

KÖPEKLERDE KERATOKONJUNKTİTİS SİKKA VE TEDAVİSİNDE YENİ BİR YAKLAŞIM

Celâl İzci¹

A New Approach on the Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca in Dogs

Summary : Keratoconjunctivitis sicca is a common ophtalmic problem in dogs. The condition usually results from a deficiency of the aqueous component of the precorneal tear film. A deficiency in the aqueous portion of the tear film results in an increase in tear film osmolality, conjunctivitis and keratitis and secondary corneal ulcerations. Although the cause of the keratoconjunctivitis sicca in dogs can not be determined, circumstantial evidence, histopathologic lesions, and circulating autoantibodies suggest that autoimmune processes account for the majority of cases. The diagnosis of keratoconjunctivitis sicca is based on clinical signs and results of a Schirmer tear test. The hallmark clinical sign is a mucoid to mucopurulent ocular discharge that adheres to the corneal epithelium and is usually accompanied by a conjunctival redness. The Schirmer tear test is a semiquantitative method of assessing tear function. Normal dogs wet 14-24 mm/min on Schirmer tear test but keratoconjunctivitis sicca cases typically wet less than 8-10 mm/min. Keratoconjunctivitis sicca is nearly always misdiagnosed as primary bacterial or nonspecific conjunctivitis or keratitis because clinical signs are similar. The conventional therapy in dogs with keratoconjunctivitis sicca consist of frequent typical applications of such medications as artificial tear replacement solutions, parasymphomimetic agents, antiinflammatory drugs, mucolytics, and antibiotics. Recently, keratoconjunctivitis sicca therapy has been radically altered by the introduction of a single topical agent, cyclosporine. Cyclosporine is an immunosuppressant useful in organ transplantation. Topical cyclosporine, used once or twice daily, can stimulate tear production and alleviate many of the signs of the disease.

Key words : Dog, keratoconjunctivitis sicca, cyclosporine.

Özet : Keratokonjunktivitis sikka köpeklerde yaygın olarak görülen oftalmik bir problemdir. Hastalık daha çok pre-korneal göz yaşı tabakasının aköz katmanının yetersizliği sonucu şekillenir. Bu katmanın yetersizliği göz yaşı tabakasının osmolalitesinin artmasına; sonuçta konjunktivitis, keratitis ve sekonder korneal ülserasyonlara yol açar. Köpeklerde hastalığın sebepleri tam olarak bilinmemekle birlikte; hastalıkla ilgili bulgular, histopatolojik lezyonlar ve otoantikör oluşumu, hastalığın nedenlerinin büyük oranda otoimmun kökenli olduğunu düşündürmektedir. Hastalığın teşhisi klinik bulgular ve Schirmer test değerlerine göre yapılır. Tipik klinik bulgu konjunktival hiperemi ile birlikte korneal epitelyuma yapışan mukopurulent nitelikli mukoid akıntıdır. Schirmer testi göz yaşı fonksiyonunu değerlendiren semikantitatif bir yöntemdir. Normal köpeklerde Schirmer test değerleri 14-24 mm/dakika'dan fazladır. Test değerlerinin 8-10 mm/dakika'dan daha az olması keratokonjunktivitis sikka'nın varlığını gösterir. Keratokonjunktivitis sikka çoğunlukla semptomları benzerlik gösteren primer bakteriyel veya nonspesifik konjunktivitis ya da keratitis ile karıştırılır. Köpeklerde keratokonjunktivitis sikka'nın bilinen tedavisi yapay göz yaşı solüsyonları, parasempatometikler, antiinflamatuvarlar, mukolitikler ve antibiyotikler gibi ilaçların kullanımından ibarettir. Son yıllarda siklosporin'in tek başına lokal kullanımından hastalığın tedavisinde önemli sonuçlar alınmıştır. Siklosporin organ transplantasyonlarında kullanılan immunosuppresant bir ilaçtır. Günde bir veya iki kez göze lokal uygulanan siklosporin göz yaşı sekresyonunu uyarır ve hastalığın birçok semptomlarını ortadan kaldırır.

Anahtar kelimeler : Köpek, keratokonjunktivitis sikka, siklosporin.

Giriş

Lakrimal sistemin önemli bir komponenti olan göz yaşı tabakası, göz ile ilgili birçok bezin ortak salgılarının karışımından oluşan bir sıvıdır. Ortalama 7 mikron kalınlığında, üç katman halinde bulunan pre-korneal göz yaşı tabakasının oluşumuna katkıda bulunan bez yapıları Şekil 1'de gösterilmiştir. Kornea ve konjunktivayı bir zar gibi ku-

şatan, göz yaşı tabakasının her bir katmanı farklı kompozisyon ve fonksiyona sahiptir (Şekil 2).

En dıştaki süperfisial katman; yağlı özellikte olup, göz kapakları kenarı boyunca bulunan Zeis ve Meibomian bezleri tarafından salgılanır. En önemli fonksiyonu alttaki aköz katmanın buharlaşmasını sınırlamak yanında, sağladığı yüksek yüzey gerilimi sayesinde göz yaşının göz kapakları kenarından dışarı taşmasını önler. Büyük oranda sudan oluşan

Geliş Tarihi : 07.09.1995

1. S.Ü.Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, KONYA.

orta ya da aköz katman, lakrimal ve 3. göz kapağı bezinin salgılarının bileşiminden oluşur. En önemli fonksiyonları, konjunktival yüzeylerden yabancı cisimlerin uzaklaştırılması; kornea üzerinden göz kapakları ve 3. göz kapağının kolayca hareketini sağlayacak yağlanmanın sağlanması; kornea'ya oksijen, yangı hücreleri ve immunoglobulinlerin kolayca geçişi için uygun ortamın oluşturulması ve yüksek oranda görüş etkinliği için kornea'da düz bir yüzey oluşturulmasıdır. En içte, konjunktival goblet hücreleri tarafından salgılanan, mukoprotein yapısındaki mukoid katman vardır. Bu katman, bipolar mukoprotein molekülleri vasıtasıyla hidrofobik lipofobik nitelikteki aköz katmanı hidrofobik lipofilik nitelikteki kornea yüzeyi ile temas halinde tutmaya yarar (Slatter, 1981; Severin, 1986). Bu derleme, köpeklerde keratokonjunktivitis sikka ve bilinen tedavi yöntemleri ile siklosporin kullanımına ilişkin görüşleri topluca değerlendirme amacına yönelik yapıldı.

Köpeklerde Keratokonjunktivitis Sikka

Göz yaşı sekresyonu bazal ve refleks olmak üzere iki kategoride incelenir. Her iki lakrimasyon da otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Nörolojik kontrolü tam olarak bilinmeyen bazal lak-

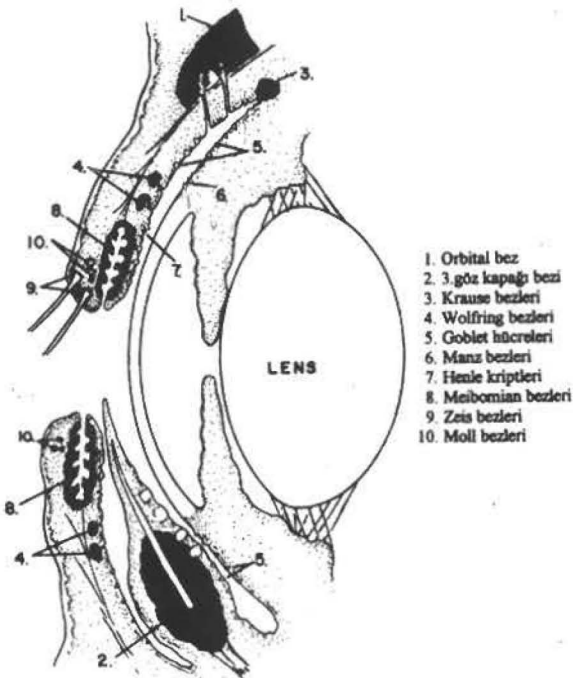
rimasyon, organının yaşamını devam ettirebilmesi için gerekli göz yaşı miktarını kapsar. Refleks göz yaşı sekresyonu periferik ve sentral stimülasyonlar sonucu şekillenir. Bu reflekslerin periferik aktivasyonu konjunktiva, kornea, uvea ve eklenti organlarının stimülasyonları ile olur. Sentral stimülasyon ise daha çok pisişik ya da retinal kökenlidir (Slatter, 1981; Hollingsworth ve ark., 1992).

