

Derleme makalesi / Review article

Kedi ve Köpek Pratiğinde Gözyaşının Tanısal Önemi: Biyobelirteç Olarak Yeni Ufuklar

Said Cafer^{1a}, Mehmet Erman Or^{1b*}¹ *İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE*

Diagnostic Importance of Tears in Feline and Canine Practice: New Horizons as a Biomarker

Abstract:

The discovery of biomarkers is very important for the early diagnosis and prevention of diseases in both human and veterinary medicine. Tears are a body fluid that protects the eye from external factors and contains certain proteins and metabolites in its structure. It contains certain components in the blood and therefore carries some markers of both ocular and certain systemic diseases. Since it is obtained by non-invasive means, it has a more advantageous position than other body fluids in terms of its potential as a biomarker. For this reason, it has attracted great interest in human medicine in recent years, and new studies have been carried out especially in the fields of Diabetes Mellitus, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease and even Covid-19. However, veterinary studies are quite limited compared to human medicine. It has great potential in terms of both practicality and cost. However, due to limited studies, more studies and data are needed before tears can be used in routine diagnostic studies in both human and veterinary medicine. In this review, the current use of tears as biomarkers, especially in human medicine, their position in veterinary medicine and their role in systemic diseases will be evaluated, and it is aimed to provide a new perspective on tears in veterinary practice.

Keywords: Tears, Biomarker, Diabetes Mellitus.

MAKALE BİLGİSİ:

ARTICLE INFORMATION:

Geliş / Received:

10.04.2025

Revizyon/Revised:

17.06.2025

Kabul / Accepted:

25.06.2025

ORCIDS:

^a 0009-0002-4470-9890^b 0000-0002-8764-1956

Kedi ve Köpek Pratiğinde Gözyaşının Tanısal Önemi: Biyobelirteç Olarak Yeni Ufuklar

Özet:

Biyobelirteçlerin keşfi hem beşeri hem de veteriner tıbbında hastalıkların erken teşhisi ve önlenmesi için oldukça önemlidir. Gözyaşı, gözü dış etkenlerden koruyan bir vücut sıvısı olup yapısında belirli proteinler, metabolitler ve kandaki bazı bileşenleri (elektrolit ve eser element gibi) barındırır. Bu nedenle oküler hastalıkların yanı sıra belirli sistemik hastalıklardan bazı belirteçler taşır. Non invaziv yöntemlerle elde edilmesi, gözyaşını diğer vücut sıvılarına göre daha avantajlı bir biyobelirteç kaynağı haline getirmektedir. Bu sebepten dolayı özellikle beşeri tıpta son yıllarda büyük ilgi toplamış ve özellikle Diabetes Mellitus, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı ve hatta Covid-19 alanlarında yeni çalışmalara imza atılmıştır. Ancak, veteriner tıbbındaki çalışmalar beşeri tıp ile kıyaslandığında oldukça sınırlıdır. Fakat sınırlı çalışmalar sebebiyle gözyaşının hem beşeri hem de veteriner tıbbında rutin tanı çalışmalarında kullanılmaya başlanması için daha fazla çalışmaya ve veriye ihtiyaç vardır. Bu derlemede günümüzde özellikle beşeri tıpta gözyaşının bir biyobelirteç olarak kullanımının, veteriner tıbbındaki konumu ve sistemik hastalıklardaki rolleri değerlendirilerek veteriner pratiğine yeni bir bakış açısı kazandırılması hedeflenmektedir.

Anahtar kelimeler: Gözyaşı, Biyobelirteç, Diabetes Mellitus.



Giriş

Oküler yüzey çevresel ajanlara sürekli maruz kalmaktadır (Sebbag ve ark., 2019). Gözyaşı filmi gözün yüzeyini kaplayan ve gözü dış ortamdaki etkenlere karşı koruyan sıvı bir bariyerdir. Göz yüzeyini nemlendirme, korneaya oksijen ve elektrolit sağlama gibi görevleri bulunur (Ritchoo ve ark., 2022). Köpeklerin gözyaşındaki elektrolit bileşimi ilk kez 2020 yılında bildirilmiştir (Knight ve Ben-Shlomo, 2020). Dış yaralanmalara karşı doku onarımı ve doku bakımı proaktif olarak hücresel tepkilerle gözyaşı aracılığıyla sağlanır. Gözyaşının salgılanması, dağılımı ve emilimi arasındaki denge ile gözün kornea ve konjonktivasının sağlığı korunur (Sebbag ve ark., 2019; Nandi ve ark., 2021). Yaralanmalar sonrası gözyaşında yara iyileşme belirteçleri de saptanmıştır (von Thun Und Hohenstein-Blaul ve ark., 2013). Buna ek olarak sistemik hastalıkların, kan ile göz arasında bulunan bariyerler sayesinde gözyaşı filmine geçmesi engellenir (Tan ve ark., 2024).

Gözyaşının üç katmanı bulunur. Gözyaşı, gözyaşı filminin stabilitesinden sorumlu olan bir dış lipid tabakasından, içerisinde barındırdıkları protein ve elektrolit gibi küçük molekülleri içeren orta sulu katman ve kornea ile etkileşime giren içteki mukus tabakasından oluşur. Yapılarında elektrolitler, su, proteinler, glikoproteinler ve peptitler içerirler (Pieczyński ve ark., 2021; Ritchoo ve ark., 2022). Bunların yanı sıra yapılarında nükleotidler ve mRNA gibi genetik bileşenler de mevcuttur (Nandi ve ark., 2021).

