyaşı testi ve goblet hücre dansitesinde önemli azalmalara ve prekorneal gözyaşı filminin instabilitesi ile birlikte konjunktivada belirgin bir squamos metaplaziye neden olduğu rapor edilmektedir (Yoon ve ark, 2004). Ayrıca otoimmün hastalıklar, radyasyon tedavisi ve kemik iliğı transplantasyonu da KKS'nin diğer önemli etiyolojik faktörleri arasında yer almaktadır (Afonso ve ark, 1999; Barnett ve Sanjom, 1987).

2.4.8. Dışsal Faktörler

Besinlerde bulunan omega-3 ile omega-6 miktarı vücuttaki anti-inflamatuvar aktiviteleri etkilemektedir. Esansiyel yağ asitleri arasındaki dengenin omega-6 lehine kayması sonucu yangı öncesi prostaglandin-E2 (PGE2) seviyesi artmakta, prostaglandin-E1 (PGE1) ve prostaglandin-E3 (PGE3) seviyeleri ise düşmektedir. Bunun KKS'ye neden olabileceğı ileri sürülmektedir. Ayrıca, Vitamin A eksikliğınin lakrimal bezde hasar oluşturup goblet hücrelerinin gelişimini bozarak KKS'ye neden olabileceğı belirtilmektedir (Kulualp ve Kılıç, 2012; Rashid ve ark, 2008).

Köpek yavrularının gözleri neonatal dönemin ilk 10-14'üncü gününe kadar fizyolojik olarak ankyloblepharon ile korunmaktadır. Göz kapaklarının açılmasını takiben lakrimal fonksiyon işlevselleşir. Göz kapaklarının erken açılması, henüz lakrimasyon başlamadığı için KKS'ye neden olabilmektedir (Lavach, 1985; Severin, 1986; Whitley ve ark, 1991).

2.5. Patogenez

KKS'nin patogenezisinde; gözyaşının miktarı, döngüsü, akışı, osmolaritesi ile yangı önemli rol oynamaktadır. Gözyaşının miktarı, döngüsü ve akışındaki azalma osmolariteyi arttırmakta ve oküler yüzeydeki yangısal süreci başlatmaktadır. Oküler yüzeyde yangının oluşumunda; evaporatif stres, hiperosmolarite, lakrimal bez tarafından salgılanan yangı öncesi sitokinlerin konsantrasyonlarındaki artış gibi faktörler rol oynamaktadır (Giuliano, 2004; Lekhanont ve ark, 2007).

Yangı, lakrimal bezler ile oküler yüzey arasındaki sinirsel iletişimi bozarak, korneal duyarlılıkta, gözyaşı akışında azalmalara yol açmaktadır. Ayrıca HLA-DR ve ICAM-1 gibi immun aktivasyon ve adezyon ajanları oküler yüzeydeki yangısal sürecin başlamasında ve devamında etkin rol oynar. Gözyaşı, konjunktiva ve lakrimal bezlerdeki yangısal mediatörler bu moleküllerin konsantrasyonlarını arttırmaktadır. Bu döngüde, yangının hastalığın patogenezisinin temelini oluşturduğu belirtilmektedir (De Paiva ve ark, 2006; Gayton, 2009; McCabe ve Narayanan, 2009; Rolando ve Zierhut, 2001).

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 gözyaşı seviyelerinde artışa neden olurlar (De Paiva ve ark, 2006). Bu proteolitik enzimlerden biri olan matriks metalloproteinazların (MMPs) korneal epitelyal hücreler arasındaki bağlantıyı sağlayan proteinleri ve bazal membranın komponentlerini lize ederek, epitelyal bariyeri bozduğu ileri sürülmektedir (Chotikavanich ve ark, 2009; Pflugfelder ve ark, 2005). KKS'ye bağlı olarak korneal epitelin kronik yıkımlanmasının, yeni korneal antijenlerin meydana gelmesini ve bununla ilgili hem antikor şekillenmesini hem de T-lenfositler ile ilgili otoimmün aktiviteyi teşvik edeceği ileri sürülmektedir (Kaswan ve Salisbury, 1990).

2.6. Klinik Belirtiler

Keratokonjunktivitis Sicca'ya ilişkin belirtiler bozukluğun bilateral, unilateral, akut ya da kronik, geçici veya kalıcı oluşuna göre değişiklik gösterir. KKS'nin başlangıç döneminde; gözlerde kuruluk, kaşıntı, ağrı, fotofobi, görmede bozukluk, kızarıklık, müköz akıntı ile aşırı gözyaşı akıntısı gibi semptomlar kaydedilmektedir (Foster ve ark, 2010). Klinik belirtilerin genellikle sıcak ve kurak geçen yaz mevsiminde ortaya çıktığı

bildirilmektedir. Bu gözyaşı evaporasyonunun bu dönemlerde daha fazla olması ile açıklanmaktadır (Akın ve Samsar, 2005).

Hastalığın ilerlemesi ile aşırı göz kırpma, fotofobi, ağrı, ağrıya bağlı bleferospazm ve enoftalmus, uzun süreli muköz gözyaşı akıntısı, kabuklanma, blefaritis, hiperemi ve kaşıntı ile karakterize konjunktivitis, episkleral ödem ve kapillar damarlarında konjesyon, korneal ülserasyon, hücrel infiltrasyon, pigmentasyon ve neovaskülarizasyona bağlı olarak korneal yüzeyde kalınlaşma veya fibrozis, skar doku oluşumu, opasite ve körlüğe kadar varan değişiklikler gözlenebilmektedir (Dursun ve ark, 2002; Nell ve ark, 2005).



Kaynak: (Canine Eye Disease Index, 2018).

Resim 2. Farklı köpeklerde Keratokonjunktivitis Sikkanın klinik görünümü

Ağrı Prekorneal Tear Film (PTF) noksanlığına bağlı olarak oluşur. PTF'nin aköz fazı bulunmadığı zaman biriken mukus lakrimal sistemden atılamaz. Oluşan bu mukusun konjunktivitislerde gözlenenden farklı, kalın, ipliksi bir şekilde kornea ile konjunktivayı birbirine yapıştıracak karakterde olduğu belirtilmektedir (Berger ve King, 1998; Davidson ve Kuonen, 2004). Oküler yüzeydeki doğal dengelerin bozulması ve kuruluğun verdiği irritasyon, sekonder yangı gelişimine yol açar. Buna bağlı olarak hücrel eksudasyonla birlikte mukopurulent akıntı da artar. Kronik KKS hastalarında, eş zamanlı mukopurulent bir konjunktivitisin olduğu görülür (Davidson ve Kuonen, 2004).

KKS'nin seyri boyunca konjunktivadaki goblet hücrelerinin sayısı da azaldığı için aslında üretilen total müsin miktarda azalmıştır. Şiddetli ve akut nitelikli olgularda korneanın merkezinde epitelyum kaybı ve ülser şekillenir. Kronik olgularda ise korneal perforasyonlar ve endoftalmitislerin şekillenebileceği belirtilir (Grahn ve Sandmeyer, 2007).

KKS'nin akut döneminde, multifokal punktata ya da merkezi kornea ülseri gelişimi belirlenebilir. İlerleyen dönemde derin kornea ülseri ve desmetoseller belirgin hale gelir. Kronik olgularda ise korneada damarlaşma pigmentasyon ve fibrozis baskın klinik görünümü oluşturur (Davidson ve Kuonen, 2004; Grahn ve Sandmeyer, 2007).

Keratokonjunktivitis Sicca köpeklerde şiddetli oküler belirtilerle seyrederek. Köpeklerde KKS yaklaşık %70 oranında bilateral görülür. Diğer gözde klinik semptomlar olmasa da bu açıdan yakından gözlemlenmelidir. Köpek ırklarının kendi içinde ağrıya verdikleri yanıt, ırktan ırka değişmektedir. Örneğin kornea brahisefalik köpek ırklarında diğer ırklara göre daha az duyarlıdır (Kaswan ve ark, 1984; Sullivan ve ark, 2002).

2.7. Tanı Yöntemleri

Keratokonjunktivitis Sicca, oluşumuna göre gözyaşı yetersizliği ve buharlaşması olmak üzere iki ana kategoride sınıflandırılmaktadır. Her iki kategorinin de klinik semptomlar, oküler yüzey hasarı, PGF instabilitesi ve hiperosmolaritesi açısından ortak özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir. Bu özelliklerin değerlendirilmesinde oküler boyama, aköz gözyaşı üretim miktarı, gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı osmolaritesi, gözyaşı floresein temizlenme testleri ve goblet hücre dansitesi gibi diyagnostik testlerden yararlanılmaktadır (Bron, 2001; Perry, 2008).

2.7.1. Oküler Boyama Testleri

KKS'nin tanısında floresein sodyum, rose bengal ve lissamine green gibi oküler yüzey boyaları rutin olarak kullanılmaktadır (Savini ve ark, 2008).

2.7.1.1. Floresein sodyum

Bu yöntem korneal epitelyal erozyonlarla seyreden hastalıkların tanısında kullanılmaktadır. Suda çözünebilen turuncu renkli iyi tolere edilebilen bir boyadır. Floresein boyası, damla veya strip şeklinde piyasada bulunmaktadır. Damla direkt olarak oküler yüzeye, strip ise inferior konjunktival keseye uygulanmaktadır. Slit-lamp biyomikroskop altında mavi filtre altında floresan yeşili bir renkte görülür. Oküler yüzeydeki boyama alanları kobalt mavisi ile sarı filtreye sahip bir slit-lamp biyomikroskop altında muayene edilmektedir (Barabino ve ark, 2004; Savini ve ark, 2008).

Konjunktival epitelyumun floresein boyama ile muayenesi skleral kontrast düşüklüğünden dolayı oldukça zordur. Bundan dolayı bu yapının değerlendirilmesinde kobalt mavisi yerine sarı filtre tercih edilmektedir. Düşük ve orta dereceli KKS'nin başlangıç aşamasında ancak bu şekilde konjunktival hasarın teşhis edilmesi mümkün olmaktadır (Koh ve ark, 2003).

PANEL	DERECE	TANIM
A	0	-
B	I	AZ
C	II	HAFİF
D	III	ORTA
E	IV	ŞİDDETLİ

Şekil 1. Korneal ve konjunktival boyanma, Oxford Şeması (Oturak, 2010).

2.7.1.2. Lissamine Yeşili Boyama

Yeşil renkli düşük toksisiteli bir boyadır. Oküler yüzeyi daha az irrite ettiği, floresein gibi iyi tolere edildiği ve yalnızca hasara uğramış hücreleri boyadığı belirtilmektedir. Bu boyanın konjunktiva, kornea, iris ile skleranın beyaz bölgesinin kolay bir şekilde muayene edilmesine olanak sağladığı bildirilmektedir (Bron ve ark, 2003).

2.7.1.3. Rose Bengal Boyama

Rose Bengal boyama KKS'nin tanısında destekleyici olarak kullanılmaktadır. Rose Bengal'in floresein boyamadan farkı, müsin koruması altında olmayan dejenere ve devitalize hücrelerinde boyanmasıdır. Oküler yüzey hasarı, ölmüş veya dejenere olmuş hücrelerin boya alması ile gözlenmektedir. Rose Bengal boyamanın uygulama esnasında oküler yüzeyde ağrı ve yanma oluşturması, boyanan hücrelerde morfolojik değişikliklerin şekillenmesi, motilite kaybı, ayrılmalar ve ölümlere neden olabilen intrinsik bir toksisiteye sahip olması gibi bazı dezavantajları vardır. Sadece ölmüş ve dejenere olmuş hücreleri değil aynı zamanda canlılığını koruyan epitelyal hücreleri de boyadığından yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir (Feenstra ve Tseng, 1992).

2.7.2. Gözyaşı Kırılma Zamanı Testi

Bu test aköz gözyaşı eksikliği veya gözyaşı kurumasından ileri gelen KKS'li ve meibomian bezinin fonksiyonunu yerine getiremediği hastalarda diyagnostik öneme sahiptir. GKZT göze floresein uygulanmasını takiben iki tam göz kırpma arasında oküler yüzeyde noktasal kurulukların ilk tespit edildiği zaman olarak belirtilmektedir. Slit-lamp ile kobalt mavisi veya sarı filtre kullanılarak kırılma alanları tespit edilir. GKZT'nin normal bireylerde ortalama 27 saniye, KKS'li hastalarda ise 5 saniye olduğu kaydedilmektedir (Savini ve ark, 2008).

2.7.3. Gözyaşı Floresein Temizleme Testleri

Gözyaşı filmi; yüzeyin temizlenmesi, beslenmesi ve kayganlaşmasını sağlamakta, dış etkenlere karşı ise fiziksel ve immunolojik bir koruma sağlamaktadır. Bu yapının en önemli fonksiyonlarından biri olan gözyaşı temizlenmesi, oküler yüzey sağlığının korunmasında etkili bir rol oynar (McCabe ve Narayanan, 2009; Rolando ve Zierhut, 2001). Gözyaşı temizlenmesindeki yetersizlik; oküler yüzeydeki yangı, irritasyon, epitelyal hasar ve aköz gözyaşı üretim miktarındaki azalmayla bağlantılıdır. Bu yetersizlik, gözyaşında sitotoksik faktörlerin, proteolitik enzimlerin ve yangı öncesi sitokinlerin birikimine neden olarak yangıyı şiddetlendirmektedir (De Paiva ve Pflugfelder, 2004). Gözyaşı floresein temizleme testleri lakrimal fonksiyonel yapı ve PGF kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu testler floresein temizlenme zamanı (FTZT), temizlenme oranı (FTOT) ve fluorofotometrik analiz metotlarıdır (Barabino ve ark, 2004).

2.7.3.1. Floresein Temizlenme Zamanı Testi

FTZT, oküler yüzeye floresein damlatıldıktan sonra gözyaşının bu boyayı temizlemesi için gerekli zaman olarak tanımlanmaktadır. 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 spesifikliğe ve duyarlılığa sahip olmaması gibi dezavantajları vardır (Prabhasawat ve Tseng, 1998).

2.7.3.2. Floresein Temizlenme Oranı Testi

FTOT, teknik açıdan FTZT'ye benzerlik göstermektedir. FTOT, olguların konjunktival forniksine floresein damlatıldıktan belli bir süre sonra SGT stripleriyle ıslaklık derecesinin ve boya yoğunluğunun ölçülmesi esasına dayanır. Islaklık derecesinin düşük, boya yoğunluğunun ise yüksek olması; gözyaşı temizlenmesinin geç olduğunu işaret etmektedir (Savini ve ark, 2008; Xu ve Tsubota, 1995).

2.7.3.3. Fluorofotometrik Analiz Testi

Fluorofotometrik analiz, gözyaşı temizlenmesinin değerlendirilmesi amacıyla olguların gözlerine floresein damlatıldıktan sonra belli aralıklarla gözyaşı örneklerinin alınması ve bu örneklerin fluorofotometrik olarak ölçülmesini içermektedir (Afonso ve ark, 1999; Dursun ve ark, 2002).

2.7.4. Aköz Gözyaşı Üretim Miktarı Testleri

Hayvanlarda gözyaşı üretim miktarının belirlenmesinde schirmer gözyaşı (SGT) ve fenol kırmızısı pamuk ipliği (FKPT) testlerinden yararlanılmaktadır (Savini ve ark, 2008).

2.7.4.1. Schirmer Gözyaşı Testi

Schirmer Gözyaşı Testi (SGT), insan ve hayvanlarda gözyaşı miktarının ölçümünde rutin olarak kullanılan bir testtir. 50 mm uzunluğunda ve 5 mm genişliğinde absorbent şeritler bu testte ölçüm yapmak için kullanılır. Alt göz kapağının içinde bulunan lakrimal göl kurutulduktan sonra lateral kantusa yerleştirilen bu şeritler, 1-5 dakika sonra alınarak üzerindeki milimetrik skaladan ıslaklık miktarı okunarak kaydedilir. Anestezi

uygulanmadığında total (SGT-I), uygulandığında ise bazal gözyaşı sekresyonu (SGT-II) ölçülmektedir. Islaklık miktarının 6 mm/dk'dan az olması hastalığı düşündürür. Tavşanlar diğer hayvan türleri içerisinde büyük göz küresine sahip olmaları nedeni ile SGT'nin uygulanması kolaydır (Barabino ve ark, 2004; Bron, 2001).

2.7.4.2. Fenol Kırmızısı Pamuk İpliği Testi

Alt göz kapağına hafif bir şekilde yerleştirilen bu iplikler, yaklaşık 15 saniye sonra olduğu yerden alınmakta ve sarı rengin kırmızıya dönüştüğü sınır gözün aköz gözyaşı miktarını göstermektedir (Savini ve ark, 2008). FKPT'nin uygulama süresi SGT'ye göre kısadır. Nem ve sıcaklık gibi faktörlerden daha az etkilenir. Refleks gözyaşı stimülasyonuna minimal derecede neden olmasından dolayı daha güvenilirdir (Asbell ve Chiang, 1987; Barabino ve ark, 2004).

2.7.5. Goblet Hücre Dansitesi Testleri

Goblet hücreleri tarafından üretilen müsin tabakanın, oküler yüzey sağlığının korunmasında önemli işlevi vardır. KKS ve squamosus metaplazi gibi hastalıklarda goblet hücre dansitesindeki azalma, PGF'nin müsin tabakasına zarar vererek oküler yüzey bütünlüğünü bozmaktadır (Altınörs, 2007; Inatomi ve ark, 1996). Goblet hücrelerinin konjunktivadaki dağılımı genelde düzenlidir (Huang ve ark, 1988; Kunert ve ark, 2002).

2.7.5.1. İmpresyon sitolojisi testi

İmpresyon sitolojisi; goblet hücre dansitesini, nükleus sitoplazma oranını ve epitel hücre morfolojisini belirlemek amacıyla oküler yüzey biyopsilerine alternatif olarak geliştirilen bir tekniktir. Bu teknikte, lokal anestezi uygulamasını takiben oküler yüzey epitelyumunun yüzeysel tabakalarından, nitroselüloz veya polietersülfon gibi filtre kağıtları ile doku örnekleri alınmaktadır. Alınan bu örnekler, Periyodik Asid + Shiff (PAS) ve hematoksilin ile boyandıktan sonra değerlendirilir (Altınörs, 2007; Nelson ve ark, 1983).

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 (Ohashi ve ark, 2006).

2.8. Sağaltım

KKS, kronik, dirençli ve multifaktöryel bir hastalıktır. Klinik bulgularının çeşitliliği ve birçok oftalmolojik hastalıkla ortak seyrettiği için sağaltımında yanılığlar olabilmektedir. Son zamanlarda hastalığın inflamatuvar bir hastalık tablosu şekillendirdiği düşüncesi ile sağaltım modelleri antiinflamatuvar ve immunomodülatör alanlara yoğunlaşmaktadır (Bekiş, 2004).

KKS sağaltımında hedef nedenlerin tespit edilmesi, gözyaşı osmolaritesinin azaltılması, gözyaşı tabakasının stabilitesinin düzeltilmesi, oküler yüzey yıkımının onarılmasıdır. Bunları sağlayabilmek için mevcut gözyaşının korunması, gözyaşı takviyesi, gözyaşı salınımını engelleyen yangıyı hafifletmek en belirgin sağaltım yaklaşımlarıdır. KKS sağaltımında temel amaç azalmış gözyaşını yerine koyarak sürekli nemli ortam sağlamak ve mevcut gözyaşı kaybını engellemektir. Sağaltım yöntemleri medikal, punktum oklüzyonu ve cerrahi sağaltım olarak üç grupta incelenmektedir (Albietz ve Bruce, 2001; Foulks, 2008; Pflugfelder ve ark, 2000).