Keratokonjunktivitis sikka (KKS) göz yaşı sekresyonunun eksikliği ve kornea'yı kaplayan pre-korneal göz yaşı tabakasının, özellikle aköz katmanının, yetersizliği sonucu, kronik mukoid akıntı ve keratitis ile karakterize, köpeklerde yaygın olarak görülen oftalmik bir bozukluktur. Çoğunlukla bakteriyel veya nonspesifik konjunktivitis ile karıştırılması ve lokal antibiyotik ya da antibiyotik-steroid kombinasyonu şeklindeki uygulamalarla geçici bir iyileşme sağlanması gibi nedenlerle, hastalığın gerek hasta sahipleri gerekse veteriner hekimler tarafından kontrol ve yönlendirilmesi oldukça zor ve aldatıcı olmaktadır (Lavach, 1985; Wilkie, 1990; Bistner, 1992; Wilkie, 1993).

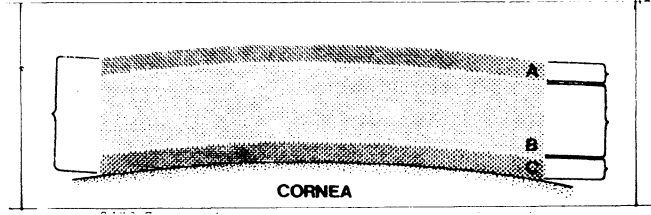
Nedenler

Birçok köpek ve kedi türlerinde KKS sporadik olarak şekillenir. Bazı köpek ırklarında (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) hastalık riski daha fazladır. Yedi ve daha yaşlı hayvanlarda daha sık oluşur. Köpeklerde kedilerden daha yüksek oranda görülür. Belli ırklarda (American Cocker Spaniel, English Bulldog ve Beagle) 3. göz kapağı bezinin ekstirpasyonu KKS oluşumuna neden olabilir. Hastalık insidensi Veterinary Medicine Data Processing Center tarafından % 1.9 olarak bildirilmiştir. Hastalığa karşı dişilerin predispozisyonu belirtilmektedir. Bu durumun dişilerde testosteron'un immunomodülatör etkisinin eksikliğine bağlı olarak oluştuğu bildirilmektedir (Kaswan ve ark., 1985; Sansom ve Barnett, 1985; Barnett, 1988; Kaswan ve Salisbury, 1990; Lucca ve ark., 1994).

Köpek yavrularının gözleri neonatal dönemin ilk 10-14'üncü gününe kadar fizyolojik olarak mevcut olan ankyloblepharon ile korunur. Göz kapaklarının ayrılmasını takiben lakrimal fonksiyon belirginleşir. Göz kapaklarının erken açılması, henüz



Şekil 1. Göz yaşı oluşumuna katkıda bulunan göz kapakları ve konjunktivadaki bez yapılarının enine kesitinin şematik görünümü (Severin, 1986)



Şekil 2. Göz yaşı tabakası. A. Superfisial tabaka B. Aköz tabaka C. Mukoid tabaka (Slatter, 1985).

lakrimasyon başlamadığı için KKS'ye neden olur. Birçok kronik enfeksiyöz göz hastalığı lakrimal bez ve hücrelerde yıkımlanmaya neden olur. Kronik konjunktival enfeksiyonların epitelyumda neden olduğu değişiklikler bazen lakrimal kanalları tıkar ve konjunktival boşluğa göz yaşı akıntısını önler. Bu durum kedilerde KKS'nin en yaygın nedenlerindedir. Apse ve sellülit gibi lokal lezyonlar da lakrimal bezlerde yıkımlanmalara neden olarak KKS'ya yol açar (Lavach, 1985; Severin, 1986; Whitley ve ark., 1991).

Bazı sistemik hastalıkların (distemper) seyri sırasında ya da sonrasında KKS oluşabilir. Bu tür sistemik enfeksiyonlarda etken (virus) lakrimal bezlerde adenitis'e neden olur. Bu durum lakrimal bezlerde sürekli veya geçici olarak fonksiyon kaybına yol açar. Kedilerde konjunktival ülser ve symblepharon ile karakterize üst solunum yolu hastalıkları bezlerin akıtıcı kanallarının tıkanmasına neden olabilir. Gençlik hastalığı ile birlikte keratokonjunktivitis'li bir olguda; lakrimal bezlerin biyopsisinde diffuz nötrofil infiltrasyonu belirlenmiştir (Slatter, 1981; Severin, 1986; Wilkie, 1990; Whitley, 1991; Wilkie, 1993).

KKS hipotiroidizm, hipoadrenokortizm ve diabetes mellitus gibi belli endokrinopatiler sonucu oluşabilir. Eclampsia'lı dişi köpeklerde ve kronik aktif hepatitis gibi otoimmün bozukluk bulunan hayvanlarda da KKS bildirilmiştir (Kaswan ve Salisbury, 1990; Barrera ve ark., 1992; Seifart ve Stempel, 1994).

Bazı ilaç ve anesteziğin de göz yaşı sekresyonunun azalmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Bunlar arasında atropin, phenozophyridine, sulfonamidler (sulfadiazine, sulfathiazole, sulfasalazine) ile halotan ve metoksifloran sayılabilir (Slatter, 1973; Ludders ve Heavner, 1979; Morgan ve Bachrach, 1982; Kaswan

ve Salisbury, 1990; Hollingsworth ve ark., 1992; Wilkie, 1993; İzci ve ark., 1995). Bu ilaçların uzun süre tedavi amacıyla kullanılmasını takiben göz yaşı bezinde geçici bir yıkımlanma oluşur. Sulfonamidlerle tedavi edilen ve önceden belirgin bir lakrimal disfonksiyon görülmeyen hayvanlarda (örneğin Boxer'lar) birkaç ay veya yıl sonra KKS gelişir. Bu durumun sulfonamidlerin lakrimal akınar hücrelerde neden olduğu direkt lakrimal toksikozisin etkisiyle oluştuğuna inanılır (Morgan ve Bachrach, 1982; Lavach, 1985; Collins ve ark., 1986). Bu tür olgularda göz yaşı sekresyonunun eski haline dönmesinin ilacın kullanma süresine ve hayvanın yaşına bağlı olduğu bildirilmektedir. KKS'nin klinik bulguları sulfonamid kullanımından yaklaşık bir ay sonra görülür. Senil akınar atrofi olmaya meyilli yaşlı hayvanların lakrimal toksikozise daha yatkın olduğu kabul edilir (Whitley, 1991).

Son yıllarda KKS şekillenen yaşlı insanlarda hastalığın nedeni senil atrofi olarak belirlenmiştir. Yaşlı hayvanlarda da herhangi bir göz hastalığı ya da sistemik hastalık olmaksızın lakrimal bezlerde senil atrofi şekillenebilir. Bu hayvanlarda yapılan muayenelerde, lakrimal bezlerde nonspesifik bir atrofi olduğu gözlenmiştir (Damato ve ark., 1984; Lavach, 1985).

Üçüncü göz kapağı ekstirpasyonları, şiddetli fasial ya da kafa travmaları, fasial sinir yaralanma ve neuropatileri, konjenital lakrimal bez hipoplazileri, kulak enfeksiyonları, sentral sinir sistemi ya da orbita'ya ilişkin tümöral oluşumlar da KKS'ya neden olabilir (Kaswan ve ark., 1984; Kern ve Erb, 1987; McLaughlin ve ark., 1988).