Gözyaşı bileşimi (protein, ph vb), türlere ve yaşam ortamına bağlı olarak farklılık gösterir (Raposo ve ark., 2020). Örneğin, yetişkin bir insanın gözyaşında 6-10 mg/ml protein bulunurken, tavşanlarda gözyaşı daha alkali, sığır ve insan gözyaşı ise pH 7 civarındadır. Köpeklerde bu değer 7.6 ve kedilerde ise 6.8 civarındadır (Beckwith-Cohen ve ark., 2014; Ghosh ve ark., 2014; Veloso ve ark., 2021).

Köpeklerin gözyaşı üretimi üzerine yapılan bir çalışmada gözyaşı üretiminde haftalık, başka bir çalışmada ise günlük (sabah 10.00 ile 16.00 arasında) önemli değişimler raporlanmıştır (Berger ve King, 1998). Bu değişimler 0.7 mm'lik Schirmer gözyaşı testi 1 (STT1) değerinde bulunmuştur. Aynı çalışmada kısırlaştırılmış erkek hayvanlarda, diğer hayvanlara göre daha fazla gözyaşı üretimi bildirilmiştir (Hartley ve ark., 2006). Buna ek olarak, yavru köpeklerin gözyaşı üretimi azdır. Ayrıca yavru köpeklerde lakrimal bezi innerv eden sinirlerin veya lakrimal bez dokusunun tam gelişmemesi nedeniyle gözyaşı üretiminin daha az olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle gözyaşı analizleri 9-10 haftalık köpeklerde daha güvenilir sonuçlar verir (Broadwater ve ark., 2010). Bu çalışmalar gözyaşı üretiminin haftalık ve gün içi değişimler

yaşadığını, yaşa, cinsiyete hatta kısır olup olmamasına kadar değişen faktörlere bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Fakat gün içi dalgalanmaları klinik tanıda kayda değer bir önem teşkil etmemektedir (Hartley ve ark., 2006).

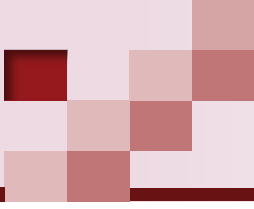
Son yıllarda gözyaşı, beşeri tıpta biyobelirteç olarak incelenmiş; veteriner tıbbında ise fizyolojik ve patolojik göstergeler olarak potansiyeli ortaya konmuştur (Nandi ve ark., 2021; Shafi ve ark., 2023). Bu derlemede gözyaşının bir biyobelirteç olarak kullanımının veteriner hekimliğindeki konumu ve sistemik hastalıklardaki rolleri değerlendirilerek veteriner hekimlik pratiğinde gözyaşına yeni bir bakış açısı kazandırılması hedeflenmektedir.

1. Gözyaşının Biyobelirteç Olarak Kullanımı

1.1. Gözyaşı İçeriğinin Önemi

Kan, tükürük, idrar, beyin omurilik sıvısı gibi vücut sıvıları hastalıkların teşhisi için biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Gözyaşı da son yıllarda potansiyel bir biyobelirteç kaynağı olarak görülmektedir. Diğer vücut sıvılarına göre daha ucuz, kolay ve non-invaziv yöntemlerle toplanması gibi avantajlara sahip olması gözyaşını, hastalıkların teşhisinde biyobelirteç olarak kullanılması için umut verici bir alternatif yapabilir (Hagan ve ark., 2016; Nandi ve ark., 2021). Mikroorganizma kontaminasyon riski taşımaması, daha güvenilir sonuçlar sağlar. Özellikle son yıllarda beşeri tıpta yapılan çalışmalar, gözyaşının belirli hastalık süreçleriyle güçlü korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (Nandi ve ark., 2021).

Otonom sinir sistemi gözyaşı üretimini kontrol etmesinin yanı sıra gözyaşı bileşenlerinin salgılanmasını sağlayan lakrimal bezleri uyarır (Nandi ve ark., 2021). Koyunlar üzerine yapılan bir çalışmada gözyaşında eser element değerleri ölçülmüştür (Tarhan ve ark., 2016). Özellikle sulu orta kısımda sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, demir ve bakır gibi çözülmüş katyonların yanı sıra klor, bikarbonat ve fosfat gibi anyonların yüksek konsantrasyonları bulunur (Davis ve Townsend, 2011). Moleküllerin kandan gözyaşına kolaylıkla geçebilmesi nedeniyle, gözyaşındaki biyobelirteç seviyeleri genellikle kandaki düzeylere benzerlik göstermektedir (Nandi ve ark., 2021). Atlarda yürütülen bir çalışmada serum üre seviyeleri ile gözyaşı üre seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (Zapata ve ark., 2005). Ayrıca diyabetik hastaların gözyaşındaki glikoz seviyelerinin kandaki seviyelerle korelasyon göstermesi dolayısıyla glikoz seviyelerinin gözyaşı bazında incelenmesine yönelik sensörler de geliştirilmiştir. Glokom ve diyabetik retinopati gibi oftalmik hastalıkların teşhisinde de gözyaşının kullanımı bildirilmiştir (Nandi ve ark., 2021).



