

# KURU GÖZ HASTALIĞINDA DENEY HAYVANI MODELLEMELERİ

## 46 BÖLÜM

Özlem DİKMETAŞ

Kuru göz hastalığı (KGH), oküler yüzey ve gözyaşı film tabakası disfonksiyonu ile giden yüksek prevelanslı bir hastalıktır.<sup>1,2</sup> TFOS DEWS 2 ile kuru göz sendromu tanımı yenilenmiştir.<sup>1</sup> Bu çalışma ile 'Oküler yüzey inflamasyon ve nörosensoriyal anormalliklerin etyolojide rol oynadığı, gözyaşı instabilite ve hiperozmolaritesi ile oküler semptomların geliştiği, gözyaşının homeostazisin kaybolması ile karakterize multi-faktöriyel oküler yüzey hastalığıdır.'<sup>3</sup> Hastalığın etyopatogenezine yönelik genel yaklaşım inflamasyonu tetikleyici bir faktör olduğudur. Optik kalitenin sağlanması için göz kırpma ve gözyaşı üretimi arasındaki denge önemlidir. Oküler yüzey göz kapağı altlarına mukokutanöz bileşke, anterior glob üzerine uzanan tüm alanı kapsamaktadır. Göz kapaklarının açık kalması oküler yüzeyde inflamasyonu tetikleyen bir evaporasyona neden olmakta ve homeostazis bozulmaktadır.<sup>4</sup> Kuru göz hastalığında oküler yüzeyde bu mekanizmaların bozulması ile kalitatif ve kantitatif bulgular ortaya çıkmaktadır. Oküler yüzeyde hiperozmolar stres, boyanma defektleri, gözyaşı instabilitesi oluşmaktadır.<sup>4,5</sup>

### OKÜLER YÜZEY VE LAKRİMAL SİSTEMİN ANATOMİSİ

#### Oküler Yüzey

Oküler yüzey konjonktiva, kornea, mukokutanöz bileşke ve göz kapaklarının altından kapak kenarına uzanan alanı içermektedir.<sup>6</sup> Oküler yüzeyin hidrasyonu sürekli salınan ve kırılma göstermeyen gözyaşı ile sürdürülmektedir. Gözyaşı esas olarak lakrimal bezlerden salınmakta ve goblet hücreleri ile meibomian bezlerinin de katkısını almaktadır.<sup>7</sup>

#### Ana ve Aksesuar Lakrimal Bezler

Ana lakrimal bez tübüloasiner, seröz bez olup primer olarak asiner, duktal ve myoepitelial hücrelerin birleşiminden oluşur.<sup>8,9</sup> Epitel ve çevresindeki mezenşimin aralarındaki etkileşimi ile 3 boyutlu tübüler bir ağ yapısı oluşmaktadır. Lakrimal bez geniş orbital lob ve küçük konjonktival kesedeki palpebral lobtan oluşmaktadır. Aksesuar bezlerden Krause bezi üst fornikte ortalama 40, alt fornikte 6-8 tane bulunmaktadır. Wolfring bezi üst kapakta 2-5 alt kapakta ise 1-3 tane bulunmaktadır. Aksesuar lakrimal bezler insanlarda asinüs yapısı içermeyen tübüler bezler iken tavşanlarda asinüs yapısı içermektedir. Aksesuar bezler total lakrimal kit-

hazırlanan PM2.5 damlalarının oküler epitelyal yüzeyde insanlardaki kuru göz hastalığı benzeri bulgular oluşturduğu görülmüştür.<sup>53</sup> Luo L ve ark hiperozmolar stres yaratmanın oküler yüzeye etkilerini fareler üzerinde incelemişler ve bu stres faktörlerinin inflamatuvar yolağı tetiklediği yüzeyde IL1, TNF  $\alpha$ , MMP 9 artışına yol açarak kuru göz hastalığı oluşturmuşlardır.<sup>54</sup>