Köpeklerde bazı KKS olgularının sebepleri tam olarak bilinmemekle birlikte birçok araştırmacı (Kaswan ve ark., 1984; Kaswan ve ark., 1985; Kaswan ve Salisbury, 1990) hastalıkla ilgili bulgular, histopatolojik lezyonlar ve otoantikör oluşumuna göre

hastalığın büyük oranda otoimmün kökenli olabileceğini ileri sürmektedir. Nonenfeksiyöz KKS'lı köpeklerden diseke edilen lakrimal bezlerin ışık ve elektron mikroskopik incelenmesinde bezlerin yapısını oluşturan lobüllerde (asinus) değişik derecede patolojik yangısel lezyonlara rastlanmıştır (Kaswan ve ark., 1984; Pflugfelder ve ark., 1986). Bu lezyonları üç safhada incelemek mümkündür. Birinci safhada küçük multifokal mononükleer hücre infiltrasyonu, ikinci safhada geniş ve birbirine girmiş mononükleer infiltrat alanlar ve üçüncü safhada diffuz ve birleşmiş mononükleer yangı lezyonları, fibrozis ve lobüler elementlerde atrofi belirlenmiştir. Lobüllerin bazılarının salgı yapan granüllerle, bazılarının da salgı yapmayan granüllere sahip olduğu gözlenmiştir. KKS'lı hayvanların % 90'ında serum beta₂ globulin ve gammaglobulin seviyelerinin yükseldiği bildirilmektedir (Kaswan ve ark., 1984; Kaswan ve ark., 1985; Kaswan ve Salisbury, 1990; Whitley, 1991).

Beşeri hekimlikte Sjögren sendromu olarak bilinen otoimmün bozukluk veteriner literatürde tam olarak bilinmemektedir. Bu sendrom şu iki durumu tanımlar : 1. KKS ile birlikte xerostomia (ağız kuruluğu) 2. Rheumatoid artrit ve sistemik lupus eritematozusla birlikte KKS veya xerostomia. KKS'nın Sjögren sendromu ile benzer patolojik bulgular gösterdiği belirtilmektedir (Quimby ve ark. 1979; Pflugfelder ve ark. 1986; Albach ve ark., 1994). Sistemik lupus eritematozus görülen bir grup hayvandan iki köpekte şiddetli KKS, xerostomia, otoimmün thyroiditis, nonspesifik kronik gastrointestinal bozukluk ve vaginal kuruluk görülmüştür. Bunun, köpeklerde Sjögren sendromu benzeri semptom gösteren ilk poliglandüler otoimmün exocrinopati olduğu belirtilmektedir (Kaswan ve Salisbury, 1990). KKS'lı bir grup hayvan üzerinde yapılan bir çalışmada (Kaswan ve ark., 1983; Kaswan ve ark., 1985) ; köpeklerin % 34'ünde rheumatoid faktörler, % 40'ında antinükleolar antikor oluşumu, bazılarında da antiglandüler antikor oluşumu bildirilmiştir.

Klinik Görünüm

KKS'nın klinik bulguları hastalığın bilateral veya ünilateral, akut veya kronik, geçici veya sürekli olmasına göre değişiklik gösterir. Gözün muayenesinde konjunktival ve korneal yangıyla birlikte mukoid ya da mukopurulent akıntı en belirgin semptomdur. Enophthalmus ile birlikte blepharospazm (göz kapağı kaslarının kasılması) dik-

kati çeker. Bu durum göz yaşı tabakasının yetersizliği sonucu oluşan ağrı ve rahatsızlıklara bağlı olarak şekillenir. Blepharitis gelişebilir. Gözdeki akıntıdan yapılan kültürde fırsatçı bakterilerin arttığı görülür. Bu aşamada yapılan ilaç tedavisi bulguların geçici olarak hafiflemesine neden olur.

Konjunktivitis ve keratitis sellüler infiltrasyon, ödem, ülser ve korneal neovaskülarizasyonla belirginleşir. Yangının şiddeti, göz yaşı tabakasındaki yetersizliğin süresi ve derecesine bağlıdır. Lakrimasyon azalmıştır. İlerlemiş olgularda şekillenen pigmentasyon ve skar oluşumu, görüş kaybına neden olabilir.

Konjunktivitis KKS'nın en belirgin semptomudur. Ancak ilerlemiş olguların çoğunda ya da ekzoftalmik veya lagoftalmik köpeklerde sadece keratitis oluşur. Bulber ve palpebral konjunktiva ile 3. göz kapağı konjunktivasındaki hiperemi, şemosis ve hipertrofi oluşan konjunktivitis'in klinik bulgularıdır.

Şiddetli KKS olgularında korneal yangı belirgindir. Yüzeysel korneal epitelyumda vaskülarizasyon, keratinizasyon ve hipertrofi şekillenir. Oluşan korneal hipertrofi göz kapaklarının kapanmasına engel olur. Yangıya bağlı gelişen subepitelyal stromal ödem nedeniyle oluşan aşırı hipertrofi sonucu, kornea yüzeyi dalgalı bir görüntü arz eder.

Hastalığın seyri sırasında kornea'da gelişen pigmentasyon, serbest pigment granülleri ve melanositlerin korneal epitelyum altında birikmesiyle şekillenir. Oluşan korneal pigmentasyon görüş kaybına neden olur. KKS'ya bağlı şekillenen süperfisial hipertrofi ve subepitelyal fibroplazi reversible lezyonlar olmasına rağmen, pigmenter keratitis KKS'lı köpeklerde görüş kaybına neden olan irreversible bir lezyon olarak değerlendirilir (Slatter, 1981; Lavach, 1985; Severin, 1986; Kaswan ve Salisbury, 1990; Whitley ve ark., 1991; Wilkie, 1993; Kaswan, 1994).

Şiddetli ve akut olgularda kornea'nın merkezindeki epitelyumunda süperfisial fokal ya da multifokal yıkımlanmalar görülür. Korneal duyarlılık azalır veya kaybolur. Mukopurulent akıntı yıkımlanan bölgeye yapışır. Kornea'daki bu yıkıntılar, palpebral konjunktivanın sürtünmesiyle pul pul dökülür ve süperfisial keratitis oluşur. Derin katmanların yıkımlanmasıyla korneal ülser şekillenir. Ülser oluşumu, genellikle proteolitik enzim sal-

gılayan pseudomonas gibi patojenik bakteriler tarafından provake edilir. Çoğunlukla da kornea'ya endojen proteazların hücum etmesiyle derin ülserler oluşur. Kronik olgularda korneal perforasyon ve endoftalmitis oluşabilir (Pflugfelder ve ark., 1986; Kaswan ve Salisbury, 1990; Kaswan, 1994).

Keratokonjunktivitis Sikka'nın Patogenezisi

KKS'nın klinik bulgularının patogenezisi son yıllarda yapılan birçok araştırmanın konusu olmuştur. İnsanlarda KKS olgularında kornea'da ve konjunktiva'da oluşan lezyonları açıklamak için birçok hipotez ileri sürülmüştür. Köpeklerde görülen lezyonlar insanlarda görülenlerden çok daha şiddetlidir. Hayvanlarda hastalığın erken bulgularına ilişkin şikayetleri belirlemedeki güçlükler nedeniyle hastalığın teşhisinin gecikmesi, lezyonların şiddetinin artmasına neden olur. Birçok ırkta normalde görülen lagophthalmus ve exophthalmus yetersiz göz yaşı sekresyonunun olumsuz etkilerini daha da artırır. Göz yaşı sekresyonunun azalması göz kapaklarının hareketi esnasında kornea üzerindeki tahrip edici etkiyi artırır. Göz yaşı tabakasındaki evaporasyon (buharlaştırma) özellikle ekzoftalmik köpeklerde KKS'ya bağlı şiddetli lezyonların şekillenmesinde önemli bir faktördür. Göz yaşı sekresyonunun azaldığı durumlarda, normal buharlaşmanın etkisiyle bile göz yaşı tabakasının osmolalitesi artar. Hiperosmolar göz yaşı tabakası kornea ve sklera'nın yüzey hücrelerinden sıvı çeker ve kurumaya yol açar (Kaswan ve Salisbury, 1990).