Gözyaşı proteinlerinin koruyucu bir bariyer olarak görev almasının yanı sıra, pH'sının da bu süreçlerde etkinliği vardır. Oküler ortam değiştiğinde pH da bundan etkilenir. Deri geçirgenliği ve antimikrobiyal süreçlerde rol oynayan pH'nın gözyaşında da benzer etkiye sahip olması muhtemeldir ve çeşitli hastalık süreçlerinde değişiklik gösterir. Örneğin, insan gözyaşı keratit ve nazolakrimal kanal stenozu gibi patolojik süreçlerde daha alkali olmaktadır. Bu ve benzeri örnekler gözyaşı pH'sının başlı başına bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Beckwith-Cohen ve ark., 2014).

1.2. Proteinlerin Gözyaşındaki Önemi

Günümüzde gözyaşının biyobelirteç olarak düşünülmesinin en büyük sebeplerinden birisi yapılarındaki proteinlerdir ve protein analizleri hem beşeri hem de veteriner hekimlikte biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Ritchoo ve ark., 2022). Ayrıca ter gibi bazı vücut sıvılarında protein bulunmamasına karşın gözyaşı sıvısının önemli ölçüde protein içermesi nedeniyle potansiyel bir biyobelirteç olarak diğer vücut sıvılarından daha avantajlı bir konumdadır. Hem uygulanabilirlik hem de maliyet bakımından büyük bir potansiyel barındırmaktadır (Nandi ve ark., 2021). Buna ek olarak gözyaşının protein içeriklerinin gün içerisinde değişmediği köpeklerde bildirilmiştir (Page ve ark., 2020). Ancak lokal ve sistemik hastalıklar nedeniyle gözyaşı protein içeriği değişebilir (Ritchoo ve ark., 2022).

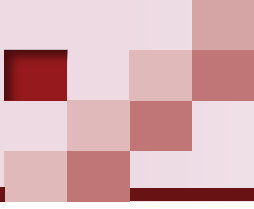
Günümüzde gözyaşı içeriğinde bir kısmı lakrimal türevli (lakrimal bezler tarafından salgılanan), diğer bir kısmı ise serum türevli (konjonktival kılcak damarlardan gözyaşına sızan) 1500 den fazla protein tanımlanmıştır (Sebbag ve ark., 2018). Fakat laktoferrin, lizozim ve gözyaşına özgü iki protein olmak üzere önemli dört ana protein bulunur (Ghosh ve ark., 2014). Bu ana proteinler insan ve diğer hayvanlarda benzerdir ayrıca yangısal yanıtları düzenler, yara iyileşmesini ve antibakteriyel korumayı sağlar (Guedes ve ark., 2021; Nandi ve ark., 2021). Proteinlerin çoğu laktoperoksidaz ve laktotransferin gibi savunma sisteminde görev alan proteinlerdir. Kediler üzerinde yapılan bir çalışmada gözyaşı proteinleri *Toxoplasma gondii* enfeksiyonunun kronik fazında, parazite karşı bağışıklık tepkileriyle ilişkilendirilmiştir (Guedes ve ark., 2021). Ayrıca konjonktivitli kedilerin gözyaşında da yangısal yanıt seviyelerinde anlamlı artışlar bildirilmiştir (Davari ve ark., 2024). Enfeksiyonlara ek olarak konjonktivanın alerjenlere maruziyeti sonucu gözyaşında histamin ve prostaglandin artışı gözlenmiştir (Proud ve ark., 1990).

2. Gözyaşı Örneklerinin Toplanması

Gözyaşı numuneleri çeşitli teknikler ile elde edilirler. Bu tekniklere bağlı olarak elde edilen numunenin içeriği de değişir (Nandi ve ark., 2021). Gözyaşı proteini çalışmalarında en çok tercih edilen teknik mikrokapiller tüplerin kullanıldığı doğrudan ve schirmer gözyaşı şeritleri veya oftalmik süngerlerin kullanıldığı dolaylı örneklemelerdir (Ritchoo ve ark., 2022). Schirmer gözyaşı testleri gözyaşı elde etmek için rutin muayenelerde kullanılan en yaygın yöntemdir. Geleneksel olarak kullanılan Schirmer gözyaşı testi 1 (STT-1) ve topikal anestezi damlatılarak elde edilen Schirmer gözyaşı testi 2 (STT-2) olmak üzere ikiye ayrılırlar (Berger ve King, 1998).

Rutin oftalmik muayeneler için STT-1 güvenilir kabul edilir ve özellikle köpeklerde keratokonjunktivitis sikka tanısı için rutin bir yöntemdir (Ritchoo ve ark., 2022; Sebbag ve ark., 2020). STT-1, şeridin bir ucunun 1 dakika kadar alt konjonktivaya yerleştirilmesiyle uygulanır (Ritchoo ve ark., 2022). İnsanlarda bu süre 5 dakikaya kadar çıkabilmektedir, ancak köpeklerde bu süre 1 dakika ile sınırlandırılmıştır (Barabino ve ark., 2004). Elde edilen gözyaşı üretim değerleri köpekler için 15-25 mm/dakika'dır (Ritchoo ve ark., 2022). Gözyaşı üretimi çeşitli süreçlerle birlikte değişkenlik göstermektedir. Üretimindeki bir azalma kornea yangısına ve körlüğe yol açabilir (Hartley ve ark., 2006). Kedilerde, başka tanı testlerine ek olarak 9 mm/dakikadan az STT-1 ölçümleri kedilerde gözyaşı eksikliğinden şüphelenilmektedir (Sebbag ve ark., 2015). Gözyaşı filminin yenilenebilmesi için testler arasında en az 10 dakika süre olması gerektiği raporlanmıştır (Sebbag ve ark., 2019). Fakat yapılan son çalışmalarda belirli proteinlerin incelenmesinin STT-1 ile mümkün olmadığı gözlenmiştir (Ritchoo ve ark., 2022). Ayrıca STT-1 testi kolay olmasına karşın uygulama esnasında konjonktivayı tahriş edebilir ve kornea ülserasyonu veya pigment birikimine sebep olabilir (Barabino ve ark., 2004; Ritchoo ve ark., 2022). Göz tahrişinden dolayı gözyaşı örneklerinin hacmi artabilir ve bileşenlerin seyreltilmesine sebep olabilir (Nandi ve ark., 2021).