2.8.1. Medikal Sağaltım

Kuru göz tanısı konan hastalarda, olayın kalıcı ya da geçici olup olmadığının anlaşılması ya da hastanın uygulanan ilaçlara verdiği yanıtı değerlendirmek için, operatif girişime karar vermeden önce 2-3 aylık bir medikal sağaltım süreci gerekebilir (Şaroğlu, 2013). Medikal sağaltımda hastalığın patogenezinde rol oynayan faktörlerin ortadan kaldırılması hedeflenmelidir. Bu amaçla kortikosteroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), immunosupresif veya immunomodülatörler, sistemik tetrasiklinler, seksüel hormonlar, vitamin A, otolog serum ve mast hücre stabilizatörleri tedavide uygulama alanı bulurlar (Kulualp ve Kılıç, 2012).

2.8.1.1. Suni Gözyaşı Uygulamaları

KKS'de doğal gözyaşı üretimi yeterli olmadığı için sağaltımın her aşamasında kaybolan PTF'nin yerine yapay gözyaşı uygulamaları oküler yüzeyin nemliliğini sürdürmek amacı ile kullanılmaktadır. Yapay gözyaşı, gözyaşı bezi tarafından üretilen sitokin ve büyüme faktörlerinin yerini alamaz ve direkt anti-inflamatuvar etkileri bulunmamaktadır. Gözyaşı ozmolaritesini ve oküler yüzeydeki inflamatuvar mediatörleri azaltarak dolaylı yoldan inflamasyonun azalmasına yardımcı olurlar (Foulks ve Bron, 2003; Oturak, 2010).

İdeal bir suni gözyaşı preperatı prezervan madde bulundurmamalı, oküler yüzeyde kalış süresi uzun olmalı, potasyum, bikarbonat ve diğer elektrolitleri uygun oranlarda içermeli ve pH'sı nötr ya da hafif alkali olmalıdır. Ayrıca toksik ve iritan olmamalı, sık uygulamayla sterilitesini korumalıdır. Yapay gözyaşlarının yapısındaki farklılık elektrolitlerin yoğunluğuna, türüne, ozmolaritesine, viskozitesine, prezervan madde bulunup bulunmamasına ve içerdiği prezervan maddenin cinsine bağlıdır (Bron, 2001; Oturak, 2010).

Metil selüloz ve polivinil alkol yüzey gerilimini artırır ve oküler yüzeyden buharlaşmayı engeller. Polivinil prolidon ise kullanılan solüsyonun hidrofobik karakter kazanmış korneada tutulumunu sağlar. Bu yüzden gözyaşı tabakası parçalanma zamanının uzadığı olgularda kullanılmasında fayda vardır. Hiyaluronik asit, kondroitin sülfat gibi viskoelastik materyaller gözyaşı yerine kullanılabilir. Ancak pahalı olmalarından dolayı yaygın kullanım alanı bulamazlar. Buna alternatif olarak hyoluronik asitin %0,4 lük dilüsyonları kuru gözün sağaltımı amacıyla uygulanmaktadır (Şaroğlu, 2013). Solüsyonla birlikte oftalmik pomad kullanılması düşünülyorsa, solüsyon önce kullanılmalı, 15-20 dakika sonra pomad uygulanmalıdır. Aksi takdirde pomadlar solüsyonun penetrasyonuna engel olmaktadır (Kaswan ve Salisbury,1990; Wilkie, 1993; Robertson ve Blogg, 1994).

2.8.1.2. Gözyaşı Sekresyonunun Uyarılması (Sekretagoglar)

Gözyaşı sekresyonunun uyarılması için pilokarpin uygulanmaktadır. Pilokarpinin oral ya da topikal uygulanması önerilmektedir. İlaç uygulamasına alınan yanıt daha sonraki günlerde SGT ile izlenebilmektedir (Şaroğlu, 2013). Uygulamalar sırasında hipersalivasyon, kusma ishal gibi belirtiler görülebilmektedir. Böyle bir durumda uygulama kesilmektedir. Sindirim sistemine ilişkin semptomlar ortadan kalktığında daha düşük dozlar ile tekrar

deneme yapılabilmektedir. Pilokarpinin etki süresi ortalama üç saattir. Bazı hayvanlarda pilokarpine karşı hemen cevap beklenmez. İlaça karşı lakrimal cevabı değerlendirebilmek için 2-6 haftalık bir deneme süresinin geçmesi ve lakrimal sistemin fonksiyonel olması gerekmektedir (Kaswan ve Salisbury, 1990; Lavach, 1985; Whitley ve ark, 1991; Wilkie, 1993).

2.8.1.3. Antibiyotikler

KKS olgularında gözyaşındaki lizozim seviyesi azalması sonucu sekonder bakteriyel enfeksiyonlara predispoze bir durum oluşmaktadır. Bu nedenle mukopurulent konjunktivitis ile sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu gibi durumlarda doksisisiklin gibi geniş spektrumlu oftalmik antibiyotik uygulamaları yapılmakta ve iyi sonuçlar alınmaktadır. Doksisisiklinin korneal epitelyumda hiperosmolariteden kaynaklanan MMP üretimini baskılayarak etkili olduğu ileri sürülmektedir (İzci, 1995; Şaroğlu, 2013).

2.8.1.4. Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaçlar

Nonsteroid ilaçlar lokal olarak yangı giderici etkilerinden faydalanmak amacı ile KKS sağaltımında kullanılabilir. NSAID'lerin siklooksijenaz enzimlerini bloke ederek endojen prostoglandin ve diğer maddelerin sentezini inhibe ettiği bildirilmektedir. NSAIDs epitelizasyonu yavaşlatmakla birlikte kortikosteroidlerin kullanımında görülen diğer yan etkilerin görülmemesi nedeni ile kullanım açısından avantaj sağlamaktadırlar. Bu açıdan KKS'nin medikal tedavisinde kortikosteroidlere alternatif olarak kullanılması önerilmektedir. Bu amaçla bromfenak, diklofenak, flurbiprofen, indometazine, ketorolak, nepafenak ve suprofen gibi ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır (Lekhanont ve ark, 2007; Schalnus, 2003).

2.8.1.5. Kortikosteroidler

KKS'li hastalarda sıklıkla kornea ülseri gelişmektedir. Kornea ülserlerinde uygulanan steroidler kollejenaz enzimini aktive ederek ülserin ilerlemesine neden olmakta ve perforasyonlara yol açabilmektedirler. Bu yüzden, KKS'li hastalarda kornea ülseri gelişimi yok ve floresein boyama negatif ise neovaskularizasyon ve konjunktiva yangısını kontrol altına almak için kısa süreli kortizonla tedavi uygulanabilmektedir (Kaswan ve Salisbury, 1990; İzci, 1995; Whitley ve ark, 1991).

Yangısal sürecin durdurulması, önlenmesi veya hastalığın iyileştirilmesi amacı ile steroid ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Son dönemlerde insan ve hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada metilprednizolon, deksametazon, fluorometanol ve loteprednol etabonat gibi kortikosteroid grubu antiinflamatuvar ajanların KKS olgularında etkili sonuçlar verdiği rapor edilmektedir. Ancak uzun tedavilerde intraokuler basınç artışı ve katarakt oluşumu gibi komplikasyonlar şekillenebileceğinden sağaltım süresince olguların dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir (Şaroğlu, 2013). Kortizonlu damlalar 6-8 saatte bir, 7-14 gün süreyle hastaya damlatılmaktadır. Hastada kuru göz gelişiminin otoimmün bir adenitisten kaynaklandığı belirlendiyse lokal, subkonjunktival ve sistemik kortizon uygulamaları immunosupresif dozda sağaltım amacıyla da kullanılabilir (İzci, 1995).

2.8.1.6. Vitamin A

Gözyaşının bileşiminde bulunan retinol (retinoik asit) epitel hücre gelişiminde önemli rol oynamaktadır. KKS sonucu lakrimal bezin disfonksiyonu oküler yüzeyde retinol eksikliğine ve yüzeyin keratinizasyonuna neden olmaktadır. Lokal retinoik asit uygulamaları KKS'nin oluşturduğu semptomları geriletmektedir (Calonge, 2001; Lee ve ark, 1992).

2.8.1.7. Mast Hücre Stabilizatörleri

Olopatadine, antihistaminik ve mast hücre stabilizatörüdür. Kızarıklık ve kaşıntı gibi oküler belirtilerin önlenmesi amacıyla başta alerjik konjunktivitis olmak üzere yangısal göz hastalıklarında uygulanmaktadır. Alerjik konjunktivitis ile ortak klinik belirtilere sahip olan KKS'li hastalarda faydalı olabileceği belirtilmektedir (Çorum ve ark, 2005; Lekhanont ve ark, 2007; Mah ve ark, 2008).

2.8.1.8. Mukolitik İlaçlar

Mukolitik ajanlar aşırı mukus sekresyonu olan keratokonjunktivitis sikka, kornea alkali yanıkları, kornea yaraları ve ulkus kornea gibi hastalıkların sağaltımında kullanılmaktadır. Kollajenaz aktivitesini bloke ederek, yangının kontrol altına alınmasında etkili olmaktadır (Absolon ve Brown 1968; Kanao ve ark, 1993). Antikollajenazik etkili asetilsisteinin korneal defektlerin ve derin ulkus korneaların sağaltımında kollajen fibrillerin

oluşumunu aktive ederek iyileşme sağladığı düşünülmektedir. Ancak irritan olduğu için düşük konsantrasyonlu kullanılması önerilmektedir (Akın ve Samsar, 2005; Barnet, 1996).

2.8.1.9. Lokal Siklosporin

Siklosporin A (CsA) mantardan izole edilen nötr, hidrofobik siklik bir aminoasit peptid türevidir. Moleküler formülü $C_{12}H_{111}N_{11}O_{12}$ dir. CsA kimyasal yapısı ile topikal kullanımlarda yüksek absorpsiyon gücü sağlamaktadır. Bu özelliği nedeni ile gözyaşı üretimini arttırmak ve oküler tutulumu olan orta ve şiddetli KKS olgularında siklosporin kullanılmaktadır. CsA'nın parasempatik sinirlerle etkilenen duyuşal sinir uçlarından nörotransmitter salınımını uyararak gözyaşı sekresyonunu artırma potansiyeli olduğu da bildirilmektedir. CsA yangısal sitokin üretimi ve T hücre aktivasyonu ile mast hücre, eozinofil ve antijen ihtiva eden hücrelerin infiltrasyonunu inhibe etmektedir. Aköz gözyaşı üretimi ve konjunktival goblet hücre dansitesini arttırmaktadır (Liu ve ark, 2007; Petcher ve ark, 1976).

CsA'nın % 1-2 lik solüsyonları günde 1-2 kez lokal olarak göze uygulanmaktadır. KKS'nin kontrol altına alınmasında hızlı ve en iyi sonucu veren ilaçtır. Gözyaşı üretimini arttırarak, korneada skatriks oluşumunu geriletmektedir. İlaça alınan yanıtla birlikte KKS kontrol altına alınabilir fakat bu hastalığın iyileştiği anlamına gelmemektedir. İlaç kesildiğinde SGT miktarında yine düşmeler gözlenebilmektedir. Siklosporinin esas yanıt verdiği olgular otoimmün kaynaklı olanlardır, bu yüzden travma, fibrozis, distemper veya sulfonamid uygulamasına bağılı olarak gelişen KKS olgularında siklosporin uygulamalarından genellikle olumlu yanıt alınamamaktadır. Bu ilacın goblet hücrelerinden müsin salgılanmasında da olumlu etkileri bulunmaktadır. Goblet hücrelerinden daha fazla miktarda kaliteli müsin salgılanmasını sağlayarak, konjunktivitisin şiddeti ve mukus akıntısının miktarını azaltmaktadır (Gümüş ve Cavanagh, 2009).

KKS'li olgulardan alınan konjunktival biyopsi örnekleri PAS ile boyandığında lokal CsA'nın konjunktival hücre sayısını arttırdığı, epitelyal hasarı azalttığı ve epitelin proliferatif aktivitesi üzerine olumlu etkisinin olduğu bildirilmektedir (Kulualp ve Kılıç, 2012). Siklosporin lokal kullanımından hemen sonra lakrimal bezlere etki etmektedir. KKS olgularında köpeklerde iyileşmenin görülmesi için 2-3 haftalık süre gerektiği ifade edilmektedir. Bu sürenin geçmesi CsA'nın T lenfositleri ve lokal bağışıklığı suprese ettiği düşüncesini doğrulamaktadır (Gilger, 1998; İzci ve ark, 2002; Kaswan ve Salisbury, 1990).

Gözyaşı üretimindeki etki yaklaşık 12 saat sonra başlamaktadır. CsA'nın uzun süreli yararlarının değerlendirilebilmesi açısından en az 3 hafta süreyle kullanıma devam edilmesi gerektiğine dikkat çekilmektedir. Korneal vaskularizasyon ve pigmentasyonun gerilemesi ile sağaltıma olan yanıtın olumlu olduğu ifade edilmektedir (Wiederholt ve ark, 1986). CsA uygulama sıklığının birkaç ay sonra düşürülmesi gerektiği bildirilmektedir. SGT değerlerinin ve oküler bulguların 3 ay içinde düzelmediği durumlarda sağaltımın etkisiz olduğu kabul edilmektedir (Bistner, 1992; Wilkie, 1993).

2.8.1.10. Timokinon

Nigella sativa'nın en önemli biyoaktif bileşeni olan, Timokinon (TQ), (C₁₀H₁₂O₂, 2-izopropil-5-metil 1,4-benzokinon) %18,4-24 oranında bulunmaktadır (Pari ve Sankaranarayanan, 2009). Timokinon dışında, timol ve ditimokinon bulunan diğer bileşiklerdir. *Nigella sativa*'nın tohumu ve bileşenleri ile yapılan çalışmalarda (Hosseinzadeh ve Parverdeh, 2004) antikanserojenik (Kaseb ve ark, 2007; Khan ve ark, 2011), antitümöral (Badary, 1999), antiülserojenik (Kanter ve ark, 2005), antibakteriyel (Halawani, 2009), antiinflamatuvar ve analjezik (Abdel Fattah ve ark, 2000), antioksidan (Ahmed ve Hassenein, 2013; Badary ve ark, 2000), hipoglisemik (Badary ve ark, 1998, Badary 1999), bağışıklık sistemini güçlendirici (Salem, 2005; Kurt, 2013) etkilerinin olduğu rapor edilmektedir.

Timokinon gıda sektöründe katkı olarak, medikal alanda ise yanıklar, deri enfeksiyonları, eklem ağrıları, nemlendirici ve kırışık önleyici, diüretik, diyaforetik, stomasik, karaciğer kuvvetlendirici ve dijestif, diyare, hazımsızlık ve dispepsi gibi birçok problemde kullanılmaktadır. Yapılan fitokimyasal araştırmalarda uçucu yağda bulunan timokinonun birçok biyolojik etkisi olduğu belirtilmiştir (Ahmed ve Hassenein, 2013; El-Dakhakhny ve ark, 2002; Khan ve ark, 2011).

Nigella sativa yağının ve TQ'nun T hücreleri ve immun yanıtı aracılık eden öldürücü hücrelerin artışı sağlayarak, önemli immunomodülatör etki gösterdiği ifade edilmektedir (Salem, 2005). Yangısal ve otoimmun hastalıklarının sağaltımında TQ'nun makrofajlarda nitrik oksit (NO) üretimini azaltarak yararlı olduğu rapor edilmektedir. TQ, lipopolisakkarit (LPS) tarafından uyarılan makrofajların supernatantlarında nitrit üretimini azaltarak, periton makrofajlarındaki indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) protein düzeyini de konsantrasyona bağlı olarak düşürmektedir (El-Mahmoudy ve ark, 2002).

Ayrıca TQ'nun polimorf nükleer lökositlerden olan 5-lipooksijenazı ve 5-hidroksieikozatetraenoik asit üretimini inhibe ettiği ve TQ'nun inflamatuvar hastalıkların iyileştirilmesinde etkili olabileceği bildirilmektedir (Güllü ve Avcı, 2013).

Tablo 2. Nigella sativa yağ asitleri bileşenleri (Güzelsoy ve ark, 2018).

Nigella sativa tohumu yağının doymuş ve doymamış yağ asitleri bileşenleri			
Bileşenler	% (a/a)	Bileşenler	% (a/a)
Linoleik asit	44,7-56	Eikosadineoik asit	2-2,5
Oleik asit	20,7-24,6	Palmitik asit	12-14,3
Linolenik asit	0,6-1,8	Stearik asit	2,7-3
Araşidonik asit	2-3	Miristik asit	0,16
Palmitoleik asit	3	Steroller	0,5

2.9. Cerrahi Sağıltım

Kerato Konjunktivitis Sikka'nın cerrahi sağıltımında amaç, ya lakrimal sekresyonun gözde daha uzun süre kalmasını sağılamak ya da göze doğru olan sıvı akışını arttırmaktır (Slatter, 1990; Şaroğlu, 2013). Lakrimal sekresyonun gözde daha uzun tutulması için genellikle lakrimal akış yollarının tıkanması yoluna gidilebilir. Çünkü oluşan gözyaşının % 90'ı lakrimal kanallar ile % 10'u da buharlaşma ile gözden uzaklaşır. Ancak bu oranlar göz kırpma aralığı, Lakrimal akış yollarının tahliye kapasitesi, atmosferik değişimler gibi birçok faktöre bağılı olarak değişmektedir (Alkan ve Esin, 2017; Kaswan ve Salisbury, 1990). Lakrimal akış yollarının tıkanması ile başta hasta tarafından oluşturulan doğal gözyaşı ile tedaviye destek olarak kullanılan yapay gözyaşlarının tahliyesi önlenir ve göz yüzeyi gözyaşı tabakası ile daha uzun süre temas halinde kalması sağılanır (Akın ve Samsar, 2001; Kaswan ve Salisbury, 1990). Parotis bezi transpozisyonunun, salivasyonu sağılayıcı, nazolakrimal punkta oklüzyonunun ise gözyaşının muhafazasını sağılayıcı etkileri vardır (Kaswan ve Salisbury, 1990).

2.9.1. Parotis Kanalının Transpozisyonu

Parotis Kanalının Transpozisyonu'nun, medikal tedavilere cevap vermeyen ileri derecedeki KKS'li hastalarda uygulanması önerilmektedir. Operasyon açık ya da kapalı operasyon tekniğı ile gerçekleştirilir. Bu operasyona karar vermeden önce bazal salivasyon oranı ve parotis kanalının kapasitesi iyi araştırılmalıdır. Oral ve nazal mukozasında kuruluk oluşan hayvanlarda parotis kanalı transpozisyonu kontrendikedir. Operasyon yapılan

hayvanlarda aşırı salya akıntısı ve fasial dermatit, kalsiyum çökeltilerine bağlı yüzeysel keratopatiler ve göze salya akışında aksaklık gibi komplikasyonların oluşma riski mevcuttur (Bistner 1992; Kaswan ve Salisbury, 1990; Lavach, 1985; Meredith, 1990; Whitley ve ark, 1991).

Teknik, lateral (açık) ve oral (kapalı) cerrahi yaklaşım olmak üzere 2 şekilde yapılmaktadır. Lateral cerrahi yaklaşımdaki amaç, parotis 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 (Gelatt, 2000).

2.9.2. Punktal Oklüzyon

Lakrimal punktumların tıkanması (oklüzyon), hem doğal gözyaşının hem de suni gözyaşı gibi uygulanan lokal ilaçların okuler yüzeyde tutulması amaçlanır. Oklüzyon, ligatür, koterizasyon, jelatin implantlar, kollagen ya da siliastik tıkaçlar kullanılarak sağlanır. Köpekler siliastik, kollagen ya da silikondan üretilen tıkaçları 8-23 gün tolere edebilirler (Gelatt ve ark, 2006; Magren, 1997).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmada 2-2,5 kg ağırlığında, 3 aylık yaşta, 20 dişi ve 16 erkek toplam 36 adet Yeni Zellanda Beyaz Tavşanı kullanıldı. Hayvanların bulunduğu ortamın oda ısısı 23 ± 2 °C; bağıl nemi % 60 ± 10 ve 12 saat aydınlatma (08.00 - 20.00) olacak şekilde barınma koşulları sağlandı. Deneme boyunca tavşanların ad libitum olarak yeme ve suya erişimleri sağlandı.