İnsanlarda, KKS olgularında yapılan konjunktival biyopsilerde, konjunktivada squamos hücre hiperplazisi ve keratinizasyon ile epidermizasyon belirlenmiştir. Konjunktivadaki bu epidermizasyon (squamos metaplasia) çoğunlukla mononükleer hücrelerin oluşturduğu, yangısel hücre infiltrasyonu ile oluşan konjunktival alanlardan ibarettir. KKS'da gelişen konjunktival lenfositik infiltrasyonun oluşumunda ve epidermizasyonun başlamasında lenfositlerin rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Epidermizasyon oluşumunun; göz yaşı sekresyonunun azalmasından daha çok, bu duruma bağlı oluşan yangı sonucu bölgeye infiltre olan lenfositlerin salgıladığı yangısel mediatörlere bağlı olarak geliştiği kabul edilmektedir (Pflugfelder ve ark., 1986). KKS'ya bağlı olarak korneal epitelin kronik yıkılmasının, yeni korneal antijenlerin meydana gelmesini ve bununla ilgili hem antikör şekillenmesini hem de T-

lenfositler ile ilgili otoimmün aktiviteyi teşvik edeceği ileri sürülmektedir (Kaswan ve Salisbury, 1990).

Keratokonjunktivitis Sikka'nın İmmunopatogenezisi

Normal lakrimal bezlerde supresor T-lenfositler yaygın olarak bulunur (Gudmundsson ve ark., 1988; Wiecek ve ark., 1988). Bununla birlikte, Sjögren sendromlu olguların lakrimal bezinde yardımcı T-lenfositlerin sayısı daha fazla olduğu bildirilmiştir (Kaswan ve Salisbury, 1990). Sağlıklı hayvanlarda supresor T-lenfositler (dokunun otoimmün hastalıklara karşı tepkisini baskılayarak) dokunun dayanma gücünü oluşturur. Hastalıklı dokuda bu hücrelerin azalması ya da yokluğu immun kökenli bozuklukların başlamasına neden olur. Herhangi bir kronik viral hastalığa bağlı olarak (örneğin köpeklerde distemper) lakrimal dokudaki supresor T-lenfositlerin yardımcı T-lenfositlere oranı değişebilir (Martin ve Kaswan, 1985). Sonuçta lakrimal epitelyal antijenlerde, viral enfeksiyonun etkisiyle başlayan değişiklikleri izleyerek oluşan, gecikmiş bir hipersensivite reaksiyonu olarak KKS oluşabilir. Belirlenemeyen diğer ilave çevresel faktörler de anormal immun aktivitenin başlaması ve bezlerin yıkılmasında rol oynar.

Tanı

KKS; sebep olduğu diğer göz hastalıklarının ön plana çıkması ile çoğu kez atlanan, gözden kaçan veya yanlış teşhis edilebilen bir göz hastalığıdır. KKS'ya ilişkin şekillenen klinik bulguların çoğunda, değişik amaçla uygulanan lokal oftalmik ilaç tedavisi ile geçici bir iyileşmenin elde edilmesi, hastalığın teşhisinin gecikmesine ve ilerlemesine neden olur. Genelde bütün medikal göz ilaçları gözde az ya da çok ıslanma ve yağlanmaya neden olur ve KKS oluşmuş göze yardımcı olur. Bu gibi durumlarda kronik ve nüks edici konjunktivitiser, keratitis ve korneal ülserasyonlar, hastalıktan şüphelenmeye neden olmalıdır.

KKS'nın teşhisi klinik bulgular ve Schirmer test değerlerine göre yapılır. Korneal yapıdaki bozulma, konjunktival hiperemi, korneal epitelyuma yapışmış mukoid akıntı tipik bulgulardır. Akut olgularda korneal ülserasyonla birlikte ağrı; kronik olgularda ise korneal vaskülarizasyon ve pigmentasyon KKS'nın belirgin özellikleridir.

Otonom sinir sisteminin kontrolünde bazal ve refleks sekresyonla oluşan göz yaşı miktarı stan-

darize edilmiş Schirmer test stripleri ile ölçülür (Hawkins ve Murphy, 1986; Morgan ve Abrams, 1991). Schirmer testi göz yaşı fonksiyonunu değerlendiren semikantitatif bir yöntemdir. Kornea'da kuruma belirtisi olmasa bile mukoid akıntılı, korneal ve konjunktival lezyonlu bütün köpeklerin muayenesinde rutin olarak bu test yapılmalıdır. Sistemik sulfonamid tedavisi yapılan köpekler ve 3. göz kapağı ekstirpasyonu yapılan hayvanlarda KKS riski artacağından, bu tür hayvanlar Schirmer testi ile sürekli kontrol edilmelidir. Bu test Schirmer test I ve Schirmer test II diye bilinen iki yöntemle uygulanır. Test göze lokal anestezi damlatılmadan gerçekleştirilirse elde edilen test değerleri bazal ve refleks lakrimasyonu birlikte göstermekte olup, bu Schirmer I göz yaşı testi olarak adlandırılır. Test göze lokal anestezi damlatıldıktan sonra gerçekleştirilirse, refleks sekresyon olmayacağından, elde edilen değerler sadece bazal lakrimasyon durumunu belirtir. Bu da Schirmer II göz yaşı testi olarak tanımlanır. Tek başına bazal sekresyon miktarı göz yaşının fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirmede yeterli olmadığından, lakrimasyonun klinik olarak değerlendirilmesinde bazal ve refleks sekresyon birlikte dikkate alınır. Bu nedenle, klinik uygulamalarda Schirmer I göz yaşı test değerleri esas alınır (Slatter, 1981). Schirmer testi uygulamasında; test stripleri alt göz kapağının konjunktival boşluğuna medioventral olarak bir dakika süreyle yerleştirilir. Bu süre sonunda absorbe edilen göz yaşı miktarı değerlendirilir. Sağlıklı bir köpekte Schirmer I göz yaşı test değerlerine göre dakikada absorbe edilen göz yaşı miktarı 14-24 mm arasında olmalıdır. Klinik bulgularla birlikte 8-10 mm/dakika'dan daha az değerler KKS'nın valığını gösterir. Mukopurulent keratokonjunktivitis, korneal yangı, ülserasyon ve pigmentasyonla birlikte Schirmer test I değerleri 0-5 mm/dakika olursa KKS var demektir (Aquirre ve ark., 1979; Slatter, 1981; Hawkins ve Murphy, 1986; Whitley ve ark., 1991; Wilkie, 1993; Kaswan, 1994).

Schirmer test değerlerine ilaveten, konjunktival kültür, göz yaşı lizozom sonuçları ve göz yaşı tabakasının bozulma zamanının belirlenmesi hastalığın teşhisinde yardımcı olur. Ancak bunlar her zaman güvenilir değildir. Ayrıca konjunktival biyopsi, konjunktival sitoloji ve polarize ışık mikroskopik teşhislerden de yararlanır. Hastalığın teşhisinde testler kadar anamnez ve fiziksel muayeneler de önemlidir. Birçok durumda neden belirlenemez ve muhtemel bir otoimmün idiyomatik

KKS teşhisi yapılır. KKS çoğunlukla primer bakteriyel konjunktivitis ve keratitis ile karıştırılır. Çünkü çoğu semptomlar benzerdir. Bakteriyel kültür pozitif çıkar ve topikal antibiyotik uygulamalarından geçici bir iyileşme sağlanır. Başlangıçta kültürlerin pozitif olması ihtiyatla karşılanmalıdır. Çünkü sağlıklı gözden alınan kültür sonuçları da pozitif olabilmektedir. KKS'lı hayvanlarda antibiyotik tedavisinden alınan olumlu sonuçlar nonspesifiktir (Kaswan ve Salisbury, 1990; Whitley ve ark., 1991; Wilkie, 1993; Kaswan, 1994).