STT değerleri ilaç kullanımıyla birlikte değişiklik gösterebilmektedir. Genel anestezi, asepromazin ve ksilazinin kedilerde kullanımı üzerine yapılan bir çalışmada sedasyon ve anestezinin gözyaşı üretimini azalttığı bildirilmiştir. Bundan dolayı sedasyon sırasında oküler koruyucu sıvıların kullanımı önerilmiştir (Ghaffari ve ark., 2010; Pêche ve ark., 2015). Bu konuda bir çalışmada sodyum hiyaluronat kullanımı önerilmiştir (Madruga ve ark., 2023). Üretimdeki bu düşüşlerin diğer çalışmalarda 24 saate kadar sürdüğü, uygulanan antikolinergik ilaçların anestezi sonrası STT değerlerini daha da düşürdüğü gözlenmiştir (Herring ve ark., 2000). Ayrıca



sedasyondan bağımsız oküler muayenelerde kullanılan tropikamidin de gözyaşı üretimini azalttığı bildirilmiştir, fakat bu azalmaların 4 saatin sonunda düzeldiği raporlanmıştır (Margadant ve ark., 2003). Buna karşın stresin kedilerde gözyaşı üretimini artırdığı gözlenmiştir (Donat Almagro ve ark., 2024).

Mikrokapiller tüpler, gözyaşı örnekleri için kullanılan bir diğer yaygın yöntemdir. Bu yöntemde bir mikrokapiller tüp gözün köşesine yerleştirilir ve tüpün içerisine gözyaşı örneği alınır. Uygulama esnasında göze temas minimum olduğu için gözün tahrişi engellenir ve bu sayede bileşen seyrilmesi görülmez, fakat STT ile karşılaştırıldığında elde edilen numune miktarı çok azdır ve numuneyi toplamak uzun zaman alır (Nandi ve ark., 2021; Ritchoo ve ark., 2022).

Oftalmik süngerler selüloz, polivinil asetat, polyester ve poliüretan gibi malzemelerden üretilirler ve alt göz kapağına yerleştirilirler. Gözyaşı hızlı emilir, schirmer veya mikrokapiller tüplere göre daha fazla numune toplanır. Fakat numune bileşenleri değişebilir ve metabolit geri kazanımları schirmer şeritlerinden daha az verimlidir ayrıca konjonktivaya temasından dolayı, schirmer testleri ile benzer oküler hasar riskleri içerir (Nandi ve ark., 2021; Ritchoo ve ark., 2022). Çalışmalarda gözyaşı toplamada, polivinilasetat'ın özellikle selülozdan daha iyi olduğu bildirilmiştir, fakat schirmer şeritleriyle kıyaslandıklarında önemli ölçüde düşük miktarda örnek elde edilmiştir (Harrington ve ark., 2018; Sebbag ve ark., 2018).

Gözyaşı toplama tekniklerinden bağımsız olarak oküler swap yöntemi ile günümüzde *Canine distemper virus* (CDV) tanısı hakkında bazı çalışmalar bildirilmiştir. Alınan numunelerin RT-PCR ile incelenmesi sonucu pozitif vakalar saptanmıştır (Hasircioğlu ve ark., 2021).

3. Sistemik Hastalıklarda Gözyaşının Tanısal Önemi

3.1. Diabetes Mellitus ve Diyabetik Retinopati

Diabetes Mellitus (DM), insülin üretiminden veya etkisindeki bozukluklardan kaynaklanan endokrin bir hastalıktır, ciddi komplikasyonlara ve ölüme yol açabilir (Cantero ve ark., 2023; Winiarczyk ve ark., 2020). Kedi ve köpeklerde insüline bağımlı olmayan ve insüline bağımlı olmak üzere iki klinik formu görülür. En yaygını hipoinsülinemi ile karakterize olan tip I diyabetir. Bu sebeple düzenli olarak eksojen bir insülin kaynağı gerektirir (Cantero ve ark., 2023). Kan glikoz seviyelerini düzenli kontrol etmek zor olabilir ve bazen hayvan insülin eksikliği veya insülin direnci sebebiyle hiperglisemiye girebilir (Cantero ve ark., 2023). Bu durum da vasküler ve

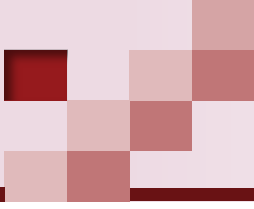
metabolik patolojilere sebep olarak birçok organda hasara yol açabilir (Winiarczyk ve ark., 2020). Bunun sonucunda ise başlıca gözlerde olmak üzere çeşitli dokularda patofizyolojik değişiklikler meydana gelir. Oküler bulgular arasında en yaygınları ise keratokonjunktivitis sikka, kornea ülserleri, kornea apseleri, katarakt, üveit, retinopatiler ve nöropatilerdir. Özellikle köpeklerde açlık plazma glikozu 600mg/dl'nin üzerine çıktığında retinopatilere yatkınlık artar (Cantero ve ark., 2023). Oküler bulgular hastalığın başlangıcından itibaren 1-4 yıl arasında, önce retina kanalamalarıyla birlikte gelişir (Winiarczyk ve ark., 2022). Tanı yöntemleri kan almayı gerektiren invaziv prosedürlerden oluşur (Winiarczyk ve ark., 2020).