Resim 3. Çalışmada kullanılan tavşanların barındırıldığı ünite

Çalışma, ADÜ - HADYEK' in 2017-024 sayılı onayı ile Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinde yürütüldü.

3.2. Muayene

Deneme öncesinde tüm tavşanlar 20 gün süre ile gözlem altında tutuldular. Bu sürede fizik muayeneden geçirilen tavşanlara anti-paraziter ilaç (Baycox® % 2,5, Bayer, Kanada) uygulaması yapıldı. Süre sonunda sağlıklı olduğuna karar verilen tavşanlarda fizik ve oftalmolojik muayene gerçekleştirildi. Herhangi bir sağlık problemi bulunan hayvanlar denemeye dahil edilmedi. Oftalmolojik muayenede; Schirmer I, floresein boyama, direkt oftalmoskopi, Slit-Lamp Biyomikroskopi, pupillar ışık yanıtı (PLR), palpebral refleks,

tehdit (menace) refleksi ve ışığa karşı göz kısma (dazzle) refleks değerlendirmeleri yapıldı, veriler kayıt altına alındı.



Resim 4. Çalışma öncesi oftalmolojik muayene sonucu sağlıklı tespit edilen göz.

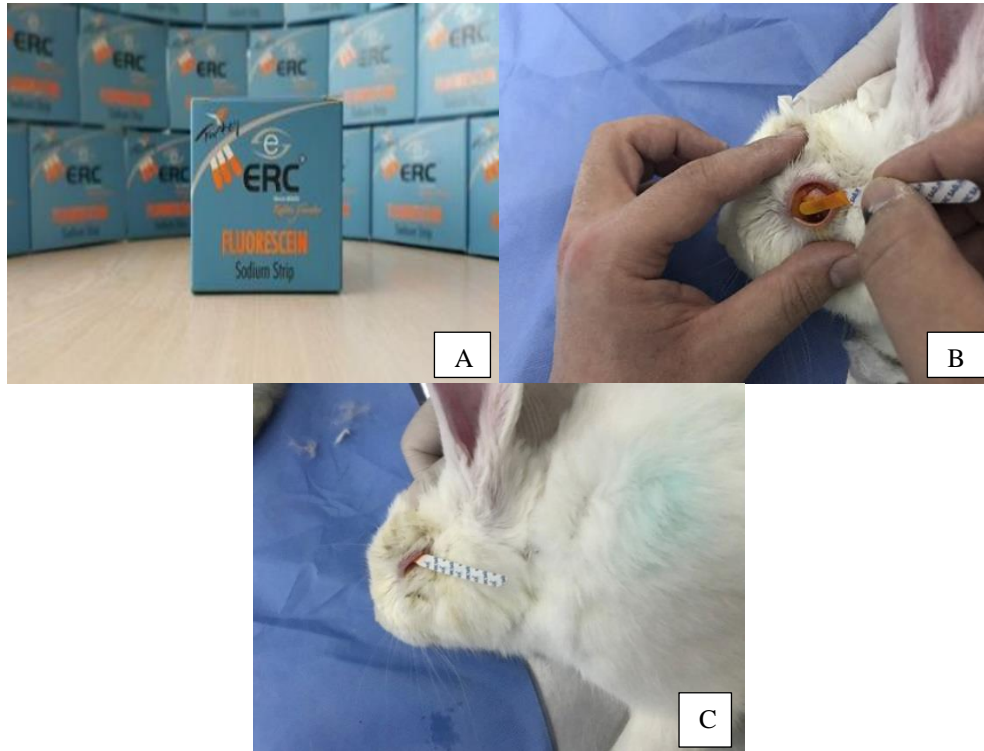
Genel inspeksiyonun ardından, oftalmoskopik muayene yapıldı. Bu amaçla oftalmoskop göze 25-30 cm uzaktan tutularak ışık kaynağı korneaya odaklandı. Palpebra, konjunktiva, sklera ve recessuslar muayene edildi. Korneada olası yüzeysel epitel yıkımlanmaları yandan aydınlatma ile araştırıldı.

Schirmer I Gözyaşı Testi: Standart Schirmer test kâğıtları göze herhangi bir topikal anestezi uygulanmaksızın kullanıldı. Ayrı ayrı paketlenmiş steril test şeritleri 41 numara Wathmann filtre kağıdından, 5 mm eninde, 5 mm aralıklı ve 50 mm uzunluğunda, her 5 mm'si çentikle derecelendirilmiş bu şeritler alt göz kapağının içinde bulunan lakrimal göl kurutulduktan sonra lateral kantusa yerleştirildiler, 1 dakika sonra elde edilen değerler okundu ve kaydedildi (Resim 5).



Resim 5. Tavsanlarda Schirmer gözyaşı testi I'in uygulaması

Floresein Boyama: Bu amaçla oftalmolojik muayeneler için ticari olarak satılan 1 µl %0.1 Liquid sodyum floresein (Floresein boya) test stripleri kullanıldı. Floresein damlatıldıktan sonra tavşanların göz kırpmasına izin verildi, sonra serum fizyolojik ile yıkanarak boyayı tutan epitelial hasar bulunan korneal bölge olup olmadığı değerlendirildi. Boyanma alanı Slit-Lamp biyomikroskop ile değerlendirildi ve fotoğrafları çekildi (Resim 6).



Resim 6. A; Fluoresein Test Kiti, B-C;Tavsanlarda floresein boya striplerinin göze uygulanması

Korneal neovaskularizasyon Lee ve ark (2014) tarafından belirtildiği gibi 0-3 arasında; neovaskularizasyon yok (0), neovaskularizasyon kornea çevresinde sınırlı (1), pupilla sınırına kadar uzanan neovaskularizasyon (2), pupilla kenarını aşan merkezi kornea içine kadar uzanan neovaskularizasyon (3) olarak skorlandı. Ayrıca korneayı kaplayan neovaskularizasyon alanı dijital kumpas ile ölçüldü ve fotoğraf çekilerek kaydedildi.

Korneal opasite Lee ve ark (2014) tarafından belirtildiği gibi, 0-3 arasında; opasite yok (0), iris detaylarını kısmi olarak engelleyen opasite (1), iris detaylarının zor görülebildiği ve pupilla sınırının ancak ayırt edilebildiği opasite (2), iris ve pupilla detaylarını tamamen engelleyen opasite (3) olarak skorlandı.

Konjunktival kızarıklık ve şemozis bulguların şiddetine göre yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak derecelendirildi.

3.3. Keratokonjunktivitis Sikka Oluşturulması

Tavşanlara günde iki kez sabah 09.00 akşam 16.00 da % 0.1 BAK (Sigma, St Louis) solüsyonundan 14 gün süreyle 5µl topikal olarak uygulanarak gözlerde keratokonjunktivitis sikka şekillenmesi sağlandı (Li ve ark., 2012; Xiong ve ark., 2008). Deneme öncesi, 0, 3, 5, 7 ve 14. günlerde sırasıyla Schirmer Test I ve Floresein Boya yapıldı. Ayrıca korneal neovaskularizasyon, korneal opasite ve konjunktiva muayeneleri gerçekleştirildi (Resim 7).



Resim 7. Tavşanda KKS oluşturmak için BAK uygulanması

İlaç Uygulamaları; Sürenin sonunda KKS şekillenen tavşanların her bir gözü bir grup olarak kabul edildiler. Sağ göz Restasis sol göz Timokinon grubu olarak belirlendi. Sağ göze Restasis® % 0.05 (Allergan, İstanbul), sol göze Timokinon (Nigella sativa, Tabia)

sabah 9.00, akşam 16.00 olacak şekilde günde iki kez 1'er damla uygulandı (Resim 8). 15, 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. günlerde Schirmer Test I ve Floresein Boya yapıldı. Ayrıca korneal neovaskularizasyon, korneal opasite ve konjunktiva muayeneleri gerçekleştirildi.



Resim 8. A; Topikal olarak uygulanan Siklosporin A B; Topikal olarak uygulanan Timokinon etken maddeli çörek otu yağı

3.4. İstatistiksel Analiz

Tavşanlarda BAK uygulaması sırasında göz yaşı miktarı ve floresein boya tutulumu, korneal neovaskularizasyon, korneal opasite, konjunktival hiperemi ve konjunktival ödeme ilişkin deneme öncesi, 0, 3, 5, 7 ve 14. günlerdeki değişiklikler Friedman testi (Post Hoc Wilcoxon testi) ile değerlendirildi. Kuru göz oluşturma sürecinde ve oluşturduktan sonraki sağıltım sürecinde Siklosporin A ve Timokinon gruplarından elde edilen 15, 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. gün ölçümlerine ilişkin farklılıkların belirlenmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistik analizlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi, veriler ortalama \pm SH (Standart hata) şeklinde kaydedildi, tablolar şeklinde sunuldu.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Deneme, 2-2,5 kg ağırlığında, yaklaşık 3 aylık yaşta, 20 dişi, 16 erkek, toplam 36 adet Yeni Zellanda Beyaz Tavşanı üzerinde yürütüldü, süreç içerisinde tavşanlarda klinik olarak herhangi bir problem ile karşılaşılmadı. Sağlıklı olan tavşanlar çalışmaya dahil edildi. Tedavi aşamasında, her bir göz bir grup olarak kabul edilerek, 36 adet sağ göz, Siklosporin A ve 36 adet sol göz, Timokinon grubu olarak toplamda 72 adet göz değerlendirildi.

4.2. Oftalmoskopik Muayene Bulguları

Muayene bir yardımcının tavşanları zapt-ı rapt altına alması ile gerçekleştirildi. Diyoptri kadranı ayarlanmak sureti ile palpebra, kirpikler, limbus palpebralis, konjunktiva, sklera, resesuslar, ön kamara, iris, pupilla ve lensin muayenesinde herhangi bir problem görülmedi. Muayene sırasında gerek görülen olgularda göze 2-3 cm kadar yaklaşıldı.

Pupillar ışık yanıtı (PLR), palpebral, tehdit (menace) ve ışığa karşı göz kısma (dazzle) refleksleri tavşanların tamamında pozitif sonuç verdi. Böylece retina ile birlikte II. (N. optikus), III. (N. okulamotoryus), VI. (N. abduzens) ve VII. (N. fasiyalis) çift beyin sinirlerinin de sağlıklı olduğu kanısına varıldı.

4.3. Benzalkonium Kloride Uygulamaları Sırasında Elde Edilen Bulgular

Tavşanlara günde iki kez sabah 09:00, akşam 16:00 da % 0.1'lik Benzalkonium kloride (BAC, Sigma, St Louis) solüsyonundan 14 gün süreyle 5µl topikal olarak uygulandı, gözlerde keratokonjunktivitis sikka şekillenmesi sağlandı (Resim 9, 10, 11).

Benzalkonium kloride uygulamasını izleyen 0, 3, 5, 7 ve 14. günlerde gözyaşı miktarı, floresein boya tutulumu, korneal neovaskularizasyon, korneal opasite, hiperemi ve şemozis açısından ölçüm, gözlem ve değerlendirmeler yapıldı.

4.3.1. Benzalkonium Kloride Uygulamaları Sırasında Elde Edilen Schirmer I Gözyaşı Testine İlişkin Bulgular

Benzalkonium Kloride uygulamasını izleyen 0, 3, 5, 7 ve 14. günlerde gözyaşı miktarı belirlendi (Şekil 2). Başlangıç değerleri (0. gün) sağ göz grubu için $8,75 \pm 1,64$

mm/dk sol göz grubu için $8,69\pm 1,65$ mm/dk olarak ölçüldü. 3, 5, 7 ve 14. gün değerleri sırası ile sağ göz grubu için ortalama $8,42\pm 2,04$; $4,42\pm 1,31$; $4,58\pm 1,71$; $4,25\pm 1,25$ mm/dk sol göz grubu için $7,94\pm 1,72$; $4,28\pm 1,48$; $4,50\pm 1,73$; $4,47\pm 0,4$ mm/dk bulundu. Grup içi değerlendirmelerde iki grupta da başlangıç değerlerine göre 3, 5, 7 ve 14. gün değerlerinde meydana gelen azalma istatistik açıdan önemli bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasında istatistik olarak günler arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p<0,05$) (Şekil 2, Tablo 3).

4.3.2. Benzalkonium Kloride Uygulamaları Sırasında Elde Edilen Floresein Boyama Bulguları

Bulbar konjunktiva üzerine floresein test stribi temas ettirildi. Göz kapaklarının açılıp kapanmasına izin verildi, boyanın tüm kornea ve konjunktiva yüzeyine dağılmış olduğu görüldü. Boyama işlemini takiben fizyolojik tuzlu su ile göz hafifçe yıkanarak floresein fazlası uzaklaştırıldı. Korneal opasite, korneal neovaskularizasyon, konjunktival hiperemi ve şemozis 0, 3, 5, 7 ve 14. günlerde değerlendirildi (Şekil 3, Tablo 3).

Korneal opasite değerleri ortalamaları 0. gün her iki grup için sağ göz grubu için $0,0\pm 0,0$ olarak ölçüldü. 3, 5, 7 ve 14. gün değerleri sırası ile sağ göz grubu için ortalama $0,81\pm 0,74$; $1,17\pm 0,73$; $1,86\pm 0,63$; $2,22\pm 0,63$ sol göz grubu için $0,83\pm 0,91$; $1,11\pm 0,91$; $1,39\pm 1,02$; $1,58\pm 1,05$ olarak kaydedildi. Grup içi değerlendirmelerde sağ göz ve sol göz grubunda başlangıç değerlerine göre 3, 5, 7 ve 14. gün değerlerinde meydana gelen azalma istatistik açıdan önemli bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasında 21.gün ($p<0,01$) ve 28. gün ($p<0,001$) değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu (Şekil 4, Tablo 3).

Konjunktival hiperemi değerleri ortalamaları 0. gün sağ göz grubu için $0,81\pm 0,74$ sol göz grubu için $0,83\pm 0,91$ olarak ölçüldü. 3, 5, 7 ve 14. gün değerleri sırası ile sağ göz grubu için ortalama $1,19\pm 0,71$; $1,86\pm 0,63$; $2,25\pm 0,6$; $2,25\pm 0,6$. sol göz grubu için $1,22\pm 0,86$; $1,56\pm 0,87$; $1,86\pm 0,79$; $2,0\pm 0,67$ belirlendi. Grup içi değerlendirmelerde sağ göz ve sol göz grubunda başlangıç değerine göre kuru gözün oluşumuna paralel olarak şekillenen hiperemi, 3, 5, 7 ve 14. gün değerleri arasında istatistik açıdan önemli bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasında 7.gün ($p<0,05$) değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu (Şekil 5, Tablo 3).

Korneal neovaskularizasyon değerleri ortalamaları 0. gün sağ göz ve sol göz grupları için $0,0\pm 0,0$ olarak ölçüldü. 3, 5, 7 ve 14. gün değerleri sırası ile sağ göz grubu için ortalama $0,81\pm 0,74$; $1,17\pm 0,73$; $1,64\pm 0,59$; $1,56\pm 0,69$ sol göz grubu için $0,78\pm 0,79$;

1,06±0,82; 1,25±0,87; 1,31±0,85 olarak saptandı. Grup içi değerlendirmelerde sağ ve sol göz grubunda başlangıç değerine göre neovaskularizasyon şekillenmesi, 3, 5, 7 ve 14. gün değerleri arasında istatistiki açıdan önemli bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasında 7. gün ($p<0,05$) değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu (Şekil 6, Tablo 3).

Konjunktival şemozis değerleri ortalamaları 0. gün sağ göz grubu için 0,81±0,74 sol göz grubu için 0,83±0,91 olarak ölçüldü. 3, 5, 7 ve 14. gün değerleri sırası ile sağ göz grubu için ortalama 1,19±0,71; 1,86±0,63; 2,25±0,6; 2,25±0,6 sol göz grubu için 1,22±0,86; 1,56±0,87; 1,86±0,79; 2,0±0,67 bulundu. Grup içi değerlendirmelerde sağ göz ve sol göz grubunda başlangıç değerine göre şemozis oluşumu, 3, 5, 7 ve 14. gün değerleri arasında istatistiki açıdan önemli bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasında 7. gün ($p<0,05$) değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu (Şekil 7, Tablo 3).

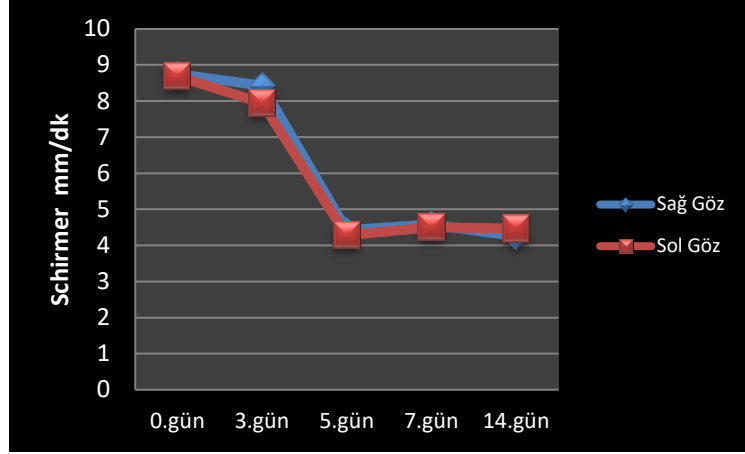
Tablo 3. Benzalkonium Kloride uygulamaları sırasında tavşanlarda gözlenen hiperemi, şemozis, schirmer gözyaşı testi, korneal boyanma, korneal opasite ve neovaskularizasyon değerlerinin istatistik analizi

Gruplar	Ölçüm Zamanı (Gün)					P değeri
	0.	3.	5.	7.	14.	
<u>Sağ Göz</u>						
Hiperemi	0,81±0,74 ^b	1,19±0,71 ^b	1,86±0,63 ^a	2,25±0,6 ^a	2,25±0,6 ^a	***
Şemozis	0,81±0,74 ^b	1,19±0,71 ^b	1,86±0,63 ^a	2,25±0,6 ^a	2,25±0,6 ^a	***
Schirmer (mm/dk)	8,75±1,64 ^a	8,42±2,04 ^a	4,42±1,31 ^b	4,58±1,71 ^b	4,25±1,25 ^b	***
Korneal Boyanma	0,0±0,0 ^d	2,25±0,64 ^c	2,83±0,6 ^b	3,17±0,56 ^{ab}	3,58±0,5 ^a	***
Korneal Opasite	0,0±0,0 ^c	0,81±0,74 ^b	1,17±0,73 ^b	1,86±0,63 ^a	2,22±0,63 ^a	***
Korneal Neovaskularizasyon	0,0±0,0 ^c	0,81±0,74 ^b	1,17±0,73 ^b	1,64±0,59 ^a	1,64±0,59 ^a	***
<u>Sol Göz</u>						
Hiperemi	0,83±0,91 ^c	1,22±0,86 ^{bc}	1,56±0,87 ^{bd}	1,86±0,79 ^{ad†}	2,0±0,67 ^a	***
Şemozis	0,83±0,91 ^c	1,22±0,86 ^{bc}	1,56±0,87 ^{bd}	1,86±0,79 ^{ad†}	2,0±0,67 ^a	***
Schirmer (mm/dk)	8,69±1,65 ^a	7,94±1,72 ^a	4,28±1,48 ^b	4,50±1,73 ^b	4,47±1,4 ^b	***
Korneal Boyanma	0,0±0,0 ^b	1,36±1,09 ^{c†††}	1,89±1 ^{d†††}	2,11±0,91 ^{d†††}	2,64±1,04 ^{a†††}	***
Korneal Opasite	0,0±0,0 ^c	0,83±0,91 ^b	1,11±0,91 ^{bd}	1,39±1,02 ^{ad††}	1,58±1,05 ^{a†††}	***
Korneal Neovaskularizasyon	0,0±0,0 ^c	0,78±0,79 ^b	1,06±0,82 ^{ab}	1,25±0,87 ^{a†}	1,31±0,85 ^a	***

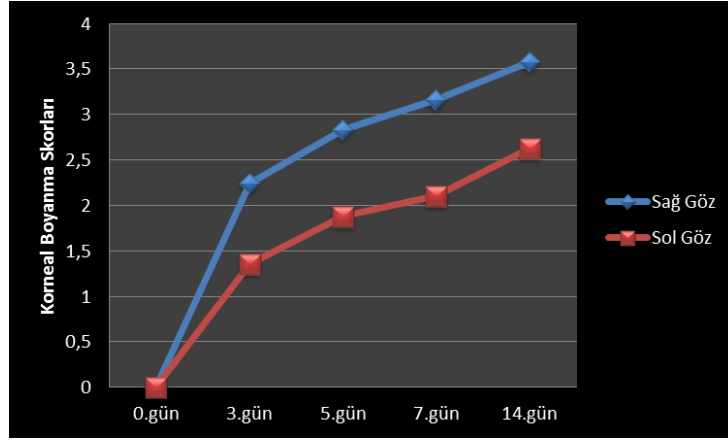
***: p<0,001.