Keratokonjunktivitis Sikka'nın Tedavisi

Son yıllara kadar KKS'nın tedavisi amacıyla yapılan uygulamaların amacı, kornea'yı koruyarak kurumasını ve yıkılmasını önlemeye yöneliktir. Bu amaca yönelik en yaygın tedavi şekli, göz yaşı yerine geçen ya da fonksiyonunu gören solüsyon ve pomadların kullanımınıdır. Solüsyonlar kornea'nın ıslak ve nemliliğini sağlayarak göz yaşı yerine geçer. Pomadlar ise daha çok yağlanmayı sağlar ve korumaya yöneliktir (Kaswan ve Salisbury, 1990; Bistner, 1992; Wilkie, 1993).

Yapay Göz Yaşı Preparatları

Bunların normal göz yaşının yerini tutmaları oldukça zordur. Çünkü, normal göz yaşında kornea'nın canlılığı için gerekli besin maddelerinin yanısıra immunoglobulinler, lizozomlar ve gözü enfeksiyonlardan koruyucu maddeler bulunmaktadır. Yapay göz yaşı uygulamalarının yararlı olabilmesi için sık kullanılmaları gereklidir. Etki süreleri göz yaşının atılım zamanına bağlı olarak en fazla 30-90 dakika arasındadır. Bu nedenle, en geç her 4 saate bir lokal olarak uygulanmalıdırlar (Kaswan ve Salisbury, 1990; Wilkie, 1993). Ticari olarak hazırlanmış birçok göz yaşı preparatı mevcuttur. Bunların içerikleri farklılık göstermekte olup, her hayvanda kullanılan solüsyona karşı farklı reaksiyonlar oluşabilmektedir. Bunlar; hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethylcellulose, polyvinyl prolidine ve polyvinyl alcohol gibi hem ıslaklık sağlayıcı hem de buharlaşmayı önleyici maddeler içerirler. Dextran-70 mukomimetik özellikleri olan bir glikoz polimeridir ve bu amaca yönelik olarak değişik ticari preparatları mevcuttur (Kaswan ve Salisbury, 1990; Robertson ve Blogg, 1994). Yapay göz yaşlarının çoğunluğu koruyucu maddeler içerir. Bunlar korneal epitelyum için toksik maddelerdir. KKS'da bu toksik etki daha da önemlidir. Çünkü bunların toksik etkisini azaltacak göz yaşı tabakası

bulunmamaktadır. Bu nedenle uygulamada koruyucu içermeyen yapay göz yaşı preparatları tercih edilir. Bu amaçla koruyucu içermeyen methyllcellulose ya da yapışkan cellulose ve dekstroz solüsyonları mevcuttur. Sodyum hiyaluronik asidin % 0.04'lük solüsyonu göz yaşı yerine kullanılmıştır (Lavach, 1985; Schadler, 1987). Ancak bu solüsyonun hem çok pahalı hem de diğer yapay göz yaşı solüsyonlarından daha etkili olmadığı bildirilmektedir (Kaswan ve Salisbury, 1990; Whitley ve ark., 1991). Solüsyonla birlikte oftalmik pomad kullanılması düşünülmüyorsa, 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).

Bunlar dışında, pelet şeklinde konjunktival forniks içine yerleştirilen ve belirli bir süre devamlı yapay göz yaşı salgılayan preparatlar mevcuttur. Bunlar hayvan sahipleri tarafından göze kolayca yerleştirilebilirler ve günde bir iki kez yenilenmeleri gereklidir. Çünkü bir kaç saat içinde çözünürler. Bu tür preparatların, uzun süre damla şeklinde yapay göz yaşı preparatlarının hayvan sahipleri tarafından kullanılmasının güç olduğu durumlarda faydalı olduğu kabul edilmektedir (Whitley ve ark., 1991).

Göz Yaşı Stimülantları (Parasempatometikler)

Kolinerjik etkili bu ilaçların topikal ya da sistemik kullanımıyla göz yaşı sekresyonu uyarılır. Bu uyarının oluşabilmesi için fonksiyonel lakrimal dokuya ihtiyaç vardır. Kolinerjik stimülasyon pilokarpin'in oral ya da topikal verilmesiyle sağlanabilir. (Whitley ve ark. 1991; Wilkie, 1993).

Pilokarpin'in oral kullanımı; % 2'lik oftalmik solüsyonun her 20 kg. vücut ağırlığı için 2-4 damla şeklinde olmaktadır. Bu doz günde iki üç kez tekrarlanır ve en kolay olarak küçük miktardaki gıdalarla karıştırmak suretiyle verilebilir. Oral kullanılan pilokarpin hipersalivasyon, bradikardi, kusma ve ishale neden olur. Bu belirtiler görülünceye kadar doz günde bir damla artırılarak kullanılır. Pilokarpin'in etki süresi kısadır, ortalama üç saat içinde kaybolur. Bazı hayvanlarda pilokarpin'e karşı hemen cevap alınamaz. İlaça karşı lakrimal cevabı değerlendirebilmek için 2-6 haftalık bir deneme süresinin geçmesi gerektiği bildirilmektedir. Eğer Schirmer test değerlerinde 2-4 hafta içinde bir gelişme olmazsa kullanılan doz günde bir damla ar-

tırılır. Toksikasyon belirtileri oluşursa, bunlar kayboluncaya kadar pilokarpin kullanımı kesilmelidir. Pilokarpin'in oral kullanımı hakkında veteriner oftalmolojistler arasında tam bir fikir birliği yoktur. Zira oral pilokarpin kullanımı FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmamaktadır. Oral pilokarpin kullanımının kontrendike olduğu veya iyi tolere edilemediği hayvanlarda topikal kullanımı önerilebilir. Pilokarpin'in topikal kullanımı göz yaşı sekresyonunu minimal düzeyde artırır ve oküler iritasyona ve iridosiklitis'e neden olabilir. Bu etkilerin; pilokarpin'in % 0.25-0.5 veya % 1'lik solüsyonundan her 4-6 saatte bir, birer damla uygulanarak en aza indirilebileceği belirtilmektedir (Lavach, 1985; Kaswan ve Salisbury, 1990; Whitley ve ark., 1991; Wilkie, 1993).

Mukolitik İlaçlar, Vitamin A ve Retinoik Asit

Aşırı mukusu dağıtmak için % 5-10'luk aseptisitin, yapay göz yaşı ile karıştırılarak kullanılabilir. Ancak bu solüsyon pahalı, güvenilirliği az ve gözde iritasyon yapabilir. KKS olgularının çoğunda mukolitik bir ilaç kullanmadan iyileşme sağlanabilir (Whitley ve ark., 1991; Wilkie, 1993). KKS'lı olgularda, lokal vitamin A ve retinoik asit kullanımı semptomların azalmasına neden olur. Vitamin A epitel hücre büyümesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Ancak vitamin A'nın gözde kullanımı tartışmalıdır. Kesin olarak vitamin A eksikliğine bağlı olarak şekillenmeyen hastalık durumlarında, lokal vitamin A kullanımının yararının şüpheli olduğu ileri sürülmektedir (Tseng ve ark., 1985; Whitley ve ark., 1991).

Antibiyotikler

KKS olgularında göz yaşındaki lizozim seviyesi azalacağından sekonder bakteriyel enfeksiyonlara predispoze bir durum oluşur. Bu nedenle mukopurulent konjunktivitis en sık karşılaşılan klinik bulgudur. Bu gibi durumlarda geniş spektrumlu oftalmik antibiyotik uygulamaları yapılır ve iyi sonuç alınır. Ancak köpeklerde mukopurulent göz yaşı akıntısı gözleendiği zaman; çoğunlukla primer bakteriyel konjunktivitis düşünülmekte ve hayvan KKS ve Schirmer test değerleri açısından değerlendirilmemektedir. Bu durum, hekimi sadece geçici etkinliği olan antibiyotik tedavisine yönlendirmekte ve asıl hastalığın gözden kaçırılmasına neden olmaktadır. Antibiyotiklere cevap alınması hekimi primer problemin bakteriyel konjunktivitis olduğu şeklinde sonuca götürmektedir. Bu gibi du-

rumlarda mutlaka Schirmer testi uygulanmalı ve değerlerdirilmelidir (Kaswan ve Salisbury, 1990; Whitley ve ark., 1991; Wilkie, 1993).