Retinopati, diyabetin yaşla birlikte görülme sıklığı artan bir komplikasyonudur ve her iki tip diyabette de görülür. Hastalığın ileri aşamalarında etkili bir tedavi yoktur ve görüş kaybına sebebiyet verir (Nandi ve ark., 2021). Özellikle ciddi semptom olmaksızın hızlı bir şekilde gelişmesi, hastalığın erken aşamalarında tanı amaçlı biyobelirteçlerin kullanımı hem beşeri hem de veteriner hekimlikte büyük ilgi görmektedir (Csősz ve ark., 2012). Fakat veteriner hekimlik pratiğinde biyobelirteçlerin seçiminde invaziv olmayan yöntemleri uygulamak daha pratiktir ve gözyaşını, non-invaziv yollardan elde edilebilmesinden dolayı diyabet tanısında uygulanabilir bir biyobelirteç kaynağı haline getirir. Bu konuda yapılan çalışmalarda diyabetik köpeklerin gözyaşında sağlıklı köpeklerin gözyaşından farklı şekilde ifade edilen proteinler tanımlanmıştır. Bu proteinler seviyesi azalan (aşağı düzenlenen) ve hücrel sinyal iletiminde rol oynayan SRC kinaz sinyal inhibitörü 1, Rab-13, C3, 28S ribozomal protein, mitokondriyal ribozomal S31 ve 60S ribozomal'dir (Winiarczyk ve ark., 2020; Winiarczyk ve ark., 2022).

Beşeri hekimlikte yapılan çalışmalarda ise diyabetik insanların gözyaşında protein seviyelerinin farklı olduğu gözlenmiştir. Retinopati derecesi arttıkça belirli protein seviyeleri de artmaktadır (Ghosh ve ark., 2014). Yapılan başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup diyabetik insanların gözyaşında, sağlıklı bireylere kıyasla lipokalin 1, laktotransferrin, lakritin, lizozim C ve lipofilin A gibi belirli proteinlerin önemli ölçüde yüksek seviyelerde olduğu bildirilmiştir (Csősz ve ark., 2012). Bu sonuçlar hem beşeri hem de veteriner hekimlik alanlarında, DM tanısında gözyaşındaki proteinlerin çeşitlerinin ve seviyelerinin önemli birer tanı aracı olabileceğini göstermektedir.

3.2. Kanser

Kanser, anormal hücrelerin geri döndürülemez DNA



değişiklikleri ile kontrolsüz büyümesiyle oluşan bir hastalık grubudur. DNA değişikliklerine sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonlar aracılık edebilmektedir. Kedi ve köpeklerin kanser tanılarında X-ışınları, ultrason, manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi gibi tanısal görüntüleme metotları uygulanır. Bununla birlikte sitolojik ve histopatolojik analizlerden de yararlanılır (Lellbach ve ark., 2024). Mortalite ve morbiditenin çok ciddi durumlara varabilmesinden dolayı erken tanı çok önemlidir ve kanser çalışmaları için gözyaşı potansiyel bir biyobelirteç olması nedeniyle yoğun ilgi görmektedir (Nandi ve ark., 2021). Metastatik meme kanseri hastalarının gözyaşından izole edilen eksozomlarda onkogenik miRNA'lar görülmüştür (Inubushi ve ark., 2020). Başka bir çalışmada insan gözyaşında tanımlanan lakriglobin isimli bir protein, meme kanseri ve metastazında gözyaşında yüksek oranda saptanmıştır. Bu proteinler meme kanseri ve metastazında oldukça spesifiklerdir. Bu protein özellikle gastrointestinal ve üreme sistemlerinin dokularında bulunan, kanser metastazı biyobelirteci olan mammaglobin B proteinine özdeştir. Lakriglobin aynı zamanda kolon ve akciğer kanserine sahip hastaların gözyaşı örneklerinde de tespit edilmiştir (Boptom ve ark., 2001). Ayrıca kanser hastası insanların gözyaşında lakriglobine ek protein desenlerinde de önemli farklılıklar bildirilmiştir (Lebrecht ve ark., 2009). Köpekler üzerindeki çalışmalar oldukça sınırlı olmasına karşın kanserli köpeklerin gözyaşında aktin, albümin seviyelerinde ve insandaki lakriglobuline benzer fakat tanımlanamamış bir proteinde önemli farklılıklar bulunmuştur (de Freitas Campos ve ark., 2008).