†: p<0,05, ††: p<0,01, †††: p<0,001 Aynı sütunda sağ ve sol ortalamalar arası fark var

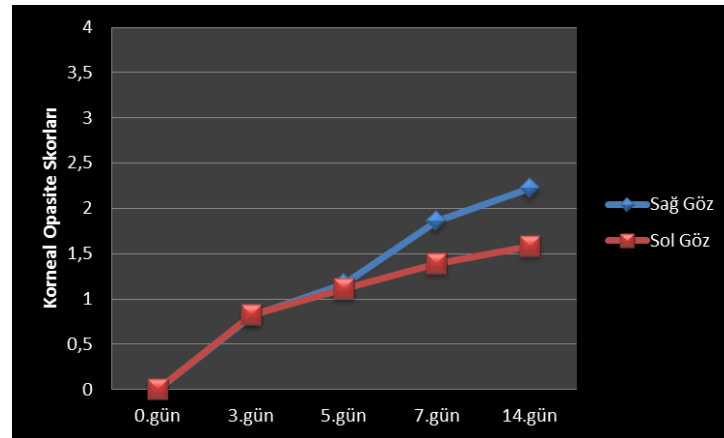
a-d: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arası fark istatistik olarak önemlidir (p<0,05).



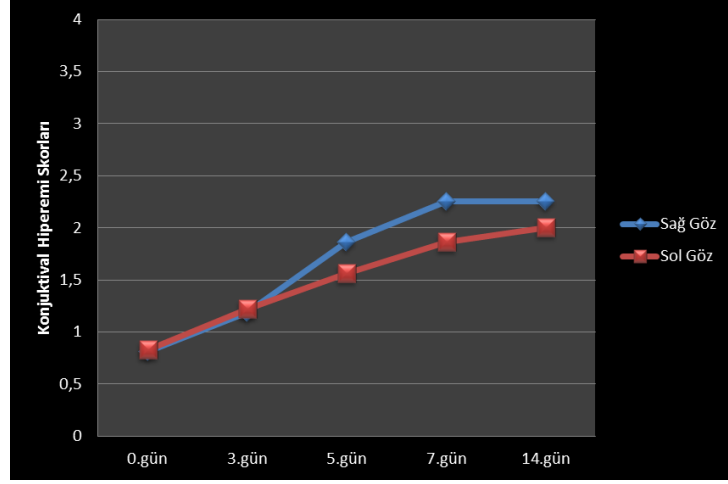
Şekil 2. Benzalkonium Kloride uygulaması sırasında ölçülen SGT değerleri ($p>0,05$)



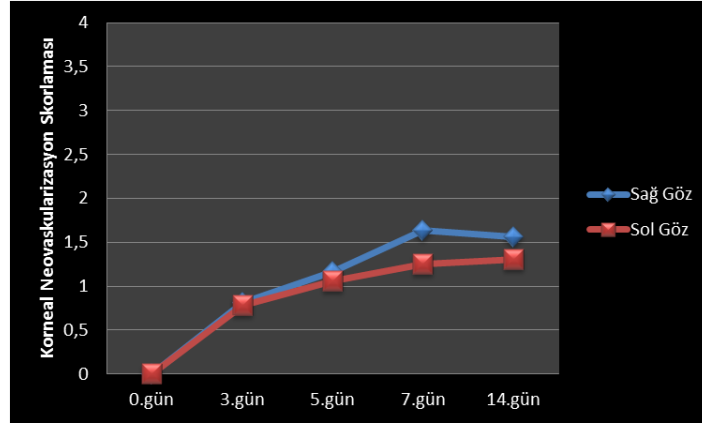
Şekil 3. Benzalkonium Kloride uygulaması sırasında tespit edilen korneal boyanma skorlarının günlere göre ortalama değerleri (3, 5, 7, 14. günler $p<0,001$)



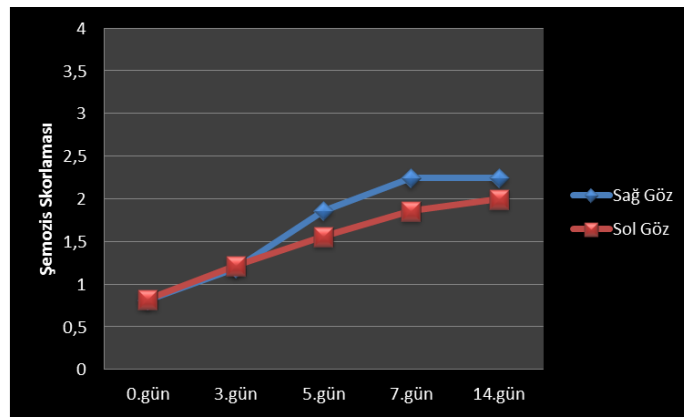
Şekil 4. Benzalkonium Kloride uygulaması sırasında yapılan korneal opasite skorlamasının günlere göre ortalama değerleri (7. gün $p<0,01$, 14. gün $p<0,001$)



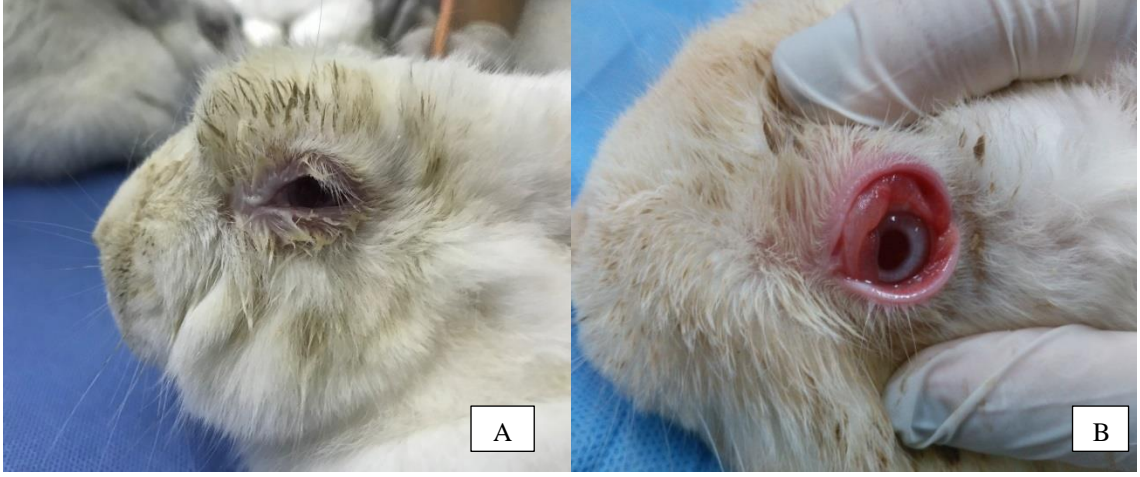
Şekil 5. Benzalkonium Kloride uygulaması sırasında tespit edilen konjunktival hiperemi skorlamasının günlere göre ortalama değerleri (7. gün, $p<0,05$)



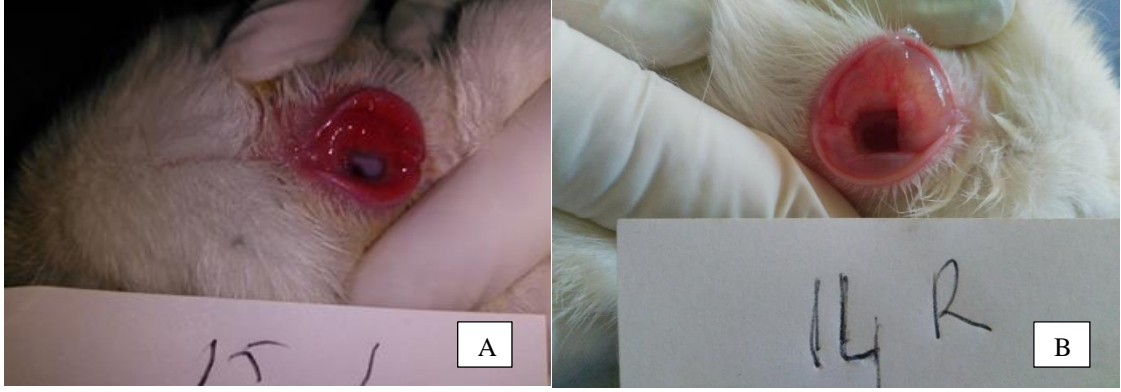
Şekil 6. Benzalkonium Kloride uygulaması sırasında yapılan korneal neovaskularizasyon skorlamasının günlere göre ortalama değerleri (7.gün $p<0,05$)



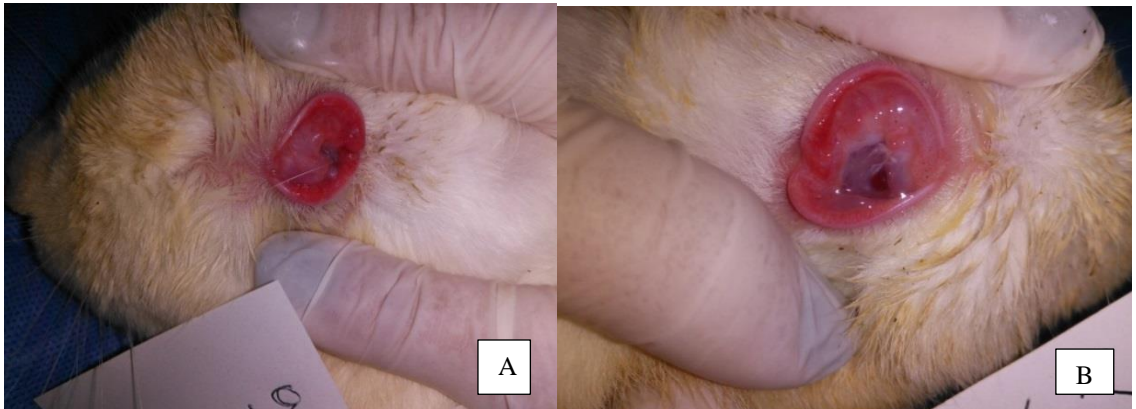
Şekil 7. Benzalkonium Kloride uygulaması sırasında oluşan şemözisin skorlamasının günlere göre ortalama değerleri (7. gün $p<0,05$)



Resim 9. A; Benzalkonium Kloride uygulamasının 1. günü, B; Benzalkonium Kloride uygulamasının 3. günü



Resim 10. A; Benzalkonium Kloride uygulamasının 3. günü, B; Benzalkonium Kloride uygulamasının 5.günü



Resim 11. Benzalkonium Kloride uygulamasının 7. günü, B; Benzalkonium Kloride uygulamasının 14. günü

4.4. Siklosporin A ve Timokinon Kullanımı Sırasında Elde Edilen Bulgular

Tavşanların sağ gözlerine Restasis® %0.05 (Allergan, İstanbul), sol gözüne Timokinon (Nigella Sativa, Tabia) uygulaması yapılmak üzere sağ ve sol olarak, 72 göz değerlendirildi.

4.4.1. Siklosporin A Grubunda Elde Edilen Schirmer I Gözyaşı Testine İlişkin Bulgular

Siklosporin A uygulamasını izleyen 15, 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60 günlerde gözyaşı miktarı belirlendi (Tablo 4). Başlangıç değerleri (15. gün) Siklosporin A grubu için $4,44 \pm 1,50$ mm/dk olarak ölçüldü. 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. gün değerleri sırası ile ortalama Siklosporin A grubunda $5,28 \pm 1,18$; $5,22 \pm 1,22$; $7,58 \pm 1,38$; $6,72 \pm 1,34$; $5,56 \pm 1,25$; $6,69 \pm 1,23$; $7,97 \pm 1,18$; $9,0 \pm 1,21$; $10,14 \pm 1,33$; $11,86 \pm 1,22$ mm/dk bulundu. İstatistik olarak, zamanlar arası yapılan karşılaştırmada günler arasında tüm değerler arasındaki fark anlamlı bulundu. ($p < 0,001$). 15, 18, 21 ve 38. gün değerleri diğer günlere ait ortalama değerlerden önemli derecede düşük bulunurken, 28, 35 ve 42. gün değerleri de 50, 54 ve 60. gün değerlerinden önemli derecede düşük bulundu. 54 ve 60. gün ortalamaları diğer gruplardan önemli düzeyde yüksek değerler olarak saptandı (Şekil 8, Tablo 4).

4.4.2. Timokinon Grubunda Elde Edilen Schirmer I Gözyaşı Testine İlişkin Bulgular

Timokinon uygulamasını izleyen 15, 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60 günlerde gözyaşı miktarı belirlendi (Tablo 4). Başlangıç değerleri 15. gün sol göz için $4,61 \pm 1,4$ mm/dk olarak ölçüldü. 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. gün değerleri sırası ile ortalama $5,19 \pm 1,23$; $5,17 \pm 1,40$; $7,0 \pm 1,62$; $6,28 \pm 1,44$; $5,75 \pm 1,48$; $7,03 \pm 1,20$; $8,28 \pm 1,34$; $9,58 \pm 1,31$; $10,75 \pm 1,18$; $12,03 \pm 1,0$ mm/dk bulundu. İstatistik olarak, zamanlar arası yapılan karşılaştırmada günler arasında tüm değerler arasındaki fark anlamlı bulundu. ($p < 0,001$). 15, 18, 21 ve 38. günlerde ölçülen ortalama değerlerin diğer günlerden anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. 28, 35 ve 42. günlerde ortalama değerler birbirine benzer bulunurken; 60. gün ortalama değeri 15. gün değerine göre istatistik açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı (Şekil 8, Tablo 4).

4.4.3. Gruplararası Schirmer I Gözyaşı Testine İlişkin Bulguların İstatistik Analizi

Siklosporin A ve Timokinon gruplarından elde edilen Schirmer I gözyaşı test sonuçları karşılaştırıldığında 28, 35, 50 ($p<0,05$) ve 54. ($p<0,001$) günler arasındaki farkın anlamlı; diğer günlerde elde edilen değerler arasındaki farkın anlamlı ($p>0,05$) olmadığı tespit edildi (Tablo 4).

4.4.4. Siklosporin A Grubunda Elde Edilen Floresein Boyama Bulgular

Siklosporin A uygulamasını izleyen 15, 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. günlerde floresein boyama yapıldı (Resim 12, 13, 14). Floresein boya tutulumu, korneal neovaskularizasyon, korneal opasite, hiperemi ve şemozis açısından ölçüm, gözlem ve değerlendirmeler yapıldı (Resim 12,13,16, 17; Şekil 9).

Korneal opasite değerleri ortalamaları 15. gün $2,33\pm 0,63$ olarak ölçüldü. 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. gün değerleri sırası ile $2,19\pm 0,71$; $2,14\pm 0,76$; $1,86\pm 0,68$; $1,86\pm 0,72$; $1,39\pm 0,59$; $1,08\pm 0,77$; $0,72\pm 0,74$; $0,72\pm 0,74$; $0,47\pm 0,6$, $0,39\pm 0,59$ bulundu. İstatistiksel olarak, ölçüm yapılan tüm günlerde elde edilen değerler arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$). 15, 18, 21, 28 ve 35. günler arasında kendi içinde fark olmadığı ($p>0,05$); 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. günlerde ölçülen değerler arasındaki fark kendi içlerinde anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$) (Şekil 10,Tablo 4).

Korneal neovaskularizasyon değerleri ortalamaları 15. gün $1,56\pm 0,69$ olarak ölçüldü. $1,06\pm 0,71$; $1,11\pm 0,82$; $1,06\pm 0,71$; $0,94\pm 0,75$; $0,81\pm 0,74$; $0,81\pm 0,66$; $0,53\pm 0,56$; $0,47\pm 0,56$; $0,39\pm 0,54$; $0,28\pm 0,51$ bulundu. İstatistiksel olarak, günler arası değişim 35. günde anlamlı bulundu. 15, 18, 21 ve 28. günler arası değişim arasında fark gözlenmezken ($p>0,05$), 38 ve 42. gün değerleri ile 46. gün değerleri arasında fark anlamlı idi (Şekil 11, Tablo 4).

Konjunktival hiperemi değerleri ortalamaları 15. gün için $2,25\pm 0,6$ olarak ölçüldü. 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. değerleri sırası ile ortalama $1,19\pm 0,71$; $1,83\pm 0,6$; $2,22\pm 0,59$; $0,83\pm 0,73$; $0,81\pm 0,66$; $0,53\pm 0,56$; $0,47\pm 0,56$; $0,36\pm 0,48$; $0,08\pm 0,28$; $0,06\pm 0,23$ bulundu. İstatistiksel olarak, zamanlar arası yapılan karşılaştırmada, değerler arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 12, Tablo 4).

Konjunktival şemozis değerleri ortalamaları 15. gün için $2,25\pm 0,6$ olarak ölçüldü. 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. gün değerleri sırası ile $1,19\pm 0,71$; $1,83\pm 0,6$;

2,22±0,59; 0,83±0,73; 0,81±0,66; 0,53±0,56; 0,47±0,56; 0,22±0,42; 0,11±0,31; 0,0±0,0 bulundu. İstatistiksel olarak, ölçüm zamanlarına göre değişim, 15, 18, 21. günler arası anlamlı bulunmazken, değişim 28. gün başladı. Değerler arasındaki fark tüm günler karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($p<0,001$). 35 ve 38 ile 42 ve 46. günler arasındaki fark kendi içinde anlamlı değildi, 54 ve 60. günler arası fark önemli bulundu ($p<0,001$) (Şekil 13, Tablo 4).

4.4.5. Timokinon Grubunda Elde Edilen Floresein Boyama Bulguları

Timokinon uygulamasını izleyen 15, 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. günlerde floresein boyama yapıldı (Resim 14). Floresein boya tutulumu, korneal neovaskularizasyon, korneal opasite, hiperemi ve şemosis açısından ölçüm, gözlem ve değerlendirmeler yapıldı (Resim 14, 15; Şekil 9).

Korneal opasite değerleri ortalamaları 15. gün için $1,64±1,09$ olarak bulundu. 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60 günlerde sırası ile değerler, $1,58±1,05$; $1,56±1,10$; $1,17±0,94$; $1,08±0,87$; $0,97±0,81$; $0,83±0,73$; $0,61±0,68$; $0,56±0,65$; $0,36±0,54$; $0,33±0,53$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak, 15, 18 ve 21. günler ortalamaları arasında; 28 ve 35.; 38 ve 42.; 46 ve 50.; 54 ve 60. günler arasında kendi içlerinde fark yoktu ($p>0,05$). 1, 4 ve 7. gün değerleri ile 28, 35, 38 ve 42. gün değerleri arasında fark bulundu ($p<0,001$). 60. gün değeri tüm ortalama değerlerden anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,001$) (Şekil 10, Tablo 4).