Kortikosteroidler

KKS olgularında kortikosteroid kullanımı tartışmalıdır. Keratitis veya konjunktivitis bulguları bu ilaçların lokal olarak kullanılmasıyla çoğunlukla ortadan kalkar. Bununla birlikte, KKS'lı köpeklerde sıklıkla kornea ülseri şekillenmekte ve kortikosteroidler kollajenaz enzimini aktive ederek, küçük bir korneal ülserin büyümesine ya da kornea'nın perforasyonuna neden olabilmektedir. Bu risk, lagofthalmik ve ekzoftalmik köpeklerde daha da fazladır. Kortikosteroidlerin sistemik kullanımında oküler belirtiler kaybolmakla birlikte korneal ulkus ya da perforasyon riski artmaktadır (Kaswan ve Salisbury, 1990; Whitley ve ark., 1991). KKS olgularında korneal ulkus riski varsa, lokal atropin uygulaması yapılmamalıdır. Çünkü lokal ve sistemik atropin uygulaması göz yaşı sekresyonunu azaltmaktadır (Whitley ve ark., 1991; İzci ve ark., 1995).

Lakrimal Sistem Cerrahisi

Lateral Kantus'un Kısaltılması : Egzoftalmik köpek ırklarında, KKS şekillendiğinde oküler yüzeyin genişliği lezyon genişliğini artırmaktadır. Bu gibi hayvanlarda kalıcı parsial tarsorrhaphi ile geniş olan oküler yüzey daraltılabilmektedir (Kaswan ve Salisbury, 1990).

Parotis Kanalı Transpozisyonu : KKS'nın medikal tedavisinden başarılı sonuç alınmadığında, lakrimal sekresyon yerine salyanın kullanılması amacıyla parotis kanalı transpozisyonu yapılır. Operasyon açık ya da kapalı operasyon tekniği ile gerçekleştirilir. Deneyimli bir cerrah tarafından yapıldığında operasyonun başarı şansı % 63-80 olarak bildirilmiştir. Bu operasyona karar vermeden önce bazal salivasyon oranı ve parotis kanalının kapasitesi iyi araştırılmalıdır. Bunu yapmanın en iyi yolu parotis kanalının papillasından ağız içine geçen salya miktarını gözlemektir. Diğer bir yöntem ise, dile atropin ya da pilokarpin uygulayarak salivasyondaki artışı gözlemektir. 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 (Lavach, 1985; Meredith, 1990; Kaswan ve Salisbury, 1990;

Whitley ve ark., 1991; Bistner, 1992).

Tedavide Yeni Bir Yaklaşım

SİKLOSPORİN

Son yıllarda KKS'nın tedavisinde göz yaşı sekresyonunu uyarmak amacıyla siklosporin kullanımının yararlı olduğu birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Siklosporin öncelikle organ transplantasyonlarında kullanılan nonsitotoksik immunosupresant bir ilaçtır. En önemli etkisi yardımcı T-lenfositlerin aktivitesini selektif bir şekilde inhibe etmesidir. Bunların proliferasyonunu ve gelişmesini, muhtemelen DNA sentezini bozarak engeller. Buna karşılık supresor T-lenfositlerin aktivitesini etkilemez. Ayrıca fibroblast ve keratinosit proliferasyonunu inhibe eder. Siklosporin molekülü son derece lipolitik ve hidrofobiktir. Lokal olarak uygulanmasından sonra terapötik düzeyde kornea ve lakrimal bezlerden kolayca absorbe edilir ve pre-korneal göz yaşı tabakası aköz katmanının sekresyonunu artırır. Siklosporin'in, immunosupresif etkisi yanında hormonal bir etkiyede sahip olduğu ve bu etkiyle göz yaşı sekresyonunu artırabileceği kabul edilmektedir (White, 1986; Gudmundsson ve ark., 1988; Meredith, 1990; Wilkie, 1990; Whitley ve ark., 1991; Bistner, 1992; Barnett ve Crispin, 1993; Laibovitz ve ark., 1993; Wilkie, 1993; Kaswan, 1994).

Siklosporin akut yangılardan çok kronik yangılar üzerinde etkilidir. Lipolitik özelliği nedeniyle, lokal uygulanmasından sonra kısa süre içinde kornea'daki seviyesinin çok yüksek düzeye ulaştığı, hidrofobik özelliği nedeniyle yangılı olmayan gözde terapötik seviyeye ulaşmadığı belirtilmektedir (Kaswan, 1988; Bellot ve ark., 1992; Williams, 1993). Gözün yüzey dokularında farklı kaynaklı kronik yangılara karşı etkilidir. KKS olgularında gelişen korneal vaskülarizasyon, stromal ödem, epitelyal hipertrofi ve skar oluşumu Schirmer test değerlerindeki değişime bağlı olmaksızın iyileşir. Bu nedenle desikkasyona bağlı gelişen sekonder yangısal lezyonların tedavisinde önerilmektedir (Hoffmann ve Weiderholt, 1986; Kaswan, 1988; Barnett ve Crispin, 1993). Siklosporin, lokal kullanımından hemen sonra lakrimal bezlere etki eder. KKS'lı köpeklerde kullanıldığında lakrimasyonda iyileşmenin görülmesi için 2-3 haftalık bir süreye ihtiyaç olduğu bildirilmektedir. Bu geçikme; immunosupresif mekanizma ile uygunluk göstermekte ve siklosporin'in

KKS'lı hayvanlarda lakrimal bezlerde hiperaktif olan yardımcı T-lenfositleri ve lokal otoimmüniteyi supprime ettiği hipotezini doğrulamaktadır (Kaswan ve Salisbury, 1990). KKS'lı hayvanlarda, oftalmik siklosporin kullanımından sonraki etkisi 2-3 haftada şekillenmesine rağmen, tedavi kesildiğinde göz yaşı sekresyonunda 14-24 saat içerisinde hızlı bir düşme olur. Siklosporin yeniden kullanılmaya başlandığında, göz yaşı sekresyonunda 3 saat içinde maksimal düzeyde artış olur. Göz yaşı sekresyonunun bu hızlı geri dönüşü siklosporin'in hormonal etkisiyle açıklanmaktadır (Kaswan ve ark., 1989).

Siklosporin'in lakrimal bezlerdeki hormonal etkisinin değerlendirilmesi şu şekilde yapılmaktadır. Siklosporin'in bağlayıcı proteini siklofilin'dir. Siklofilin, hücre büyümesi ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynar. Siklofilin'in tabii bağlayıcısı olan prolaktin, canlı organizmada immunopermissive bir rol oynar. Lenfositler prolaktin benzeri peptid üretirler ve bunlar lenfosit hücrelerinin siklusunda önemli rol oynar. Prolaktin lakrimal dokudan ve göz yaşı sıvısından identifiye edilmiştir ve lakrimal bezlerde prolaktin reseptörleri oluşur. İmmun kökenli KKS'lı hayvanlarda, lokal lenfokin sekresyonunda prolaktin benzeri protein mevcuttur. Bu proteinler lakrimal bez rejenerasyonunu, sekretorik granül oluşumunu ve granül sekresyonunu inhibe eder. Siklosporin hem lakrimal dokudaki prolaktin reseptörlerini inhibe eder, hem de lenfokin sekresyonunu inhibe eder. İşte siklosporin'in ilk kullanıldığındaki etkisinin 2-3 hafta sonra ortaya çıkmasının nedeni olarak; dejenerel lakrimal dokudaki hücre ve sekresyon granüllerinin rejenerasyonu için geçen süreden kaynaklandığı kabul edilir. Tekrar kullanıldığında 3 saat gibi kısa bir sürede etkimesinin ise sadece doğrudan sekretorik membrana etkimesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (White, 1986; Kaswan ve ark., 1989; Kaswan ve Salisbury, 1990).