3.3. Beşeri Hekimlikteki Diğer Uygulama Alanları

Kronik, nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığına sahip hastaların gözyaşı sıvılarında uzama başlatma faktörü 4E gibi belirli proteinler ve mikroRNA-200b-5p gibi mikroRNA'lar tanımlanmış olup potansiyel bir biyobelirteç olarak belirlenmiştir (Kenny ve ark., 2019). Bir başka yaygın nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığında gözyaşı sıvılarında azalma ve belirli proteinlerin yukarı regülasyonları bilinmektedir (Nandi ve ark., 2021). Koronavirüs-19 (COVID-19) hastalarının gözyaşında şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü saptanmıştır (xia ve ark., 2020). Veteriner tıbbında, kedi ve köpeklerde nörodejeneratif veya viral hastalıklara (viral yükün gözyaşı üzerinde saptanmasına karşın biyobelirteç olarak gözyaşının kullanımı) yönelik benzer çalışmalar eksiktir ve bu alanda araştırmalar teşvik edilmelidir.

Sonuç

Diabetes Mellitus ve kanser gibi belirli sistemik hastalıkların

erken teşhisi bazı olgularda sağkalım ve prognoz için oldukça önemlidir. Fakat tanı için gerekli maliyetler ve invaziv işlemler hasta sahiplerini ve veteriner hekimleri oldukça kısıtlamaktadır. Buna karşın yapılan çalışmalarda, gözyaşının yapısında çok sayıda protein ve metabolit bulunması, gelecekte rutin muayenelerde de gözyaşının erken teşhis için birer biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Pubmed ve SCI tabanlı aramalarda konu ile ilgili 1200 adet beşeri çalışmaya rastlandığı halde çok az sayıda kedi ve köpek çalışmasına rastlanmıştır. Bu nedenle kedi ve köpeklerde gözyaşı biyobelirtecini spesifik hastalıklarla korelasyonunu inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle, gözyaşı toplama yöntemlerinin standardize edilmesiyle veteriner pratiğinde gözyaşının kullanılmasının, erken tanı ve prognoz açısından değerli olacağı kanısındayız.

Teşekkür: Bu çalışma herhangi bir tez çalışmasına dayanmamaktadır ve daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmamıştır.

Mali Destek: Bu araştırma herhangi bir finansman kuruluşundan/sektöründen hibe/destek almamıştır

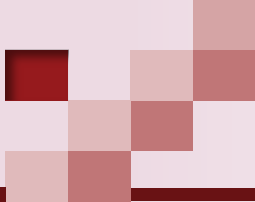
Etik Beyanı: Bu çalışmada etik kurul iznine gerek yoktur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

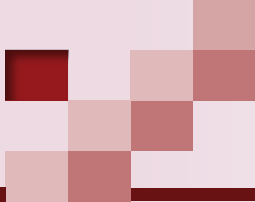
Yazar Katkıları: Bu derlemede konu seçimi, içerik planlaması ve bilimsel yönlendirme Prof. Dr. Mehmet Erman Or tarafından, literatür taraması ve metnin yazımı Said Cafer tarafından gerçekleştirilmiştir..

Kaynaklar

1. Aupperle-Lellbach, H., Kehl, A., de Brot, S., & van der Weyden, L. (2024). Clinical Use of Molecular Biomarkers in Canine and Feline Oncology: Current and Future. *Veterinary sciences*, 11(5), 199. <https://doi.org/10.3390/vetsci11050199>
2. Barabino, S., Chen, W., & Dana, M. R. (2004). Tear film and ocular surface tests in animal models of dry eye: uses and limitations. *Experimental eye research*, 79(5), 613–621. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2004.07.002>
3. Beckwith-Cohen, B., Elad, D., Bdolah-Abram, T., & Ofri, R. (2014). Comparison of tear pH in dogs, horses, and cattle. *American journal of veterinary research*, 75(5), 494–499. <https://doi.org/10.2460/ajvr.75.5.494>
4. Berger, S. L., & King, V. L. (1998). The fluctuation of tear production in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 34(1), 79–83. <https://doi.org/10.5326/15473317-34-1-79>
5. Broadwater, J. J., Colitz, C., Carastro, S., & Saville, W. (2010). Tear production in normal juvenile dogs. *Veterinary ophthalmology*, 13(5), 321–325. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2010.00820.x>
6. Cantero, F., Ortillés, Á., Teresa Peña, M., & Leiva, M. (2023). Prevalence of ocular findings and their association with glycemia in dogs with diabetes mellitus: A 10-year clinical study (2009-2019). *Open veterinary journal*, 13