Korneal neovaskularizasyon değerleri ortalamaları başlangıç değeri olarak, $1,31±0,85$ olarak bulundu. 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. günler için ise sırasıyla, $0,92±0,73$; $1,03±0,94$; $0,94±0,86$; $0,94±0,89$; $0,75±0,77$; $0,72±0,74$; $0,69±0,71$ $0,56±0,6$; $0,39±0,49$; $0,39±0,49$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak, günler arası değişim 35. güne kadar anlamlı bulunmazken ($p>0,05$), ölçüm yapılan diğer günler arasında fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). 38, 42 ve 46. günlerde ortalama değerler birbirine yakın bulunurken, 50, 54 ve 60. günlerdeki düşüş anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 11, Tablo 4).

Konjunktival hiperemi değerleri ortalamaları 15. gün $2,0±0,67$ olarak ölçüldü. 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. değerleri sırası ile ortalama $1,22±0,86$; $1,53±0,84$, $1,81±0,78$; $0,75±0,77$; $0,72±0,74$; $0,69±0,71$; $0,56±0,60$; $0,39±0,49$; $0,22±0,42$; $0,14±0,35$ bulundu. İstatistiksel olarak, ölçüm zamanlarına göre değişimler anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ölçüm zamanlarına göre değişim 4. günden itibaren başlamış olup 15, 18, 35, 54 ve 60. günler arasındaki fark ayrıca kendi aralarında önemli bulundu ($p<0,001$) (Şekil 12, Tablo 4.).

Konjunktival şemozis değerleri ortalamaları 15. gün $2.0\pm 0,67$ olarak ölçüldü. 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60 günler için sırası ile ortalama, $1,22\pm 0,86$ $1,53\pm 0,84$; $1,81\pm 0,78$; $0,75\pm 0,77$; $0,72\pm 0,74$; $0,69\pm 0,71$; $0,56\pm 0,6$; $0,36\pm 0,48$; $0,25\pm 0,43$; $0,0\pm 0,0$ bulundu. İstatistik olarak, ölçüm zamanlarına göre değişim, 15 ve 18. günlerde anlamlı bulunmazken, diğer günler arasında yapılan ölçümler arasında fark önemli bulundu ($p<0,001$) (Şekil 13, Tablo 4).

4.4.6. Gruplararası Floresin Testine İlişkin Bulguların İstatistik Analizi

Siklosporin A ve Timokinon gruplarından elde edilen Floresein Boyama sonuçları karşılaştırıldığında; Korneal Opasite 15, 18, 28, 35 ve 38. günler ($p<0,001$) ve 35. günde ($p<0,01$) elde edilen değerler karşılaştırıldığında oluşan fark anlamlı bulundu. Korneal neovaskularizasyon skorlama ortalamalarında iki grup arasında fark anlamlı bulunmazken ($p>0,05$), Korneal boyanma skorlarında, 15, 18, 21, 28, 35, 38, 50 ve 54. günler arası farklar anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4).

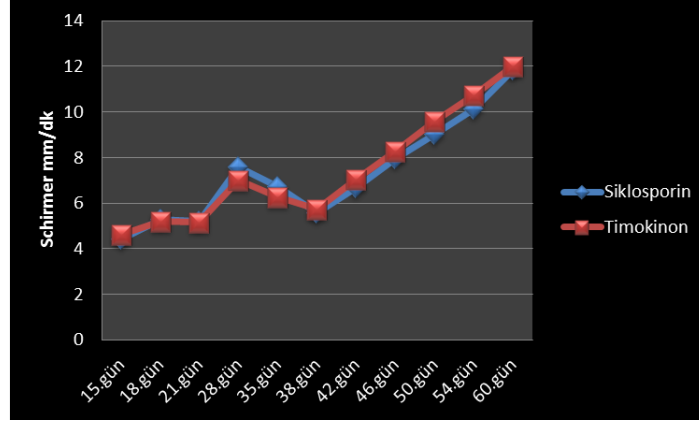
Tablo 4. Deneme gruplarından elde edilen hiperemi, şemozis, schirmer gözyaşı testi, korneal boyanma, korneal opasite ve neovaskularizasyon değerlerinin istatistik analizi

Gruplar	Ölçüm Zamanı (Gün)											P değeri
	15.	18.	21.	28.	35.	38.	42.	46.	50.	54.	60.	
<i>Siklosporine A</i>												
Hiperemi	2,25±0,6 ^a	1,19±0,71 ^b	1,83±0,6 ^a	2,22±0,59 ^a	0,83±0,73 ^{bc}	0,81±0,66 ^{bc}	0,53±0,56 ^{cd}	0,47±0,56 ^{cd}	0,36±0,48 ^{de}	0,08±0,28 ^c	0,06±0,23 ^c	***
Şemozis	2,25±0,6 ^a	1,19±0,71 ^a	1,83±0,6 ^a	2,22±0,59 ^b	0,83±0,73 ^{bc}	0,81±0,66 ^{bc}	0,53±0,56 ^c	0,47±0,56 ^{cd}	0,22±0,42 ^{cd}	0,11±0,31 ^{de}	0,06±0,23 ^c	***
Schirmer	4,44±1,50 ^f	5,28±1,18 ^f	5,22±1,22 ^f	7,58±1,38 ^{de}	6,72±1,34 ^{de}	5,56±1,25 ^f	6,69±1,23 ^e	7,97±1,18 ^{cd}	9,0±1,21 ^{bc}	10,14±1,33 ^{ab}	11,86±1,22 ^a	***
Korneal Boyanma	3,56±0,50 ^a	3,28±0,45 ^{bc}	2,94±0,67 ^{bc}	2,53±0,5 ^{bd}	2,5±0,5 ^{bd}	2,08±0,87 ^d	1,83±0,91 ^d	1,33±0,47 ^c	1,33±0,47 ^c	1,31±0,52 ^c	1,33±0,47 ^c	***
Korneal Opasite	2,33±0,63 ^a	2,19±0,71 ^a	2,14±0,76 ^a	1,86±0,68 ^a	1,86±0,72 ^a	1,39±0,59 ^b	1,08±0,77 ^{bc}	0,72±0,74 ^{cd}	0,72±0,74 ^{cd}	0,47±0,6 ^d	0,39±0,59 ^d	***
Korneal Neovaskularizasyon	1,56±0,69 ^a	1,06±0,71 ^{ab}	1,11±0,82 ^{ab}	1,06±0,71 ^{ab}	0,94±0,75 ^b	0,81±0,74 ^{bc}	0,81±0,66 ^{bc}	0,53±0,56 ^{cd}	0,47±0,56 ^d	0,39±0,54 ^d	0,28±0,51 ^d	***
<i>Timokinon</i>												
Hiperemi	2,±0,67 ^a	1,22±0,86 ^b	1,53±0,84 ^{ab}	1,81±0,78 ^{a††}	0,75±0,77 ^c	0,72±0,74 ^c	0,69±0,71 ^c	0,56±0,60 ^{cd}	0,39±0,49 ^{cd}	0,22±0,42 ^{de}	0,14±0,35 ^e	***
Şemozis	2,0±0,67 ^a	1,22±0,86 ^a	1,53±0,84 ^{af}	1,81±0,78 ^{bf}	0,75±0,77 ^{bc}	0,72±0,74 ^c	0,69±0,71 ^c	0,56±0,6 ^{cd}	0,36±0,48 ^{cd}	0,25±0,43 ^{de}	0,0±0,0 ^e	***
Schirmer	4,61±1,4 ^f	5,19±1,23 ^{ef}	5,17±1,40 ^{ef}	7,0±1,62 ^{d†}	6,28±1,44 ^{de†}	5,75±1,48 ^c	7,03±1,20 ^d	8,28±1,34 ^{cd}	9,58±1,31 ^{bc†}	10,75±1,18 ^{ab††}	12,03±1,0 ^a	***
Korneal Boyanma	2,61±1,05 ^{a†††}	2,42±0,84 ^{ab†††}	2,06±0,82 ^{abc†††}	1,81±0,71 ^{bc†††}	1,50±0,77 ^{cd†††}	1,50±0,77 ^{cd†††}	1,50±0,77 ^{cd}	1,22±0,72 ^d	1,17±0,69 ^{d†††}	0,72±0,56 ^{c†††}	0,67±0,47 ^c	***
Korneal Opasite	1,64±1,09 ^{a†††}	1,58±1,05 ^{a†††}	1,56±1,10 ^{a††}	1,17±0,94 ^{b†††}	1,08±0,87 ^{b†††}	0,97±0,81 ^{bc†††}	0,83±0,73 ^{bc}	0,61±0,68 ^{cd}	0,56±0,65 ^{cd}	0,36±0,54 ^d	0,33±0,53 ^d	***
Korneal Neovaskularizasyon	1,31±0,85 ^a	0,92±0,73 ^{ab}	1,03±0,94 ^{ab}	0,94±0,86 ^{ab}	0,94±0,89 ^{ab}	0,75±0,77 ^{bc}	0,72±0,74 ^{bcd}	0,69±0,71 ^{bcd}	0,56±0,6 ^{cd}	0,39±0,49 ^d	0,39±0,49 ^d	***

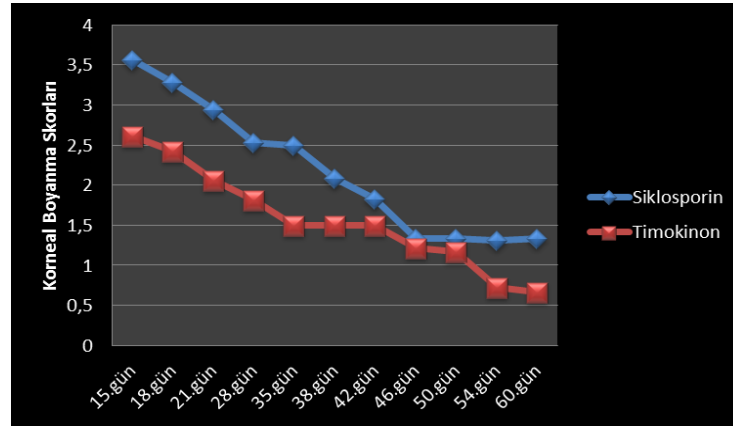
***: p<0,001.

a-f: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arası fark istatistiki olarak önemlidir (p<0,05).

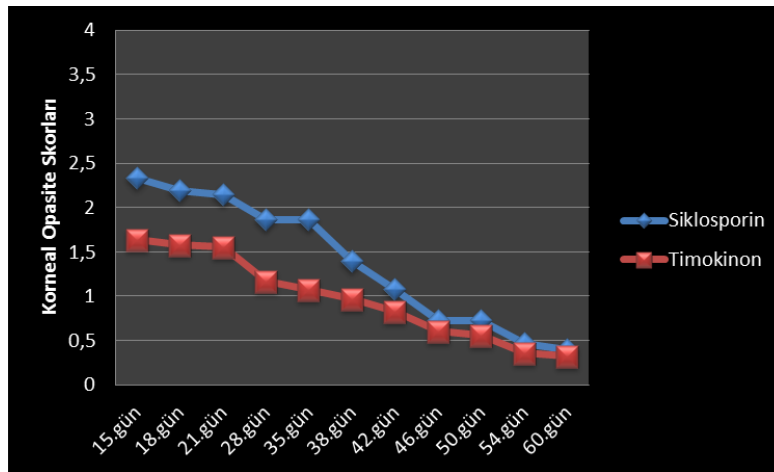
†: p<0,05, ††: p<0,01, †††: p<0,001 Aynı sütunda Siklosporin A ve Timokinon grupları arasındaki farklar



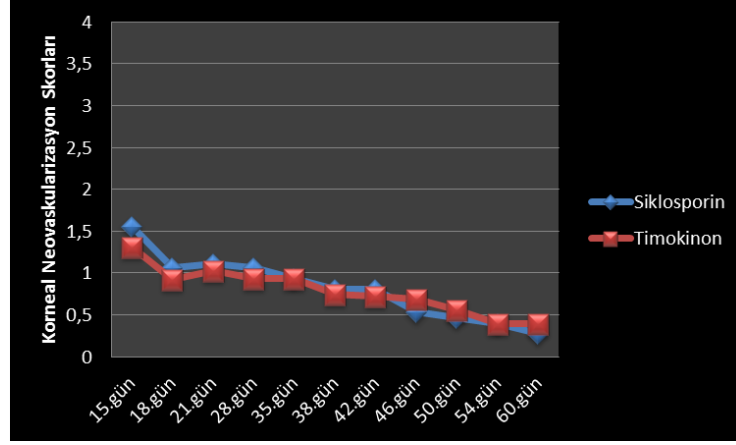
Şekil 8. Siklosporin A ve Timokinon kullanımı sırasında elde edilen SGT değerlerinin günlere göre değerlendirilmesi ($p<0,001$)



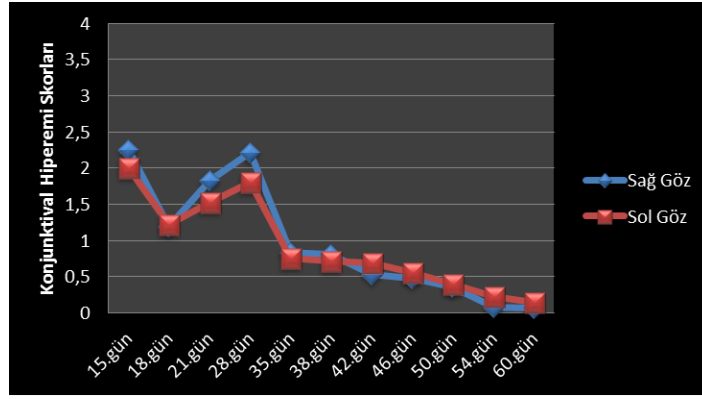
Şekil 9. Siklosporin A ve Timokinon kullanımı sırasında elde edilen korneal boyanma skorlarının günlere göre değerlendirilmesi ($p<0,001$)



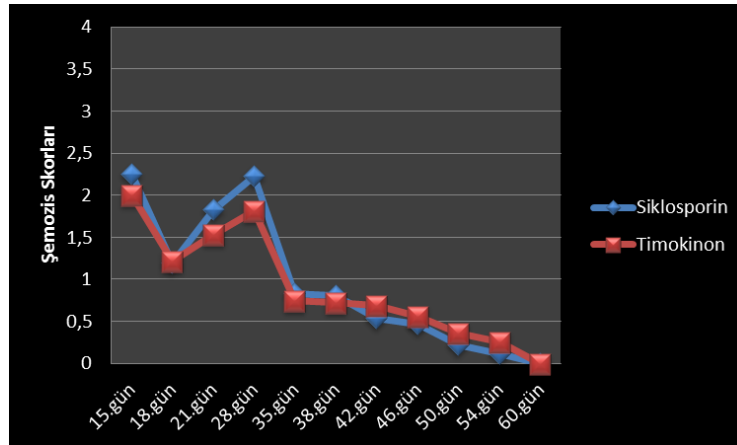
Şekil 10. Siklosporin A ve Timokinon kullanımı sırasında tespit edilen korneal opasite skorlarının günlere göre değerlendirilmesi ($p<0,001$)



Şekil 11. Siklosporin A ve Timokinon kullanımı sırasında tespit edilen korneal neovaskularizasyon skorlarının günlere göre değerlendirilmesi ($p<0,001$)



Şekil 12. Siklosporin A ve Timokinon kullanımı sırasında tespit edilen konjunktival hiperemi skorlarının günlere göre değerlendirilmesi ($p<0,001$)



Şekil 13. Siklosporin A ve Timokinon sırasında tespit edilen şemosis skorlarının günlere göre değerlendirilmesi ($p<0,001$)



Resim 12. 7 nolu olgunun CsA uygulamasının Floresein boyama sonrası kobalt mavisi altında muayenesi (15.gün)



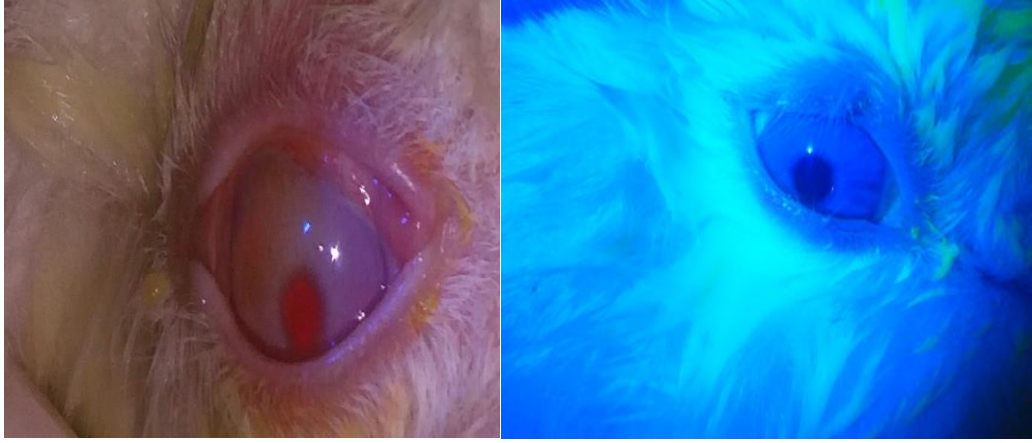
Resim 13. 9 nolu olgunun CsA uygulamasının floresein boyama sonrası kobalt mavisi altında muayenesi (15.gün)



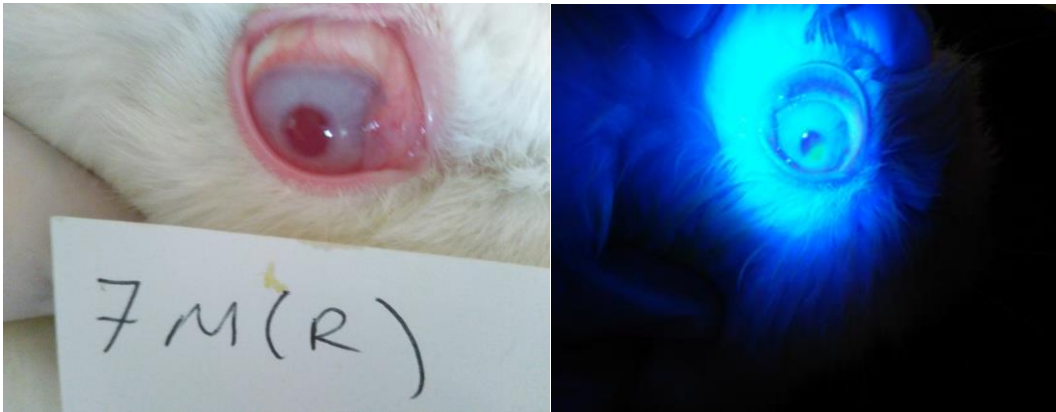
Resim 14. 14 nolu olgunun TQ uygulamasının floresein boyama sonrası kobalt mavisi altında muayenesi (15. gün)



Resim 15. 24 nolu olgunun TQ uygulamasının floresein boyama sonrası kobalt mavisi altında muayenesi (28. gün)



Resim 16. 17 nolu olgunun CsA uygulamasının floresein boyama sonrası kobalt mavisi altında muayenesi (36.gün)



Resim 17. 7 nolu olgunun CsA uygulamasının floresein boyama sonrası kobalt mavisi altında muayenesi (45. gün)

5. TARTIŞMA

KKS (Kerato Konkunktivitis Sikka), milyonlarca insan yanı sıra hayvanlarda da görülme sıklığı son yıllarda giderek artan ve hastaların görüş sağlığını etkileyen kronik bir göz hastalığıdır (Foulks, 2008; İzci, 1995; Nelson ve ark, 2000; Perry ve Donenfeld, 2004). Hastalığın sağaltımında öncelikle antienflamatuvar ajanlar tercih edilmekte; epitelyal apoptozisi ve aktive olmuş T hücrelerinden sitokin salınımını inhibe edici etkisi nedeni ile de Siklosporin A etkin ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hastalığın multifaktöryel kökenli olması alternatif sağaltım yöntemleri üzerinde yapılan çalışmaların sayısını her geçen gün artırmaktadır (Demiryay, 2008; Xiong ve ark, 2008).