Siklosporin'in KKS'lı köpeklerde lokal kullanımının klinik sonuçları ile ilgili yapılan araştırma sonuçlarına göre; ilacın kullanımından elde edilen başarı düzeyi lakrimal bozukluğun derecesine göre değişmektedir. Lakrimal bozukluğun son safhaya ulaştığı köpeklerde, siklosporin ile tedavi edilen gözlerin % 100'ünde 3 ay içinde göz yaşı sekresyonundaki artışın Schirmer test değerlerine göre en az 5 mm/dakika düzeyinde olduğu bildirilmiştir. Eğer, KKS çok ileri derecede ve Schirmer test de-

ğerleri 0-1 mm/dak düzeyinde ise tedavi edilen gözlerin % 59'unda iyileşme gözlemlendiği belirtilmektedir. Tedaviye hiç cevap alınamayan köpeklerden alınan biyopsi örneklerinde lakrimal bezlerde yoğun ve şiddetli yangı ve fibrozis olduğu bildirilmiştir (Kaswan ve ark., 1989; Kaswan ve Salisbury, 1990).

Değişik düzeylerde KKS şekillenmiş hayvanlarda, siklosporin'in lokal kullanımına ilişkin yapılan araştırmalarda, elde edilen başarı sonuçları % 50, 60, 70, 81. 8 ve % 90 olarak bildirilmektedir. Birçok araştırma sonucunda varılan ortak kaniya göre, Schirmer test değerleri 0-2 mm/dak düzeyine kadar düşmüş KKS olgularında topikal siklosporin kullanımından elde edilen başarı oranı oldukça düşüktür. Hastalığın erken dönemlerinde yapılan siklosporin uygulamalarından oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır (Kaswan ve ark., 1989; Kaswan ve Salisbury, 1990; Morgan ve Abrams, 1991; Olivero ve ark., 1991; Whitley ve ark., 1991; Wilkie, 1993; Williams, 1993).

KKS'nın tedavisinde; siklosporin'in % 1-2'lik solüsyonunun günde bir iki kez topikal damla şeklinde kullanılması önerilmektedir. Ancak, bu amaca uygun ve onaylanmış oftalmik siklosporin'in solüsyon preparatı mevcut değildir. Siklosporin'in insan ve karnivorlarda oftalmik kullanımının, FDA (Food and Drug Administration) yönetmeliklerine uygunluğuna yönelik uzun süreden beri klinik çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda oral siklosporin'in, yüksek oranda damıtılmış zeytin yağı ya da mısır özü yağında dilüe edilmesiyle hazırlanan % 1-2'lik solüsyonları kullanılmıştır. Ancak bu solüsyonların gözde lokal irritasyonlara yol açtığı görülmüştür. Aynı zamanda zeytin yağının epitel hasarına yol açtığı belirlenmiştir. İrritasyonun en önemli nedeni olarak oral siklosporin'in içerdiği alkol bildirilmiştir. Damar içi kullanım amacıyla üretilen siklosporin % 30 oranında alkol içerdiği için bu amaca yönelik olarak kesinlikle kullanılmaması önerilmektedir (Kern ve Erb, 1987; Kaswan ve ark., 1989; Morgan ve Abrams, 1991; Olivero ve ark., 1991; Bistner, 1992; Laibovitz ve ark., 1993). Son olarak 1995 yılı Haziran ayında, Amerika Birleşik Devletlerinde, Schering ilaç firması tarafından köpeklerde kronik KKS olgularının tedavisinde kullanılmak üzere, % 0, 2'lik oftalmik siklosporin pomadı üretilmiş olup, lisanslı veteriner hekimlerin denetiminde kullanıma sunulmuştur. İlacın günde iki kez 12 hafta süreyle kullanımını blefaritis, blefarospazm, kaşıntı, konjunktival

hiperemi, hipertrofi ve korneal ödem gibi klinik bulguların azalmasıyla belirlenen, % 81 oranında bir başarı elde edildiği belirtilmektedir. Gözde lokal fungal ya da viral bir enfeksiyonun varlığında ilacın nasıl bir etki oluşturacağını bilinmediği de vurgulanmaktadır (Schering-Plough Animal Health Corp.).

Yapılan araştırmalarda, hazırlanan oftalmik siklosporin'in bilateral olarak göze günde iki kez birer damla şeklinde kullanılması önerilmektedir. İlacın etkisinin değerlendirilmesinde, lokal damlatmadan 3 saat sonra Schirmer test ölçümleri yapılmalıdır.

Hastaların çoğunda, siklosporin'in göz yaşı sekresyonu üzerine etkisi yaklaşık 12 saat sonra başlamaktadır. Uzun süreli faydalarının değerlendirilmesi açısından ilaç en az 3 hafta süreyle kullanılmalıdır. Tedaviye cevap, korneal vaskülarizasyon ve pigmentasyonun gerilemesiyle birlikte oluşur. Her kontrolde Schirmer göz yaşı test değerleri 10 mm/dak'dan küçük olursa, o göz için uygulama sıklığı günde 3'e çıkarılır. Eğer Schirmer test değeri 20 mm/dak'dan fazla olursa, o göze uygulama sayısı günde bire indirilir. Oftalmik siklosporin'in uygulama sıklığı birkaç ay sonra düşürülmelidir. Tedaviye son verilmesiyle, KKS bulgularının nüks etmesi durumunda ilacın hemen uygulanması, göz yaşı sekresyonunu maksimum artırıcı etki yapar. Schirmer test değerlerinin ve oküler bulguların 3 ay içinde düzelmediği durumlarda tedavi etkisiz sayılmaktadır. Ancak aşırı pigmentöz keratitisi'li olgular bu kuralın dışında değerlendirilmektedir. Çünkü, pigmentöz keratitiser oftalmik siklosporin'e yavaş cevap veren vakalar olarak kabul edilmektedir (Kaswan ve Salisbury, 1990; Morgan ve Abrams, 1991; Whitley ve ark., 1991; Bistner, 1992; Wilkie, 1993).