- (5), 620–628. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2023.v13.i5.15>
7. Csősz, É., Boross, P., Csutak, A., Berta, A., Tóth, F., Pólska, S., Török, Z., & Tózsér, J. (2012). Quantitative analysis of proteins in the tear fluid of patients with diabetic retinopathy. *Journal of proteomics*, 75(7), 2196–2204. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.01.019>
8. Davari, A., Tabandeh, M. R., Abarkar, M., & Torkaman, B. (2024). Tear cytokines as potential markers of inflammation in feline conjunctivitis. *Veterinary ophthalmology*, 10.1111/vop.13261. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/vop.13261>
9. Davis, K., & Townsend, W. (2011). Tear-film osmolarity in normal cats and cats with conjunctivitis. *Veterinary ophthalmology*, 14 Suppl 1, 54–59. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2011.00916.x>
10. de Freitas Campos, C., Cole, N., Van Dyk, D., Walsh, B. J., Diakos, P., Almeida, D., Torrecilhas, A., Laus, J. L., & Willcox, M. D. (2008). Proteomic analysis of dog tears for potential cancer markers. *Research in veterinary science*, 85(2), 349–352. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.11.006>
11. Donat Almagro, L., Moutinho, I., Mendes de Oliveira, V., & Ferreira Gonçalves, G. (2024). Impact of stress on the tear production of healthy cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 26(3), 1098612X241233116. <https://doi.org/10.1177/1098612X241233116>
12. Evans, V., Vockler, C., Friedlander, M., Walsh, B., & Willcox, M. D. (2001). Lacryglobin in human tears, a potential marker for cancer. *Clinical & experimental ophthalmology*, 29(3), 161–163. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2001.00408.x>
13. Ghaffari, M. S., Malmasi, A., & Bokaie, S. (2010). Effect of acepromazine or xylazine on tear production as measured by Schirmer tear test in normal cats. *Veterinary ophthalmology*, 13(1), 1–3. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2009.00738.x>
14. Ghosh, S., Ghosh, S., Azharuddin, M., Bera, S., Datta, H., & Dasgupta, A. (2014). Change in tear protein profile in diabetic retinopathy with duration of diabetes. *Diabetes & metabolic syndrome*, 8(4), 233–235. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.019>
15. Guedes, P. E. B., Veloso, J. F., Lacerda, L. C., Santana, J. O., Mora-Ocampo, I. Y., Pirovani, C. P., Cruz, R. D. S., Munhoz, A. D., & Carlos, R. S. A. (2021). Protein expression of the tear film of domestic cats before and after inoculation with *Toxoplasma gondii*. *BMC veterinary research*, 17(1), 386. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-03080-9>
16. Hagan, S., Martin, E., & Enríquez-de-Salamanca, A. (2016). Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: potential use for predictive, preventive and personalised medicine. *The EPMA journal*, 7(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0065-3>
17. Hartley, C., Williams, D. L., & Adams, V. J. (2006). Effect of age, gender, weight, and time of day on tear production in normal dogs. *Veterinary ophthalmology*, 9(1), 53–57. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2005.00437.x>
18. Hasircioğlu, S., & Aslım, H. P. (2021). Detection of Canine Distemper Virus from Ocular Swab and Blood Samples in Dog by Real-Time RT-PCR Method. *Kocatepe Veterinary Journal*, 14(4), 415–421.
19. Herring, I. P., Pickett, J. P., Champagne, E. S., & Marini, M. (2000). Evaluation of aqueous tear production in dogs following general anesthesia. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(5), 427–430. <https://doi.org/10.5326/15473317-36-5-427>
20. Inubushi, S., Kawaguchi, H., Mizumoto, S., Kuniyama, T., Baba, M., Cafer ve Or, 2025
- Kitayama, Y., Takeuchi, T., Hoffman, R. M., Tanino, H., & Sasaki, R. (2020). Oncogenic miRNAs Identified in Tear Exosomes From Metastatic Breast Cancer Patients. *Anticancer research*, 40(6), 3091–3096. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14290>
21. Kenny, A., Jiménez-Mateos, E. M., Zea-Sevilla, M. A., Rábano, A., Gili-Manzanaro, P., Prehn, J. H. M., Henshall, D. C., Ávila, J., Engel, T., & Hernández, F. (2019). Proteins and microRNAs are differentially expressed in tear fluid from patients with Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 9(1), 15437. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51837-y>
22. Knight, L. N., & Ben-Shlomo, G. (2020). Electrolyte composition of tears in normal dogs and its comparison to serum and plasma. *Experimental Eye Research*, 201, 108265. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108265>
23. Lebrecht, A., Boehm, D., Schmidt, M., Koelbl, H., & Grus, F. H. (2009). Surface-enhanced Laser Desorption/Ionisation Time-of-flight Mass Spectrometry to Detect Breast Cancer Markers in Tears and Serum. *Cancer genomics & proteomics*, 6(2), 75–83.
24. Madruga, G. M., Ribeiro, A. P., & Martins, L. R. (2023). Effect of 0.15% sodium hyaluronate on tear film breakup time in healthy anesthetized cats. *Veterinary ophthalmology*, 26(1), 46–52. <https://doi.org/10.1111/vop.13030>
25. Margadant, D. L., Kirkby, K., Andrew, S. E., & Gelatt, K. N. (2003). Effect of topical tropicamide on tear production as measured by Schirmer's tear test in normal dogs and cats. *Veterinary ophthalmology*, 6(4), 315–320. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2003.00313.x>
26. Nandi, S. K., Singh, D., Upadhyay, J., Gupta, N., Dhiman, N., Mittal, S. K., & Mahindroo, N. (2021). Identification of tear-based protein and non-protein biomarkers: Its application in diagnosis of human diseases using biosensors. *International journal of biological macromolecules*, 193(Pt A), 838–846. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.198>
27. Page, L., Allbaugh, R. A., Mochel, J. P., Peraza, J., Bertram, M., & Sebbag, L. (2020). Impact of diurnal variation, sex, tear collection method, and disease state on tear protein levels in dogs. *Veterinary ophthalmology*, 23(6), 994–1000. <https://doi.org/10.1111/vop.12840>
28. Peche, N., Köstlin, R., Reese, S., & Pieper, K. (2015). Postanaesthetic tear production and ocular irritation in cats. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, 43(2), 75–82. <https://doi.org/10.15654/TPK-140182>
29. Pieczyński, J., Szulc, U., Harazna, J., Szulc, A., & Kiewisz, J. (2021). Tear fluid collection methods: Review of current techniques. *European journal of ophthalmology*, 31(5), 2245–2251. <https://doi.org/10.1177/1120672121998922>
30. Proud, D., Sweet, J., Stein, P., Settipane, R. A., Kagey-Sobotka, A., Friedlaender, M. H., & Lichtenstein, L. M. (1990). Inflammatory mediator release on conjunctival provocation of allergic subjects with allergen. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 85(5), 896–905. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(90\)90075-f](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90075-f)
31. Raposo, A. C., Portela, R. D., Aldrovani, M., Barral, T. D., Cury, D., & Oriá, A. P. (2020). Comparative Analysis of Tear Composition in Humans, Domestic Mammals, Reptiles, and Birds. *Frontiers in veterinary science*, 7, 283. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00283>
32. Ritchoo, S., Havanapan, P. O., Phungthanom, N., Rucksaken, R., Muikaew, R., & Sussadee, M. (2022). Analysis and comparison of tear protein profiles in dogs using different tear collection methods. *BMC veterinary research*, 18(1), 442. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03543-7>
33. Sebbag, L., Allbaugh, R. A., Wehrman, R. F., Uhl, L. K., Ben-Shlomo, G., Antakya Vet. Bil. Derg/ J. Antakya Vet. Sci. (2025):4 (1), 21-27.