Sunulan çalışmada, antibakteriyel (Aboul Ela, 2002; Aljabre ve ark, 2005; Bourgo ve ark, 2010; Halawani, 2009) analjezik, antienflamatuvar (Abdel Fattah, 2000; Chechl ve ark, 2009; Mansour ve Tornhambre, 2004), antioksidan (Badary ve ark, 2003; Bourgo ve ark, 2010; Hamdy ve Taha, 2009) ve immunomodülatör (El Mahmody ve ark, 2002; Salem, 2005) özellikleri nedeni ile alternatif olarak birçok hastalığın sağaltımında kullanılan Timokinon'un KKS'nin sağaltımındaki etkinliği Siklosporin A (% 0,05) ile karşılaştırılarak araştırıldı.

Hayvan modelleri üzerinde hastalığın patogenezisine yönelik yapılan çalışmalarda, gözyaşı üretimi mekanik, hormonal veya sinirsel yolla azaltılmakta ya da evaporasyona neden olan faktörler kullanılmaktadır (Burgalassi ve ark, 1999; Dursun ve ark, 2002; Fujihara ve ark, 1995). Deneysel modelde kuru göz oluşturmak amacı ile farklı hayvan türleri kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde tavşan (Susi ve ark, 1999), fare (Barabino ve ark, 2004) ve rat (Dursun ve ark, 2002) öncelikle tercih edilmektedir. Tavşan göz anatomisi nedeni ile göze ilişkin hastalıkların araştırılmasında tercih edilen ve kullanılan en uygun türdür (Azzarolo ve ark, 2004; Gwon, 2008; Rehorek ve ark, 2011).

Çalışmada hayvan modeli olarak Yeni Zellanda ırkı tavşan tercih edildi, literatür verilere paralel olarak (Li ve ark, 2012, Xiong ve ark, 2008), deneme süresince tavşanların ortam ısısı 23 ± 2 °C; bağıl nemi % 60 ± 10 ve 12 saat aydınlatma (08.00 - 20.00) olacak şekilde barınma koşulları sağlandı.

Oftalmik prezervatifler, antimikrobiyal etkinliğe yardımcı olmaları açısından birçok göz ilacının bileşiminde bulunmaktadır. Uzun süreli kullanımlarında sitotoksik etkilerinin olmasının yanı sıra genellikle glokom ve oküler yüzey hastalıklarında tercih edilmektedirler. Benzalkonium kloride (BAK) de bu ürünler arasında yer alır ve genellikle % 0,1 lik olarak tekrarlanan dozlar halinde topikal uygulanır. BAK, dörtlü amonyum bileşimidir ve gözyaşı filmini hızlı bir şekilde kurutmaktadır. Böylece gözyaşı filmi dengesizliğine, goblet hücrelerinin kaybına, konjunktival skuamöz metaplazi ve apoptozise yol açarak; kornea epitel bariyerini bozduğu ve daha derin oküler dokularda hasara yol açtığı bildirilmektedir. Bu özelliğiyle paralel olarak BAK kullanıldığı çalışmalarda hızlı bir şekilde kuru göz oluşturmaktadır (Li ve ark, 2012; Xiong ve ark, 2008). Noecker (2001), Tripathi ve Tripathi (1989), Berdy ve Hedquist (2000), BAK içeren oftalmik preparatların da KKS ya neden olabileceğini, var olan hastalık tablosunu daha da şiddetlendireceğini ifade etmektedirler.

Literatür verilere paralel olarak, 14 gün boyunca tavşanlara günde iki kez sabah 09.00 akşam 16.00 da % 0.1 BAK (Sigma, St Louis) 5µl topikal olarak uygulandı, tavşan modelinde KKS oluşturuldu. Bu süreçte KKS oluşumu klinik bulgular, Schirmer gözyaşı testi ve floresein boya yöntemleri ile izlendi. BAK'ın gözyaşı filmini kurutucu, oküler yüzey, kornea ve konjunktivada meydana getirdiği hasar ve yangıya ilişkin bulgular (Arıcı ve ark, 2000; Baudoin, 1996), çalışmada da gözlemlendi ve kaydedildi. Oküler yüzey ve korneada meydana gelen hasar floresein boyama ile tespit edildi, konjunktivada şekillenen yangı belirtileri hiperemi ve şemozisin günler içinde gösterdiği değişim kaydedildi. Xiong ve ark (2008), farklı BAK konsantrasyonlarını Yeni Zellanda tavşanlarda kuru göz modeli oluşturmak amacı ile kullandıklarını düşük konsantrasyonda BAK uygulamasının 2 haftadan daha fazla sürede gözyaşı üretimini azalttığını belirtmektedirler. Optimal prosedürün % 0,1'lik BAK ile 2 haftada sağlandığı görüşünü paylaşmaktadırlar. Bu yönüyle çalışma da KKS oluşturmak için süre 14 gün olarak planlandı. Tavşanların gözlerine planlanan süre içerisinde günlük damlatılan BAK'ın gözyaşı üretimine olan etkisi 0, 3, 5, 7 ve 14. günlerde SGT-I ölçümleri ile takip edildi. Lin ve ark (2011), fareler üzerinde yürüttükleri çalışmada 7 gün süre ile BAK (% 0,2) uygulamasının KKS oluşumu için uygun olduğunu ileri sürmekte, gözyaşı üretim miktarlarında meydana gelen azalmanın 4. ve 7. günler arasında istatistik açıdan önemli ($p<0,001$) bulunduğunu bildirmektedirler. 14. gün sonunda elde edilen değerler (sağ göz $4,25\pm1,25$; sol göz $4,47\pm1,4$ mm/dk) başlangıç değerleri (sağ göz $8,75\pm1,64$, sol göz $8,69\pm1,65$ mm/dk) ile kıyaslandığında istatistik açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$). Elde edilen sonuç Lin ve ark (2011)'nin bildirimleri ile uyumlu idi.

KKS'de klinik bulguların başlangıç döneminde; gözlerde kuruluk, kaşıntı, ağrı, fotofobi, görmeye bulanıklık, kızarıklık, mukoz akıntı ile bazı hastalarda aşırı gözyaşı akıntısı olduğu belirtilmektedir (Akın ve Samsar, 2005; Kulualp ve Kılıç, 2012). Sıcak ve kurak ortamlarda gözyaşı evaporasyonunun artması nedeni ile klinik belirtilerin daha sık ortaya çıktığı ifade edilmektedir (Akın ve Samsar, 2005).

Çalışma ortamı koşullarının, objektif değerlendirme açısından 24 saatlik zaman diliminde 23 ± 2 °C oda ısı ve % 60 ± 10 bağıl nem olması sağlandı. Kontrollü bir çalışma olması ve sürecin sağlıklı işlemesi açısından optimum ortam koşullarının sağlanmasına dikkat edildi. Tüm olgularda kuru göz oluşturma sürecinde inspeksiyon, schirmer gözyaşı testi ve floresein boya test sonuçları ve oftalmolojik muayene bulguları kaydedildi. Bilateral konjunktival hiperemi, ağrı ve kaşıntı hissine bağlı olduğu düşünülen ayaklarla gözü kaşıma isteği ve başı kafese sürme hareketi görüldü. Bazı tavşanlarda seröz gözyaşı akıntısının zamanla mukoid karakter kazandığı gözlemlendi. Mukoid akıntının boyama esnasında temizlenmesi zorluk çıkardı.

KKS'nin tanısında gözyaşı salgısının miktarını belirlemek amacı ile Schirmer gözyaşı testi ve fenol kırmızısı gözyaşı testi (Habin,1993; Werner ve ark, 2008); preorneal gözyaşı filminin stabilitesini belirlemek için kırılma zamanı testi ve preorneal gözyaşı filminin bütünlüğünün kontrolü için Rose Bengal, Lissamin yeşili ve Floresein gibi boyama yöntemlerinden yararlandığı belirtilmektedir (Pflugfelder ve ark, 2000;Vashisht ve Singh 2011). Schirmer gözyaşı testinin oftalmik muayenenin önemli bir bileşeni olduğu, özellikle korneal kondisyonun değerlendirilmesinde erken tanı ve sağaltım açısından rutin olarak uygulanması gerektiği ifade edilmektedir (Koç ve ark, 1995; Li ve ark, 2012; Xiong ve ark, 2008). Bu testin gözyaşı filminin aköz katmanının miktar olarak değerlendirilmesinde kullanıldığı, test değerleri normalin altında ise KKS gibi oküler yüzey hastalığının düşünülmesi gerektiğine dikkat çekilmektedir (Akın ve Samsar, 2005; Oturak, 2010; Rosolen ve ark, 2009).

Literatür veriler (Li ve ark, 2012; Xiong ve ark, 2008) doğrultusunda BAK uygulaması ile keratokonjunktivitis şekillendirmeye çalışılan 14 gün boyunca 0, 3, 5, 7 ve 14. günlerde watmann test stripleri kullanılarak gözyaşı sekresyon ölçümleri yapıldı. Barabino ve ark (2004) tarafından da ifade edildiği gibi tavşanların göz küresinin büyük olması testin uygulanmasının kolay ve pratik olmasını sağladı. Başlangıç değerlerine göre gözyaşı miktarında meydana gelen azalmalar sağ ve sol gözler için ayrı ayrı

değerlendirildiğinde her iki gözde de 5, 7 ve 14. gün değerlerinde meydana gelen azalma istatistiki açıdan önemli bulundu ($p<0,001$). Sağ ve sol gözler karşılıklı kıyaslandığında beklenildiği gibi istatistik olarak günler arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p<0,05$). Böylece literatür verilere paralel olarak 14. gün sonunda KKS şekillendiği kanısına varılarak gruplar oluşturuldu ve sağıltım aşamasına geçildi. Xiong ve ark (2008), tavşanlar üzerinde yürüttükleri çalışmada SGT değerlerinde başlangıç değerlerine göre 5. gün ($p<0,05$) 7 ve 14. günlerde ise ($p<0,01$) düzeyinde anlamlı bir düşüş saptadıklarını bildirmektedirler. Çalışmada 0. ve 3. gün değerleri arasında farklılık önemli değilken sonraki günler başlangıç değerlerine göre anlamlı düşüş gösterdi ($p<0,001$). Ayrıca 5 ve 14. gün değerleri de kendi içinde korelasyon gösterdi. Elde edilen bulgular Xiong ve ark (2008) ve Li ve ark (2012) tarafından bildirilen sonuçlara paralel oldu.

Anatomik olarak oküler yüzeyde keratinize olmayan çok katlı epitel, ayrıca konjunktivada gözyaşı film tabakasının viskozite ve direncini artıran, müsin salgılayan goblet hücreleri bulunmaktadır. KKS oluşumunda konjunktiva epitelinden proapoptotik faktör salınımı artmakta kornea ve konjunktiva epitelinde apoptozis gelişmektedir (Gümüş ve Cavanagh, 2009; İzci ve ark, 2002). Korneada erozyon ya da ülser olduğu düşünülen durumlarda tanıyı desteklemek amacıyla floresein boyama yapılması ve iyi bir değerlendirme için oftalmoskopun mavi filtresi altında incelenmesi gerektiği bildirilmektedir (Werner ve ark, 2008). Floresein boyama ile konjunktiva ve korneadaki hasar belirlenirken minimum düzeyde gözde irritasyon da geliştiği ifade edilmektedir (Bron, 2001).

Çalışmada KKS oluşum sürecinde korneada meydana gelen hasar düzeyini belirlemek amacı ile 0, 3, 5, 7 ve 14. günlerde floresein boyama yapıldı, Slit lamp biyomikroskopun kobalt mavi filtresi altında incelemeler yapıldı. Her iki gözde de istatistik olarak başlangıç değerleri ile kıyaslandığında 0, 3, 5, 7 ve 14. günlerde meydana gelen artış ($p<0,001$) önemli bulundu. Elde edilen bulgular Demiryay (2008), Perry (2004), Bron (2001) ve Werner ve ark (2008)'nin bildirimleri ile paralel bulundu. Bu arada 7. ve 14. günlerde sağ ve sol gözler arasında opasite artışı açısından saptanan farklılığın uygulama kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Konjunktiva epitelindeki inflamatuvar sitokinlerin artışı ile oküler irritasyon belirtileri ve korneal floresein boyanma derecesi arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle KKS de gerek tanı gerekse sağıltım sürecinde kullanılan ilaçların etkinliğini

değerlendirmede korneal floresein boyanma derecesi önemli bir parametre olarak gösterilmektedir (Barabino ve ark, 2004; Demiryay, 2008; Perry ve ark, 2004). Sunulan çalışmada, bu amaçla oftalmolojik muayeneler için ticari olarak satılan 1 µl % 0,1 Liquid sodyum floresein kullanıldı, kornea epitelinde boya tutan hasarlı bölge olup olmadığı Slit-Lamp biyomikroskop ile değerlendirildi ve görüntüler kaydedildi. Elde edilen görüntüler üzerinden korneal opasite, korneal neovaskularizasyon ve korneal boya tutulum derecelendirmesi yapıldı. Deneme öncesi klinik muayene sonucu sağlıklı olduğu kanısına varılan sağ ve sol gözlerde korneal boya tutulumu, korneal opasite ve neovaskularizasyon ortalamaları $0,0 \pm 0,0$ olarak kaydedildi. Korneal boya tutulumu 14. ünde sağ gözde $3,58 \pm 0,5$ sol gözde ise $2,64 \pm 1,04$ lük değeri ile başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). Xiong ve ark (2008), bir göze BAK uygulanan diğer gözün kontrol grubu olarak kabul edildiği çalışmada BAK grubunda korneal boyanma skorlarının günler içinde artış gösterdiğini ve 14. günde ortalama skorun 3-4 arasında olduğunu; Lin ve ark (2011) da araştırmalarında 7. gün değerlerinin 6 olduğunu belirtmektedirler. Her iki çalışmadan elde edilen bulgulara paralel artış saptandı. BAK uygulamasının gözyaşı filmini bozarak oküler yüzeyde hasar oluşturduğu görüldü. Ancak elde edilen ortalama değerler Lin ve ark (2011)'nin bildirimlerinin altında gerçekleşti. Lin ve ark (2011), kuru göz oluşturma sürecinde gelişen yangısal reaksiyonları hücresele düzeyde ortaya koymak amacı ile histolojik incelemelere de çalışmalarında yer vermişlerdir. Sunulan çalışmada, konjunktival hiperemi ve şemozis yangısal parametreler olarak değerlendirildi. Başlangıç değerleri dikkate alındığında istatistiksel olarak, Siklosporin ve Timokinon gruplarında hiperemi ve şemozis skorları günler içinde anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Bu KKS oluşum süreci içerisinde beklenen bir durum olmakla birlikte iki grup arasında 7. gün değerleri arasında saptanan fark ($p < 0,05$), sonucu etkilememekle birlikte dikkati çekti.

Schirmer gözyaşı testinin kornea kondisyonu ve göz yaşı üretiminin kantitatif değerlendirilmesinde gerek erken tanı gerekse etkin sağıltım planlaması açısından rutin olarak uygulanması gerektiği bildirilmektedir. Testin göze herhangi bir sıvı uygulanmadan veya göz manipüle edilmeden diğer test ve işlemlerden önce uygulanması önerilmektedir (Koç ve ark, 1995, Rosolen ve ark, 2009, Williams, 2007). Çalışma kapsamında gerek BAK uygulamasını izleyen süreçte gerekse hastalığın izlendiği süreçte testin her uygulama gününde aynı saatlerde yapılmasına dikkat edildi. Beech ve ark (2003) ve Trbolova ve Ghaffari (2012) tavşanlara ait ortalama SGT-I değerini $5,30 \pm 2,9$ olarak rapor etmektedirler.

Harcourt-Brown (2002), sağlıklı tavşanlarda SGT değerlerinin 0-11,22 mm/dk aralığında değiştiğini, Abrams ve ark (1990), düşük değerlerin şüpheli olarak değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmektedirler.

Sunulan çalışmada adaptasyon süreci öncesi alınan değerler çok değişken oldu. Bunlar 1-14 mm/dk arasında değişti. Ancak deneme açısından optimal ortam koşulları sağlandığında 0. gün değerleri sağ göz (Siklosporin grubu) için $8,75 \pm 1,64$ mm/dk, sol göz (Timokinon grubu) için $8,69 \pm 1,65$ mm/dk olarak birbirine çok yakın ölçüldü. Bu değer Beech ve ark (2003), Trbolova ve Ghaffari (2012) tarafından bildirilen değerlerin biraz üzerinde oldu. Gözyaşı üretimi fizik, mekanik kimyasal faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu bağlamda Harcourt-Brown (2002) tarafından rapor edilen değerler aralığının geniş olması çevresel etkenlerin gözyaşı üretimi üzerine olan etkileri ile açıklanabilir. Nitekim Susi ve ark (1999) tavşanlar üzerinde kuru göz modeli oluşturdukları çalışmalarında sıcaklık, nem ve rüzgar hızının kontrollü olması gerektiğine vurgu yapmaktadırlar.

KKS sağaltımında yaklaşım çelişkilidir. Geleneksel yaklaşım, nedeni düzeltmeksizin, replasman ile oküler yüzeyi kayganlaştırmak veya hastanın mevcut gözyaşını muhafaza etmeyi içermektedir (Bron, 2001; Calonge, 2001). Diğeri direkt olarak oküler yüzeyde yangıya neden olan faktörlerin ortadan kaldırılması gerektiği şeklinde ifade edilmektedir (Tatlıpınar ve ark, 2005). KKS, patogenezinde yangının yoğun olarak yer aldığı ve gözyaşında proinflamatuvar sitokinlerin arttığı bir disfonksiyonel gözyaşı sendromu olarak kabul edilmektedir. Sağaltım amacı ile yangıyı baskılayan topikal %0.05'lik siklosporin A yanında gözyaşı eksikliğini yerine koymayı ya da gözyaşı kaybını engellemeyi amaçlayan suni gözyaşı preparatları, lubrikanlar, punktum tıkaçları ve ayrıca kuru göz sebeplerine yönelik olarak cerrahinin de içinde bulunduğu çok sayıda seçenek olmakla beraber kesin bir tedavisi bulunmamaktadır (Barber ve ark, 2005; Kaswan ve ark, 1989, Lekhanont ve ark, 2007; Moon ve ark, 2007; Sall ve ark, 2000; Small ve ark, 2002; Stevenson ve ark, 2012). Klinik ve deneysel çalışmalar içerisinde topikal % 0.05'lik siklosporin A ile suni gözyaşı preparatlarının ve viskoelastik maddelerin karşılaştırılması yer almaktadır (Lekhanont ve ark, 2007; Moon ve ark, 2007; Sall ve ark, 2000). Topikal %0.05'lik siklosporin A hastalar tarafından kolay tolere edilen, belirgin yan etkileri olmayan, tedavi uyumunun son derece iyi olduğu kuru göz tedavi seçenekleri arasında kabul edilmektedir. Topikal siklosporin A kuru göz tedavisinde klinik bulgular ve semptomların giderilmesi açısından etkinliği, sistemik dolaşıma geçmemesi ve yan etki profilinin son

derece az olması nedeniyle de güvenilirliği kanıtlanmış bir preparat olarak bilinmektedir. Epitelial apoptozisi ve aktive olmuş T hücrelerinden sitokin salınımını inhibe edici etkisi nedeni ile de Siklosporin A etkin ve yaygın olarak kullanılmaktadır (Gayton, 2009; Gümüş ve Cavanagh, 2009). Bununla birlikte, hastalığın multifaktöryel kökenli olması alternatif sağaltım yöntemleri üzerinde yapılan çalışmaların sayısını her geçen gün artırmaktadır (Demiryay, 2008; Kaswan,1988; İzci, 1995).

Sunulan çalışmada, antibakteriyel (Aboul Ela, 2002; Aljabre ve ark., 2005; Bourgou ve ark, 2010; Halawani, 2009) analjezik, antiinflamatuvar (Abdel Fattah, 2000; Chechl ve ark., 2009; Mansour ve Tornhambre, 2004), antioksidan (Badary ve ark, 2003; Bourgou ve ark, 2010; Hamdy ve Taha, 2009) ve immunomodülatör (El Mahmody ve ark, 2002; Salem, 2005) özellikleri nedeni ile alternatif olarak birçok hastalığın sağaltımında kullanılan Timokinon'un, KKS'nin sağaltımındaki etkinliği Siklosporin A (%0,05) ile karşılaştırılarak araştırılması amaçlandı.