Sonuç olarak; siklosporin'in, lakrimal dejenerasyonun son aşamaya ulaşmadığı KKS olgularında en azından hastalığın ilerlemesini durdurabileceği; erken teşhis ve siklosporin ile tedavi edildiği takdirde görüş kaybının engellenebileceği düşünülebilir. Ayrıca konunun kapsamlı araştırmalar yapmaya değer bulunduğu, yapılacak araştırmaların konuya ilişkin gelişmelere katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Albach, K. A., Laver, M. and Stolze, H. H. (1994). Zur Diagnose der Keratoconjunctivitis sicca bei rheumatoider Arthritis. Die Wertigkeit Verschiedener Tests. Ophthalmologie, 91, 2, 229-234.
- Aquirre, G.D., Rubin, L.F. and Harvey C.E. (1971). Keratocon Conjunctivitis sicca in dogs. JAVMA, 158, 1566-1579.
- Barnett, K. C. (1988). Keratoconjunctivitis sicca : Sex incidence. J. Small Anim. Prac., 29, 531-534.
- Barnett, K. C. and Crispin, S. M. (1993). Cyclosporin in treatment of pannus. Vet. Rec., 11, 276.
- Barrera, R., Mane, C., Rodriguez, J. F. and Jimenez, A. (1992). Keratoconjunctivitis sicca and diabetes mellitus in dogs. JAVMA, 200, 1967-1968.
- Bellot, J. L., Alio, J. L., Ruiz Moreno, J. M. and Artola, A. (1992). Corneal concentration and systemic absorption of cyclosporine-A following its topical application in the rabbit eye. Ophthalmic. Res., 24, 6, 351-356.
- Bistner, S. I. (1992). Recent developments in comparative ophthalmology. Compend. Cont. Educ. Prac. Vet., 14, 10, 1304-1321.
- Collins, B. K., Moore, C. P. and Hagee, J. H. (1986). Sulphanamide associated keratoconjunctivitis sicca and corneal ulceration in a dysuric dog. JAVMA, 189, 924-926.
- Damato, B. E., Allan, D., Murray, S. B. and Lee, W. R. (1984). Senile atrophy of the human lacrimal gland : the contribution of chronic inflammatory disease. Br. J. Ophth., 68, 674-680.
- Gudmundsson, O. G., Benediktsson, H. and Olafsdottir, K. (1988). T-lymphocyte subsets in the human lacrimal gland. Acta Ophthalmologica, 66, 19-23.
- Hawkins, E. C. and Murphy, C. L. (1986). Inconsistencies in the absorptive capacities of Schirmer tear test strips. JAVMA, 188, 511-513.
- Hoffmann, F. and Wiederholt, M. (1986). Topical cyclosporine-A in the treatment of corneal graft reaction. Cornea, 5, 129.
- Hollingsworth, S. R., Canton, D. D., Büyükmihci, W. C. and Farver, T. B. (1992). Effect of topically administered atropine on tear production in dogs. JAVMA, 200, 1481-1484.
- İzci, C., Avki, S. ve Alkan, F. (1995). Köpeklerde lokal atropin uygulamasının gözyaşı sekresyonu üzerine etkisinin deneysel olarak araştırılması. Vet. Bil. Derg., 11, 1, 25-31.
- Kaswan, R. L. (1988). Intraocular penetration of topically applied cyclosporine. Transplantation Proc., 20, 650-655.
- Kaswan, R. L. (1994). Characteristics of a canine model of KCS : effective treatment with topical cyclosporine (Review). Advances in Experimental Medicine and Biology. 350, 583-594.
- Kaswan, R. L., Martin, C. L. and Chapman, W. L. (1984). Keratoconjunctivitis sicca : Histopathologic study of nictitating membrane and lacrimal glands from 28 dogs. Am. J. Vet. Res., 41, 1, 112-118.

- Kaswan, R. L., Martin, C. L. and Dawe, D. L. (1983). Rheumatoid factor determination in 50 dogs with keratoconjunctivitis sicca. *JAVMA*, 183, 1073-1075.
- Kaswan, R. L., Martin, C. L. and Dawe, D. L. (1985). Keratoconjunctivitis sicca : immunological evaluation of 62 canine cases. *Am. J. Vet. Res.*, 46, 2, 376-383.
- Kaswan, R. L. and Salisbury, M. A. (1990). A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. *Vet. Clin. North America : Small Animal Practice*, 20, 3, 583-613.
- Kaswan, R. L., Salisbury, M. A. and Ward, D. A. (1989). Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca, a useful model for human KCS : Treatment with cyclosporine eye drops. *Arch. Ophthalmol.*, 107, 1210-1216.
- Kern, T. J. and Erb, H. N. (1987). Facial neuropathy in dogs and cats : 95 cases. *JAVMA*, 191, 12, 1604-1609.
- Laibovitz, R. A., Solch, S., Andriano, K., O'Connell, M., Silverman, M. H. (1993). Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic quintment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*, 12, 4, 315-323.
- Lavach, J. D. (1985). Lacrimal System, in "Textbook of Small Animal Surgery". Ed. by Douglas H. Slatter, Vol I, W. B. Saunders Comp., London.
- Lucca, J. A., Kung, J. S. and Farris, R. L. (1994). Keratoconjunctivitis sicca in female patients infected with human immunodeficiency virus. *CLAO Journal*, 20, 1, 49-51.
- Ludders, J. W. and Heavner, J. E. (1979). Effect of atropine on tear formation in anaesthetized dogs. *JAVMA*, 175, 585-586.
- Martin, C. L. and Kaswan, R. L. (1985). Distemper associated keratoconjunctivitis sicca. *JAAHA*, 21, 355-359.
- McLaughlin, S. A., Brightman, A. H., Helper, L. C. et al. (1988). Effect of removal of lacrimal and third eyelid glands on Schirmer tear test results in cats. *JAVMA*, 193, 7, 820-822.
- Meredith, R. (1990). Lacrimal System in "Current Techniques in Small Animal Surgery". Ed. by Bojrab, M. J., Lea-febiger, Philadelphia.
- Morgan, R. V. and Abrams, K. L. (1991). Topical administration of cyclosporine for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *JAVMA*, 199, 1043-1046.
- Morgan, R. V. and Bachrach, A. (1982). Keratoconjunctivitis sicca associated with sulphanamide therapy in dogs. *JAVMA*, 180, 432.
- Olivero, D. K., Davidson, M. K. and English, R. V. (1991). Clinical evaluation of 1% cyclosporine for topical treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *JAVMA*, 199, 1039-1042.
- Pflugfelder, S. C., Wilhelmus, K. R., Osato, M. S., Matoba, A. Y. and Font, R. L. (1986). The autoimmune nature of aqueous tear deficiency. *Ophthalmology*, 93, 12, 1513-1517.
- Quimby, F. W., Schwartz, R. S., Poskitt, T. et al. (1979). A disorder of resembling Sjögren's syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 12, 471-476.
- Robertson, B. F. and Blogg, J. R. (1994). Tear replacement solutions, ocular lubricants, agents for diagnosis and symptomatic treatment. *Aust. Vet. Pract.*, 24, 1, 34-40.
- Sansom, J. and Barnett, K. C. (1985). Keratoconjunctivitis sicca in the dog : a review of two hundred cases. *J. Small Anim. Pract.*, 26, 121-131.
- Schadler, H. J. (1987). An alternative treatment for keratoconjunctivitis sicca. *Vet. Med.*, November, 1145-1148.
- Schering-Plough Animal Health Corporation (1995). Optimune (0.2 % Cyclosporine, USP) Ophthalmic Quintment. Kenilworth, New Jersey 07033.
- Seifart, U., Stempel, I. (1994). Trockenes Auge und Diabetes mellitus. *Ophthalmologie*, 91, 2, 235-239.
- Severin, G. A. (1986). "Veterinary Ophthalmology Notes". 2nd ed., Colorado State University, Fort Collins, Colorado.
- Slatter, D. H. (1973). Keratoconjunctivitis sicca in dog produced by oral phenazopyridine hydrochloride. *J. Small Anim. Pract.*, 14, 479-771.
- Slatter, D. H. (1981). "Fundamentals of Veterinary Ophthalmology". W. B. Saunders Comp., Philadelphia, U. S. A.
- Tseng, S. C. G., Maumenee, A. E., Stark, W. J. et al. (1985). Topical retinoid treatment for various dry-eye disorders. *Ophthalmology*, 92, 6, 717-727.
- White, J. V. (1986). Cyclosporine : Prototype of a T-cell selective immunosuppressant. *JAVMA*, 189, 5, 566-570.
- Whitley, R. D., McLaughlin, S. A., Gilger, B. C. and Lindley, D. M. (1991). The treatment for keratoconjunctivitis sicca. *Vet. Med.*, November, 1077-1093.
- Wieczorek, R., Jacobiek, I. A., Sacks, E. H. et al. (1988). The immunoarchitecture of the normal human lacrimal gland : Relevancy for understanding pathologic conditions. *Ophthalmology*, 95, 100-109.
- Wilkie, D. A. (1990). Control of ocular inflammation. *Vet. Clin. North America : Small Animal Practice*, 20, 3, 693-713.
- Wilkie, D. A. (1993). Management of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Compend. Cont. Educ. Prac. Vet.*, 15, 1, 58-63.
- Williams, D. (1993). Chronic superficial keratitis. *Vet. Rec.*, 20, 200.