- Chen, T., & Mochel, J. P. (2019). Fluorophotometric Assessment of Tear Volume and Turnover Rate in Healthy Dogs and Cats. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 35(9), 497–502. <https://doi.org/10.1089/jop.2019.0038>
34. Sebbag, L., Harrington, D. M., & Mochel, J. P. (2018). Tear fluid collection in dogs and cats using ophthalmic sponges. *Veterinary ophthalmology*, 21(3), 249–254. <https://doi.org/10.1111/vop.12502>
35. Sebbag, L., Kass, P. H., & Maggs, D. J. (2015). Reference values, intertest correlations, and test-retest repeatability of selected tear film tests in healthy cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(4), 426–435. <https://doi.org/10.2460/javma.246.4.426>
36. Sebbag, L., McDowell, E. M., Hepner, P. M., & Mochel, J. P. (2018). Effect of tear collection on lacrimal total protein content in dogs and cats: a comparison between Schirmer strips and ophthalmic sponges. *BMC veterinary research*, 14(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1390-7>
37. Sebbag, L., Uhl, L. K., Schneider, B., Hayes, B., Olds, J., & Mochel, J. P. (2020). Investigation of Schirmer tear test-1 for measurement of tear production in cats in various environmental settings and with different test durations. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(6), 681–686. <https://doi.org/10.2460/javma.256.6.681>
38. Shafi, S., Hassan, N., Bashir, S., & Dar, A. A. (2023). Role of biomarkers in veterinary medicine: A mini-review. *Int J Vet Sci Anim Husbandry*, 8(6S), 29-33.
39. Tan, W., Boveland, S., McMichael, M. A., Bustamante, H. A., Christopherson, P. W., Gerken, K. K., & Kuo, K. (2024). Agreement between lacrimal fluid and serum for detecting urea nitrogen and creatinine in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 262(12), 1650–1656. <https://doi.org/10.2460/javma.24.06.0391>
40. Tarhan, D., ÜLGEN, S., ALKAN, F. A., Erdikmen, D. O., YARAMIŞ, Ç. P., Or, M. E., & BARUTÇU, Ü. B. (2016). Evaluation of tear and serum trace elements (copper, selenium, and cobalt) in sheep. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 40(1), 34-39.
41. Veloso, J. F., Brandão Guedes, P. E., Lacerda, L. C., Santana, J. O., Mora-Ocampo, I. Y., Pirovani, C. P., Oriá, A. P., Munhoz, A. D., & Alberto Carlos, R. S. (2021). Tear Film Proteome of Healthy Domestic Cats. *Veterinary medicine international*, 2021, 8708023. <https://doi.org/10.1155/2021/8708023>
42. von Thun Und Hohenstein-Blaul, N., Funke, S., & Grus, F. H. (2013). Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases. *Experimental eye research*, 117, 126–137. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.07.015>
43. Winiarczyk, D., Winiarczyk, M., Balicki, I., Szadkowski, M., Michalak, K., Winiarczyk, S., & Adaszek, Ł. (2022). Proteomic Analysis of Tear Film in Canine Diabetic Patients with And Without Retinopathy. *Journal of veterinary research*, 66(4), 629–635. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2022-0053>
44. Winiarczyk, D., Winiarczyk, M., Winiarczyk, S., Michalak, K., & Adaszek, Ł. (2020). Proteomic Analysis of Tear Film Obtained from Diabetic Dogs. *Animals*, 10(12), 2416. <https://doi.org/10.3390/ani10122416>
45. Xia, J., Tong, J., Liu, M., Shen, Y., & Guo, D. (2020). Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*, 92(6), 589–594. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
46. Zapata, G. L., Britos, R. M., Pintos, M. E., Dreizzen, E., Lausada, N. B., & Arauz, S. (2005). Tear urea nitrogen and creatinine levels in horse and their correlation with serum values. *Veterinary ophthalmology*, 8(3), 207–209. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2005.00392.x>