TQ yaklaşık 2000 yıldır Akdeniz ve Uzak doğu tıbbında folklorik olarak kullanılan bir bitkisel ilaçtır. PubMed'de yapılan taramalarda son 5 yıl içerisinde 400'ün üzerinde yayın yer almaktadır (Yao ve ark, 2016). Yapılan literatür taramalarında TQ'un göz hastalıklarındaki etkinliği üzerine sınırlı sayıda çalışma elde edilebilmiştir. Bu nedenle TQ'un etkinliğinin genel çalışmalarla tartışılması yoluna gidilmiştir. Yao ve ark (2016), Zaheer ve ark (2012), deneysel olarak tavşanlarda kornea alkali yanık yaralanması sonrası gelişen korneal neovaskülarizasyonun korneal dokularda ortaya çıkan Vasküler Endotelial Growth Faktör ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, TQ'nun korneal neovaskülarizasyonu etkili bir şekilde inhibe ettiğini rapor etmektedirler. Bu etkinliğin triamsinolon'a eşdeğer düzeyde olduğuna dikkat çekmektedirler. Bununla birlikte, bu etkinin altında yatan mekanizmanın belirsizliğine ve TQ' nun klinik uygulamasından önce daha ayrıntılı çalışmalar gerektiğine vurgu yapmaktadırlar. Demirel (2015) akut otitis media oluşturulan ratlarda deksametazon ile timokinon'un antiinflamatuvar etkilerini karşılaştırdığı deneysel çalışmada Siprofloksasin ve % 0,4'lük Timokinon gruplarında epitel ve stroma kalınlığı, stromal ödem ve inflamatuvar hücre oranlarının kontrol (serum fizyolojik) grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu rapor etmektedir. Demir (2012), çörek otu yağı, timokinon (TQ), propolis ve kafeik asit fenetil esterinin, sıçanlarda radyasyonun lens dokusunda meydana getirdiği hasara karşı koruyucu etkilerini alınan doku örneklerinde oksidan/antioksidan parametreler aracılığı ile değerlendirmiştir. Radyasyon sonrası TQ,

kafeik asit fenetil esteri, propolis ve çörek otu yağı verilen gruplarda sırasıyla katarakt oluşma oranının %50, %40, %30, %20'ye düştüğünü ve 1 ve 2. derece ile sınırlı kaldığını ifade etmiştir. Kataraktın tek tedavi yönteminin cerrahi olduğunu bildirmekle birlikte, iyonize radyasyona bağlı olarak gelişen kataraktı önleyici ya da geciktirici ajan olarak çörek otu yağının antioksidan etkisinin varlığına dikkat çekmiştir. Yardımcı (2015), timokinon, silimarin ve curcuminin, torakoabdominal aorta cerrahisiyle ilişkili iskemi reperfüzyon hasarına karşı antioksidant etkilerini belirlemek amacı ile sıçanlarda deneysel olarak yürüttüğü çalışmada, Timokinon etkisinde oksidatif stres indeksinin azaldığını ve terapötik etkisinin olduğunu bildirmektedir. Salem ve ark (2016), albino erkek sıçanlarda formaldehit ile indüklenen kornea yaralanması üzerine Nigella sativa yağının rolü değerlendirdikleri çalışmada limbal kök hücrelerin mobilizasyonunun uyarıldığını böylece timokinonun kornea üzerinde formaldehitin oluşturduğu toksik değişiklikleri iyileştirebileceği sonucuna vardıklarını rapor etmişlerdir. Çalışmada, 14. gün sonunda klinik ve oftalmik testler sonucu KKS'nin oluştuğu belirlendi ve tedavi sürecine geçildi. Barnet ve Crispin (1993), Wiederholt ve ark (1986), lakrimasyonda iyileşmenin görülmesi için 2-3 haftaya ihtiyaç olduğunu, Kaswan ve ark (1989), Kaswan ve Salisbury (1990), bunun nedeni olarak dejenere lakrimal dokudaki hücre ve sekresyon granüllerinin rejenere olabileceği sürenin bu olduğuna dikkat çekmektedirler. Uzun süreli etkili sonuçlar alınabilmesi için de en az 3 hafta süreyle günde iki kez birer damla olarak kullanılması gerektiğini ancak sağaltıma yanıtın bu şekilde alınabileceğini bildirmektedirler.

Çalışmada, 45 gün boyunca sabah 09.00 ve akşam 16.00 da topikal olarak Siklosporin A ve Timokinon uygulandı. Çalışmada ilaç uygulaması sırasında korneal neovaskularizasyon, hiperemi, şemozis, korneal opasite, korneal boyanma ve Schirmer gözyaşı test sonuçları 15, 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. günlerde değerlendirildi. Siklosporin grubunda $4,44 \pm 1,50$ olan Schirmer test değeri, Timokinon grubunda tedavi öncesi $4,61 \pm 1,4$ olarak birbirine benzer bulundu ve çıkış değeri olarak kabul edildi. Siklosporinin etkinliğinin görülebilmesi için gerekli olduğu düşünülen 3 hafta sonunda 35. günde yapılan ölçümlerde bu değerler sırası ile $6,72 \pm 1,34$ ve $6,28 \pm 1,44$ olarak tespit edilerek anlamlı artış olduğu gözlemlendi. Kulualp (2011) in yaptığı çalışmada farelerde Siklosporin kullanımı ile 6 hafta da gözyaşı üretim miktarında anlamlı bir artış olmadığı ($p > 0,005$) kaydedilmiştir. Çalışmada ise 60. günde Siklosporin grubunda SGT $11,86 \pm 1,22$ Timokinon grubunda ise $12,03 \pm 1$ olarak bulundu ve başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında aradaki fark oldukça anlamlı ($p < 0,001$) bulundu. İki grup arasında ise

28, 35 ve 50. günlerde ($p<0,005$), 54. gün ise ($p<0,001$) düzeyinde oluşan farklar anlamlı bulunmakla birlikte diğer günler arasında sonuçlar birbirine yakın oldu. Floresein boyama sonrası korneal boyanma skorları Siklosporin grubunda $3,56\pm0,5$ Timokinon grubunda ise $2,61\pm1,05$ oldu, 60. gün sonunda siklosporin grubunda, $1,33\pm0,47$ Timokinon grubunda ise $0,67\pm0,47$ olarak anlamlı derecede düşüş ($p<0,001$) görüldü. Bu yönüyle her iki preparat için de yangısal reaksiyonları tedavi ettiklerini söylemek mümkündür. Korneal opasite değerleri $2,33\pm0,63$ olan Siklosporin grubunda ve $1,64\pm1,09$ olan timokinon grubunda da 60. günde sırası ile $0,39\pm0,59$ ve $0,33\pm0,53$ a varan düşüş saptandı. Elde edilen bulgular Kulualp (2011)'in bulguları ile karşılaştırıldığında SGT değerleri açısından farklılık göstermekle birlikte klinik açıdan olumlu olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak; KKS, sadece gözyaşının eksik salgılanması veya göz yüzeyinden fazlaca buharlaşması olarak değil, gözyaşı döngüsünü bir veya birden çok noktada etkileyen bir inflamatuvar süreç olarak ele alınmaktadır. Hastalığın patogenezinde yangısal elemanlar olarak hücreler ve mediatörlerin varlığı ortaya konulmuştur. Hücreler esas olarak lenfositler, dendritik hücreleri, langerhans hücreleri, makrofajlar ve T hücreleri (Th1, Th17) gibi antijen sunan hücreler olarak bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda Siklosporin A'nın bu döngü üzerindeki etkinliğini ortaya koymak amacı ile çok sayıda çalışma yapılmıştır. Klinik bulgular açısından Timokinon kullanımı ile Siklosporin A'ya eşdeğer kabul edilebilecek iyileşme bulguları saptanmakla birlikte inflamatuvar sitokinler, Th1 ve Th17- ilişkili sitokinler, kemokinler ve reseptörleri, MMP'ler ve salgılanan fosfolipazlara etkinliği üzerinde in vivo ve invitro olarak olası etkilerini ortaya koyacak ileri aşamalı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

“Siklosporin A ve Timokinon’ un etkinliğinin tavşan kerato konjunktivitis sikka modelinde karşılaştırılması” isimli çalışma sonunda elde edilen bulgular ışığı altında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Tavşanlara 23 ± 2 °C ortam ısısı; % 60 ± 10 bağıl nem ve 12 saat aydınlatma (08.00 - 20.00) olacak şekilde sağlanan barınma koşulları altında günde iki kez sabah 09.00 akşam 16.00 da olacak şekilde % 0,1 Benzalkonium Kloride (Sigma, St Louis) solüsyonundan 14 gün süreyle $5\mu\text{l}$ topikal olarak uygulanarak gözlerde deneysel modelde Kerato Konjunktivitis Sikka şekillenmesi sağlandı.
2. Tavşanlarda Benzalkonium Kloride uygulaması sırasında gözyaşı miktarı ve floresein boya tutulumu, korneal neovaskularizasyon, korneal opasite, konjunktival hiperemi ve konjunktival ödeme ilişkin deneme öncesi, 0, 3, 5, 7 ve 14. günlerdeki değişiklikler sağ ve sol gözler açısından istatistik olarak bir farklılık göstermedi.
3. Optimal koşullarda tavşanlarda gözyaşı miktarı sağ ve sol gözler için ortalama $8,75\pm 1,64$ - $8,69\pm 1,65$ mm/dk olarak birbirine çok yakın değerlerde ölçüldü.
4. Siklosporin A ve Timokinon uygulamaları öncesi sırası ile $4,44\pm 1,50$ ve $4,61\pm 1,4$ mm/dk ölçülen gözyaşı miktarı sağaltım sonunda $11,86\pm 1,22$ ve $12,03\pm 1,0$ mm/dk olarak kaydedildi.
5. Siklosporin A ve Timokinon uygulamasını izleyen 15, 18, 21, 28, 35, 38, 42, 46, 50, 54 ve 60. günlerde gözyaşı miktarı yanı sıra floresein boya tutulumu, korneal neovaskularizasyon, korneal opasite, hiperemi ve şemozis açısından ölçüm, gözlem ve değerlendirmeler yapıldı. Her iki grupta da elde edilen değerler birbirine yakın ve başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında klinik ve istatistik açıdan olumlu farklılıklar elde edildi.
6. Deneysel model keratokonjunktivitis sikka’da Timokinon ve Siklosporin A’nın kıyaslandığı çalışma sonunda elde edilen değerler Timokinonun KKS’nin sağaltımında etkili olabileceğini ancak inflamatuvar sitokinler, Th1 ve Th17-ilişkili sitokinler, kemokinler, MMP’ler ve fosfolipazlara etkinliği üzerinde yapılacak çalışmalar ile etki mekanizmasının ortaya konulacağı ileri aşamalı çalışmalara gereksinim olacağı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

(2018) nivgözwebsite. <http://www.mayagoz.com.tr/korneanın-kisa-anatomisi-yapisi.html> (21.05.2018).

Abdel-Fattah AFM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of Nigella sativa oil and its major component, thymoquinone in mice. *European Journal of Pharmacology* 2000, 400, 89-97.

Aboul-Ela EI. Cytogenetic studies on Nigella sativa seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mutation Research* 2002, 516, 11-17.

Abrams KL, Brooks DE, Funk RS, Theran P. Evaluation of the Schirmer tear test in clinically normal rabbits. *American Journal of Veterinary Research* 1990, 51(12).

Absolon MJ, Brown CA. Acetylcysteine in Keratoconjunctivitis Sicca, *British Journal of Ophthalmology* 1968, 52, 310-316.

Adams GGW, Dilly PN, Kirkness CM. Monitoring Ocular Disease by Impression Cytology, *Eye*, 1988, 2, 506–516.

Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SCG, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999, 106 (4), 803-810.

Ahmed MA, Hassanein KMA. Cardio protective effects of Nigella sativa oil on lead induced cardio toxicity: Anti inflammatory and antioxidant mechanism. *Journal of Physiology and Pathophysiology* 2013, 4(5), 72-80.

Akın F, Samsar E. Göz Hastalıkları, Medipres Matbaacılık, Ankara, 2005, 359.

Albietz JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes; Effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Current Eye Research* 2001, 22(1), 8-18.

Aljabre SHM, Randhawa MA, Akhtar, N, Alakloby OM, Alqurashi AM, Aldossary A. Antidermatophyte activity of ether extract of Nigella sativa and its active principle, thymoquinone. *Journal of Ethnopharmacology* 2005, 101, 116-119.

- Alkan F, İzci C, Tepeli C, Koç Y.** Evaluation of the schirmer tear test in clinically normal Turkish hunting dogs (Turkish Grey hound). *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2004,73, 269-273.
- Alkan F, Esin E.** Köpeklerde Keratokonjunktivitis Sicca. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Science Surgery Special Topics* 2017, 3(3), 149-156.
- Almeida DED, Mamede FV, Ortiz JP, Laus JL.** Iatrogenic keratoconjunctivitis sicca in a dog. *Chiencia Rural* 2004, 34 (3), 921-924.
- Altınörs DD.** Kuru Göz Tedavisine Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medicine Science* 2007, 3(8), 37-42.
- Arıcı MK, Arıcı DS, Topalkara A, Güler C.** Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clinical Experience Ophthalmology* 2000, 28, 113-117.
- Asbell PA, Chiang B.** Phenol-red thread test compared to Schirmer test in normal subjects. *Ophthalmology* 1987, 94, 128.
- Azzarolo AM, Brew K, Kota S, Ponomareva O, Schwartz J, Zylberberg C.** Presence of tear lipocalin and other major proteins in lacrimal fluid of rabbits. *Comparative Biochemistry and Physiology* 2004, Part B, 138, 111 –117.
- Badary OA, Al-Shabanah OA, Nagı MN, Al-Bekairı AM, Elmazar MMA.** Acute and subchronic toxicity of thymoquinone in mice. *Drug Development Research* 1998, 44, 56-61.
- Badary OA.** Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 1999, 67,135-142.
- Badary OA, Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Hamada FM.** The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology* 2000, 143(3), 219-26.
- Badary OA, Taha RA, Gamal El-Dım AM, Abdel-Wahab MH.** Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug Chemical Toxicology Journal*, 2003, 26 (2), 87-98.
- Barabino S, Chen W, Dana MR.** Tear film and ocular surface tests in animal models of dry eye uses and limitations. *Experimental Eye Research* 2004, 79, 613–621.

- Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN.** Phase III Safety Evaluation of Cyclosporine 0.1% Ophthalmic Emulsion Administered Twice Daily to Dry Eye Disease Patients for Up to 3 Years. *Ophthalmology* 2005, 112 (10), 1790-1794.
- Barnett KC, Sanjom J.** Diagnosis and treatment of keratoconjunctivitis sicca in the dog. *Veterinary Record* 1987, 120(4), 340-345.
- Barnett, KC.** Keratoconjunctivitis sicca: Sex incidence, *Journal Small Animal Practice* 1988, 29, 531-534.
- Barnett KC, Crispin SM.** Cyclosporin in treatment of pannus. *Veterinary Record* 1993, 11, 276.
- Barnet KC.** *Veterinary Ophthalmology*, London, Mosbt-Wolfe London, 1996, 184.
- Barrera R, Mane C, Rodriquez JF, Jimenez, A.** Keratoconjunctivitis sicca and diabetes mellitus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1992, 200 (12), 1967-1968.
- Baudouin C.** Side effects of antiglaucomatous drugs on the ocular surface. *Current Opinon in Ophthalmology*, 1996,7, 80-86.
- Beech J, Zappala RA, Smith G, Lindborg S.** Schirmer tear test results in normal horses and ponies: Effect of age, season, environment, sex, time of day and placement of strips. *Veterinary Ophthalmology*, 2003, 6(3), 251–254.
- Bekiş SG.** Kuru Göz Tedavisinde Topikal % 0.05'lik Siklosporin A ile Otolog serum kullanımının gözyaşında Il-6 Ve Il-8 seviyeleri üzerine etkisinin ve impresyon sitolojik bulguların karşılaştırılması, Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2004, 64.
- Berdy GJ, Hedquist B.** Ocular Allergic Disorders and dry eye disease: Associations, diagnostic dilemmas and management. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2000, 78, 32-37.
- Berger SL, King VL.** The Fluctuation of tear production in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1998, 34, 79-83.
- Bistner SI.** Recent developments in comparative ophthalmology. *Compendium Continuing Education Practice Veterinary* 1992, 14(10), 1304-1321.
- Biswell R.** *General Ophthalmology*, 13. Edition, Connecticut, 1992, 125-149.

- Bourgou S, Pichette A, Marzouk B, Legault J.** Bioactivities of black cummin essential oil and its main terpenes from Tunisia. *South African Journal of Botany* 2010, 76, 210-216.
- Bron AJ.** Diagnosis of dry eye. *Survey of Ophthalmology* 2001, 45 (2), 221-226.
- Bron, AJ, Evans FC, Victoria E, Janine AMD.** Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests, 2003, 22 (7), 640-650.
- Burgalassi S, Luana P, Chetoni P, Saettone MF, Boldrini E.** Development of a simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes. *Ophthalmic Research* 1999, 31, 229–235.
- Calonge M.** The Treatment of Dry Eye. *Survey Ophthalmology* 2001, 45(2), 227-239.
- Chehl N, Chipitsyna G, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA.** Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* 2009, 1(5), 373-381.
- Chotikavanich S, De Paiva CS, Li Q.** Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2009, 50(7), 3203-3209.
- Collins B, Moore CP, Hagee JH.** Sulphanamide associated keratoconjunctivitis sicca and corneal ulceration in a dysuric dog. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1986, 189, 924-926.
- Cullen CL, Ihle SL, Webb AA, Mc Carville C.** Keratoconjunctival effects of diabetes mellitus in dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2005, 8, 215-224.
- Çorum I, Yeniad B, Bilgin LK, İlhan R.** Efficacy of olopatadine hydrochloride % 0.1 in the treatment of vernal keratoconjunctivitis and goblet cell density. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2005, 21(5), 400-405.
- Davidson HJ, Kuonen VJ.** Tear film and ocular mucins. *Veterinary Ophthalmology* 2004, 7(2), 71-77.
- De Paiva CS, Pflugfelder SC.** Tear clearance implications for ocular surface health. *Experimental Eye Research* 2004, 78, 395-397.
- De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL.** Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2006, 47(7), 2847-2856.

- Demir E.** Sıçanlarda Radyasyonla Oluşturulan Katarakta Lens Dokusunda Oksidan/Antioksidan Sistem Üzerine Çörekotu Yağı, Timokinon, Propolis, Kafeik Asit Fenetil Esterinin Etkisinin Araştırılması. Doktora Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Gaziantep 2012, 102.
- Demirel H.** Akut Otitis Eksternada Deksematazon ile Timokinon'un Antiinflamatuvar Etkilerinin Karşılaştırılması: Deneysel Bir Çalışma. Tıpta Uzmanlık Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Hatay 2015, 39.
- Demiryay E.** Kuru Göz Tanılı Hastalarda Topikal Siklosporin A'nın gözyaşı fonksiyonu, miktarı üzerine ve konjonktivadaki goblet hücre yoğunluğuna etkileri. Tıpta uzmanlık tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, 2008, 53.
- Dursun D, Wang M, Monroy D.** A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2002, 43(3), 632-638.
- El-Dakhakhny M, Madi NJ, Lembert N, Ammon HPT.** Nigella sativa oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2002, 81, 161-164.
- El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan M A, Shimizu Y, El-Sayedc MG, Minamotob, N, Takewakia T.** Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. *International Immunopharmacology* 2002, 1603-1611.
- Feenstra RP, Tseng SC.** What is actually stained by rose bengal? *Archive of Ophthalmology* 1992, 110 (7), 984-993.
- Foster CS, Yuksel E, Anzaar F, Ekong AS.** Dry Eye Syndrome. eMedicine Specialties, *Ophthalmology, Lacrimal System*, 2010.
- Foulks GN, Bron AJ.** Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading 2003,1(3),107-126.
- Foulks GN.** Pharmacological management of dry eye in the elderly patient. *Drugs Aging* 2008, 25(2),105-118.
- Fujihara T, Nagano T, Nakamura M, Shirasawa E.** Establishment of a rabbit short-term dry eye model. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 1995, 11, 503–508.
- Gayton JL.** Etiology, prevalance, and treatment of dry eye disease. *Clinical Ophthalmology* 2009, 3, 405-412.

- Gelatt KN.** Essentials of Veterinary Ophthalmology (3rd ed). Lippincott Wilkins, London, 2000, 595.
- Gelatt KN, Mackay EO, Widenhouse TS, Stopek JB.** Effect of lacrimal punctal occlusion on tear production and tear fluorescein dilution in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2006, 9, 23-27.
- Gelatt KN.** Essentials of Veterinary Ophthalmology, Third Edition. Gelat KN, Wiley Blackwell, London, 2014, 720.
- Gilger BC, Allen JB.** Cyclosporine A in Veterinary Ophthalmology. *Veterinary Ophthalmology* 1998, 1, 181-187
- Gionfriddo JR.** Identify and treating conjunctivitis in dogs and cats. *Veterinary Medicine* 1995, 9, 242-253.
- Giuliano EA.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary ophthalmology. *Veterinary Clinic American Small Animal Practice* 2004, 34(3), 707-723.
- Grahn BH, Sandmeyer LS.** Diseases and surgery of the canine nasolacrimal system. In: *Veterinary Ophthalmology*. Gelatt KN, Blackwell Publishing, 2007, 618-632.
- Güllü BE, Avcı G.** Timokinon: Nigella Sativa'nın biyoaktif komponenti. *Kocatepe Veterinary Journal* 2013, 6(1), 51-61.
- Gümüş K, Cavanagh DH.** The role of inflammation and antiinflammation therapies in keratoconjunctivitis sicca. *Clinic Ophthalmology* 2009, 3, 57-67.
- Güzelsoy P, Aydın S, Başaran N.** Çörek otunun (Nigelle Sativa L.) Aktif Bileşeni Timokinonun insan sağlığı üzerine olası etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacology Science*. Doi: 10.5336/pharmsci.2018-59816.
- Gwon A.** The rabbit in, Cataract/IOL surgery. *Animal Models in Eye Research* (1st ed), Chapter 13, Elsevier Ltd, China, 2008, 184-187.
- Habin D.** The nasolacrimal system, in: *Manual of small animal ophthalmology*. Ed. Jones, SMP, Caspin SM. *British Small Animal Veterinary Association* 1993, 91-101.
- Halawani E.** Antibacterial acativity of thymoquinone and thymohydroquinone of Nigella sativa L. and their interaction with some antibiotics. *Advances in Biological Research* 2009, 3(5-6), 148-152.

- Hamdy NM, Taha R.** Effects of nigella sativa oil and thymoquinone on oxidative stress and neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Parmacology* 8, 2009, 127-134.
- Harcourt-Brown F.** Textbook of Rabbit Medicine., Elsevier Science Ltd, Alden Press, Oxford, 2002, 426
- Hartley C, Williams DL, Adams V.** Effect of age, gender, weight, and time of day on tear production in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2006, 9(1), 53-57.
- Hosseinzadeh H, Parvardeh S.** Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of Nigella sativa seeds, in mice. *Phytomedicine* 2004,11, 56-64.
- Huang AJ, Tseng SC, Kenyon KR.** Morphogenesis of rat conjunctival goblet cells. *Investigative Ophthalmology Visual Science* 1988, 29(6), 969-975.
- Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS.** Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelial. *Investigative Ophthalmology Visual Science* 1996, 37(8), 1684-1692.
- İzci C.** Köpeklerde keratokonjunktivitissikka ve tedavisinde yeni bir yaklaşım. *Veteriner Bilimleri Dergisi* 1995,11 (2), 65-75.
- İzci C, Çelik I, Alkan F.** Histologic characteristics and local cellular immunity of the gland of the third eyelid after topical ophthalmic administration of 2% cyclosporine for treatment of dogs with keratoconjunctivitis sicca. *American Journal of Veterinary Research* 2002, 63,688-694.
- Kanao S, Kouzuki S, Isuneno M.** Clinical application of 3% N-Acetylcysteine eyedrops in corneal diseases in dog. *Journal of Japan Veterinary Medical Association* 1993, 46, 488-491.
- Kanter M, Demir H, Karakaya C, Özbek H.** Gastroprotective activity of Nigella sativa Linoleic oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *World Journal of Gastroenterology* 2005, 11(42), 6662-6666.
- Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, Tejwani S, Menon M.** Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Research* 2007, 67(16), 7782-7788.

- Kaswan RL, Martin CL, Chapman WL.** Keratoconjunctivitis sicca: Histopathologic study of nictitating membrane and lacrimal glands from 28 dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1984, 41(1), 112-118.
- Kaswan R, Phillips DR, Wessendorf TD.** Method of increasing tear production by topical administration of cyclosporin. University of Georgia Research Foundation, Athens, 1989, Patent Number 4, 839, 342.
- Kaswan RL, Salisbury MA.** A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. *Veterinary Clinics North America Small Animal Practice* 1990, 20, 3, 583-613.
- Kern TJ.** Disease of Cornea and Sclera. *Saunders Manual of Small Animal Practice*, WB Saunders Company, London, 1994, 1197-1207.
- Kern, TJ, Erb HN.** Facial neuropathy in dogs and cats: 95 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1987, 191(12), 1604-1609.
- Khan A, Chen H, Tania M, Zhang D.** Anticancer Activities Of Nigella Sativa (Black Cumin). *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 2011, 8, 226-232.
- Koç Y, Kul M, Aklan F.** Enfeksiyöz olmayan travmatik akut keratokonjunktivitis vakalarında flunixin meglumine ve dexamethasone kullanımının mukayesesi. *Veteriner Bilimleri Dergisi* 1995, 11(1), 141-145
- Koh S, Watanabe H, Hosohata J.** Diagnosing dry eye using a blue-free barrier filter. *Journal Ophthalmology* 2003, 136, 513-519.
- Kulualp K.** Farelerde Deneysel Kuru Göz Modeli Üzerine Farklı Terapötik Ajanların Etkilerinin Karşılaştırılması, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 2011, 150.
- Kulualp K, Kılıç S.** Kuru Göz Sendromu. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi* 2012, 26 (2), 115-124.
- Kunert KS, Tisdale AS, Gibson IK.** Goblet Cell Numbers and Epithelial Proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with Cyclosporine. *Arch Ophthalmology*, 2002, 120, 330-337.

- Kurt E.** Timokinon Uygulanan Ratlarda Total Antioksidan Durumu (Tas) ve Biyokimyasal Serum Profilinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van, 2013.
- Lavach, JD.** Lacrimal System. In: Textbook of Small Animal Surgery. Douglas H. Slatter (Edt), Vol I, WB. Saunders Company, London,1985.
- Lee SY, Ubels JL, Soprano DR.** The lacrimal gland synthesizes retinol-binding protein. *Experimental Eye Research* 1992, 55(1), 163-171
- 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 botulinumtoxin B-induced mouse model. *Cornea* 2007, 26 (1), 84-89.
- Lemp MA.** Management of dry eye disease. *The American Journal of Managed Care* 2008,14(3), 88-101.
- Li C, Song Y, Luan S, Wan P, Li N, Tang J, Han Y, Xiong C, Wang Z.** Research on the Stability of a Rabbit Dry eye Model Induced by Topical Application of the Preservative Benzalkonium Chloride. *Plos One* 2012,7(3).
- Lin Z, Liu X, Zhou T, Wang Y, Bai L, He H, Liu Zugu.** A Mouse dry eye model induced by topical administration of Benzalkonium chloride. *Molecular Vision* 2011, 17, 257-264.
- Liu H, Wang Y, Sanming L.** Advanced delivery of Cyclosporin A: present state and perspective, *Expert Opinion on Drug Delivery* 2007, 4(4), 349-358.
- Lucca JA, Kung JS, Farris, RL.** Keratoconjunctivitis sicca in female patients infected with human immunodeficiency virus. *Contact Lens Association of Ophthalmologists Journal* 1994, 20 (1), 49-51.
- Magren WG.** Diseases and surgery of the lids and lacrimal apparatus, in: Canine Ophthalmology. Lea&Febiger. Philadelphia, 1997, 57-90.
- 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. *Current Medical Research and Opinion* 2008, 24(2), 441-447.

- Mansour M, Tornhamre S.** Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2004, 19, 431-436.
- McCabe E, Narayanan S.** Advancements in anti-inflammatory therapy for dry eye syndrome. *Optometry* 2009, 80 (10), 555-566.
- McLaughlin SA, Brightman AH, Helper LC.** Effect of removal of lacrimal and third eyelid glands on Schirmer tear test results in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1988, 193(7), 820-822.
- Meredith R.** Lacrimal System. In: *Current Techniques in Small Animal Surgery*, Ed. by Bojrab MJ, Lea-febiger, Philadelphia, 1990.
- Moon JW, Lee HJ, Shin KC, Wee WR, Lee JH, Kim MK.** Short term effects of topical cyclosporine and viscoelastic on the ocular surfaces in patients with dry eye. *Korean Journal of Ophthalmology* 2007, 21(4), 189–194.
- Morgan RV, Bacrach A.** Keratoconjunctivitis sicca associated with sulfonamide therapy in dogs, *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1982, 180(4), 432-434.
- Morgan RV, Abrams KL.** Topical administration of cyclosporine for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1991, 199, 1043-1046.
- Murube J, Roetth A.** (1893–1981): Dacryologist who introduced the term dry eye, *Ocular Surface* 2004, 2, 225–227.
- 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. *Veterinary Ophthalmology* 2005, 8 (1), 39-46.
- Nelson JD, Havener VR, Cameron JD.** Cellulose acetate impressions of the ocular surface dry eye states. *Archive Ophthalmology* 1983, 101(12), 1869-1872.
- Nelson JD, Helms H, Fiscella R, Yvonne S, Hirsch JD.** A new look at dry eye disease and its treatment. *Advances in Therapy* 2000, 17 (2), 84-93.
- Noecker R.** Effects of Common Ophthalmic Preservatives on Ocular Health Advance in therapy, 2001, 18(5), 205-215.

- Ohashi Y, Doğru M, Tsubota K.** Laboratory findings in tear fluid analysis. *Clinical Chimica Acta* 2006, 369, 17-28.
- Oturak AO.** Kuru Gözde Topikal Siklosporin ve Otolog Trombositten Zengin Plazma'nın Etkinliğinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta, 2010,63.
- Pari L, Sankaranarayanan C.** Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Life Science* 2009, 85 (23-26), 830-834.
- Perry HD, Donnenfeld ED.** Dry eye diagnosis and management in 2004. *Current Opinion in Ophthalmology* 2004, 15 (4), 299-304.
- Perry HD.** Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *The American Journal of Managed Care* 2008,14(3), 579-587.
- Petcher TJ, Weber HP, Rueegger A.** Crystal and molecular structure of an iodo derivative of the cyclic undecapeptide cyclosporin A. *Helvetica Chimica Acta* 1976, 59(5),1480–1488.
- Pflugfelder S, Solomon A, Stern M.** The diagnosis and management of dry eye. A twenty-five year review. *Cornea* 2000,19, 644–649.
- Pflugfelder SC, Farley W, Luo L.** Matrix metalloproteinase-9 knock out confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. *American Journal of Pathology* 2005, 166 (1), 61-71.
- Prabhasawat P, Tseng SC.** Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *British Journal of Ophthalmology* 1998, 82(6), 666-675
- Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T.** Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Archive Ophthalmology* 2008, 126(2), 219-225.
- Rehorek SJ, Holland JR, Johnson JL, Caprez JM, Cray J, Mooney MP, Hillenius WJ, Smith TD.** Development of the lacrimal apparatus in the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) and its potential role as an animal model for humans. Hindawi Publishing, Corporation Anatomy Research International, 2011.
- Robertson BF, Blogg JR.** Tear replacements solutions, ocular lubricants, agents for diagnosis and symptomatic treatment. *Australian Veterinary Practice Management Association* 1994, 24(1), 34-40.

Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dryeye disease. *Survey of Ophthalmology* 2001, 45 (2), 203-210.

Rosolen SG, Multari D, Woods M, Jongh O. Diagnostics. Small Animal Ophthalmology(4 th ed), Chapter 2, RDC Group Limited, China, 2009,15.

Salem ML. Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the Nigella sativa L. seed. *International Immunopharmacology* 5, 2005, (13-14), 1749-1770.

Salem NA, Mahmoud OM, Al Badawi MH, Gab-Alla AA. Role of Nigella sativa seed oil on corneal injury induced by formaldehyde in adult male albino rats. *Folia Morphologica.* 2016, 75(4), 518–526.

Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficiency and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000, 107 (4), 631-639.

Sansom J, Barnett KC. Keratoconjunctivitis sicca in the dog are view of two hundred cases. *Journal Of Small Animal Practice* 1985, 26, 121-131.

Savini G, Prabhawasat P, Kojima T. The challenge of dry eye diagnosis. *Clinic Ophthalmology* 2008, 2(1), 31-55.

Schalnus R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. *Ophthalmologica* 2003, 217, 89-98.

Seifart U, Stempel I. Trockenes Auge und Diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994, 91(2), 235-239.

Severin GA. Veterinary Ophthalmology Notes.(2 nd ed), Colorado State University, Fort Collins, 1986, Colorado.

Sjögren HSC. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tranendrüsen), *Acta Ophthalmologica* 1933, 2, 1-151.

Slatter D. Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, WB Saunders Company, California, 1990, 204-225.

Slatter D. Basic diagnostic techniques. In. Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, 3 rd. edition, WB Saunders Company. Philadelphia, 2001, 84-123.

Small DS, Acheampong A, Reis B, Stern K, Stewart W, Berdy G. Blood concentrations of cyclosporin A during long-term treatment with cyclosporin A ophthalmic emulsions in

patients with moderate to severe dry eye disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2002, 18, 411–418.

Stevenson W, Chauan SK, Dana R. Dry Eye Disease. *Archive Ophthalmology* 2012, 130, 90-100.

Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002, 966, 211-222.

Susi B, Luana P, Patrizia C, Saettone MF, Boldrini E. Development of a simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes, *Journal of Ophthalmic Research* 1999, 31, 229–235.

Şaroğlu M. Kedi ve Köpek Göz Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2013, 117-153.

Tatlıpınar A, Akpek EK. Topical Cyclosporin A in treatment of ocular surface disorders. *British Journal of Ophthalmology* 2005, 89(10), 1363-1367.

Trbolova A, Ghaffari MS. Reference values for Schirmer tear tests I and II in clinically normal pigs. *Veterinary Ophthalmology* 2012, 15(3), 181-182.

Tripathi BJ, Tripathi RC. Cytotoxic effects of benzalkonium chloride and chlorobutanol on human corneal epithelial cells in vitro. *Lens and Eye Toxicity Research* 1989, 6(3), 395-403.

Tseng SGC, Lee S. Rose Bengal staining and cytologic characteristics associated with lipid tear deficiency. *American Journal of Ophthalmology* 1997, 124, 736-750.

Vashisht S, Singh S. Evaluation of phenol red thread test versus Schirmer test in dry eyes, A comparative study. *International Journal of Applied Basic Medical Research* 2011, 1, 40-42.

Werner A, Braun M, Reichl S, Kietzmann M. Establishing and functional testing of a canine corneal construct. *Veterinary Ophthalmology* 2008, 11(5), 280-289.

Whitley RD, McLaughlin SA, Gilger BC, Lindley DM. The treatment for keratoconjunctivitis sicca. *Veterinary Medicine Small Animal Clinician* 1991, 1077-1093.

Wiederholt M, Kössendrup D, Schulz W, Hoffmann F. Pharmacokinetic of topical Cyclosporin A in the Rabbit Eye. *Investigative Ophthalmology & Visual science*, 1986, 27, 519-524.

Wilkie DA. Management of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian* 1993, 15(1), 58-63.

Williams D. Rabbit and rodent ophthalmology. *European Journal of Companion Animal Practice* 2007, 17 (3), 242-252.

Xiong C, Chen D, Liu J, Liu B, Li Naiyang, Zhou Y, Liang X, Ma P, Ye Chengtian, Ge Jian, Zhichong WA. Rabbit Dry Eye Model Induced by Topical Medication of a Preservative Benzalkonium Chloride. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2008, 49 (5), 1850-1856.

Xu KP, Tsubota K. Correlation of tear clearance rate and fluorophotometric assessment of tear turn over. *British Journal of Ophthalmology* 1995, 79 (11), 1042-1045.

Yao Q, Zhou Y, Li B. Thymoquinone (TQ), İnhibits Corneal Neovascularization in a Rabbit Model. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2016, 9(8), 15907-15913.

Yardımcı M. Timokinon, Silimarin ve Curcuminin Deneysel Aortik İskemi Reperfüzyon Modelinde Terapötik Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa 2015, 60.

Yoon KC, Im SK, Seo MS. Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus. *Korean Journal of Ophthalmology* 2004, 18(2),168-174.

Zaheer Z, Kausar S, Ahmed N, Yaqoob N, Chiragh S. Preventive effect of nigella sativa essential oil on signs of ocular allergy induced by compound 48/80 in rabbits. *Pakistan Journal of Medical Health Science* 2012, 6(2), 402-405.

Zilelioğlu G, Hoşal BM. Kuru göz tanı ve tedavisindeki son gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology* 2004, 13(1), 53-59.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul İzin Formu



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK
KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın 27.Şubat. 2017

Oturum : Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu 2017 Yılı II. Oturum
Sayı : 64583101/2017/024
Proje Başlığı : Siklosporin A ve Timokinon'un Etkinliğinin Tavşan Kerato Konjunktivis Sikka Modelinde Karşılaştırılması
Proje Yürütücüsü : Ali BELGE
Proje Ekibi : Emine KAHRAMAN

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan

Prof. Dr. Tarhan DOST
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

Prof. Dr. Deniz COBAN
Üye

Prof. Dr. Yücel KOCA
Üye

Yrd. Doç. Dr. Evrim DERELİ
FİDAN
Üye

Vet. Hek. Serdar AKTAŞ
Üye

Vet. Hek. Dr. Birgül ÜNAL
Üye

Yurdağül ALTINBAŞ
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : KAHRAMAN Emine
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Aydın- 11.09.1985
Telefon : 0506 704 10 60
E-mail : e-yldz@hotmail.com
Yabancı Dil : İngilizce, Almanca, İspanyolca

EĞİTİM

<u>Derece</u>	<u>Kurum</u>	<u>Mezuniyet tarihi:</u>
Y. Lisans	ADÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı)	17.01.2013
Lisans	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi	20.06.2008

İŞ DENEYİMİ

<u>Yıl</u>	<u>Yer/Kurum</u>	<u>Ünvanı</u>
20011-2012	Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü Anaerob Aşısı Üretim Laboratuvarı	Veteriner Hekim
2012-	Aydın Gıda Tarım ve Hayvancılık İl Müdürlüğü- Hayvan Sağlığı ve Yetiştiriciliği Şubesi	Veteriner Hekim

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

Scrotal wounds complicated with urethral rupture in two dogs, 2016

2. PROJELER

Buzağılarda Distal Metakarpus Kırıklarının Kilitli Plak ile Sağaltımı-1100366 nolu TÜBİTAK Projesi Bursiyer Öğrenci, Proje Yürütücüsü Prof. Dr. Ali BELGE, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı

Güvenilir Süt Güvenilir Gelecek için Sürdürülebilir Süt Hijyeni Eğitim Modeli Projesi

Erasmus+, Türkiye Ulusal Ajansı, Proje Yürütücüsü: Aydın Gıda Tarım ve Hayvancılık İl Müdürlüğü.