### Sonuç ve Tartışma

Sonuç olarak kuru göz hastalığının farklı oluşum mekanizmalarına yönelik farklı deney hayvanı modellemeleri bulunmaktadır. Ama şu anda hiçbir modelleme kesin olarak ön plana çıkmamaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların denek gruplarının kısıtlı sayıda olması nedeniyle ileride yeni çalışmalar yapılarak bu deney modellemeleri desteklenmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438-510.
2. Schaumberg DA, Sullivan DA, Dana MR. Epidemiology of dry eye syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:989-98.
3. Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol* 2018;96:111-119.
4. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9.
5. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16.
6. Begley C, Caffery B, Chalmers R, et al. Review and analysis of grading scales for ocular surface staining. *Ocul Surf* 2019;17:208-220.
7. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2004;2:149-65.
8. Conrady CD, Joos ZP, Patel BC. Review: The Lacrimal Gland and Its Role in Dry Eye. *J Ophthalmol* 2016;2016:7542929.
9. Obata H. Anatomy and histopathology of the human lacrimal gland. *Cornea* 2006;25:S82-9.
10. Jumblatt MM, McKenzie RW, Steele PS, et al. MUC7 expression in the human lacrimal gland and conjunctiva. *Cornea* 2003;22:41-5.
11. Walcott B. The Lacrimal Gland and Its Veil of Tears. *News Physiol Sci* 1998;13:97-103.
12. Ackermann P, Hetz S, Dieckow J, et al. Isolation and Investigation of Presumptive Murine Lacrimal Gland Stem Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4350-63.
13. Butovich IA. Meibomian glands, meibum, and meibogenesis. *Exp Eye Res* 2017;163:2-16.
14. Kim HM, Eom Y, Song JS. The Relationship Between Morphology and Function of the Meibomian Glands. *Eye Contact Lens* 2018;44:1-5.
15. Doughty MJ. Goblet cells of the normal human bulbar conjunctiva and their assessment by impression cytology sampling. *Ocul Surf* 2012;10:149-69.
16. Gipson IK. Goblet cells of the conjunctiva: A review of recent findings. *Prog Retin Eye Res* 2016;54:49-63.
17. Lippestad M, Hodges RR, Utheim TP, et al. Resolvin D1 Increases Mucin Secretion in Cultured Rat Conjunctival Goblet Cells via Multiple Signaling Pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:4530-4544.
18. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F, et al. Conjunctival MUC5AC+ goblet cell index: relationship with corneal nerves and dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256:2249-2257.
19. Willshire C, Buckley RJ, Bron AJ. Central Connections of the Lacrimal Functional Unit. *Cornea* 2017;36:898-907.
20. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017;15:276-283.
21. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32.
22. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf* 2017;15:65-76.
23. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26.
24. Pflugfelder SC, Farley W, Luo L, et al. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. *Am J Pathol* 2005;166:61-71.
25. Shinomiya K, Ueta M, Kinoshita S. A new dry eye mouse model produced by exorbital and intraorbital lacrimal gland excision. *Sci Rep* 2018;8:1483.
26. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52.
27. Li K, Zhang C, Yang Z, et al. Evaluation of a novel dry eye model induced by oral administration of finasteride. *Mol Med Rep* 2017;16:8763-8770.
28. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:211-22.
29. Higuchi A, Oonishi E, Kawakita T, et al. Evaluation of treatment for dry eye with 2-hydroxyestradiol using a dry eye rat model. *Mol Vis* 2016;22:446-53.
30. Burgalassi S, Panichi L, Chetoni P, et al. Development of a simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes. *Ophthalmic Res* 1999;31:229-35.
31. Zoukhri D, Hodges RR, Rawe IM, et al. Ca<sup>2+</sup> signaling by cholinergic and alpha1-adrenergic agonists is up-regulated in lacrimal and submandibular glands in

- a murine model of Sjogren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;89:134-40.
32. Barabino S, Horwath-Winter J, Messmer EM, et al. The role of systemic and topical fatty acids for dry eye treatment. *Prog Retin Eye Res* 2017;61:23-34.
  33. Gilbard JP, Hanninen LA, Rothman RC, et al. Lacrimal gland, cornea, and tear film in the NZB/NZW F1 hybrid mouse. *Curr Eye Res* 1987;6:1237-48.
  34. Dursun D, Wang M, Monroy D, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:632-8.
  35. Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301.
  36. Yeh S, Song XJ, Farley W, et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:124-9.
  37. Maruoka S, Inaba M, Ogata N. Activation of Dendritic Cells in Dry Eye Mouse Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:3269-3277.
  38. Xiong C, Chen D, Liu J, et al. A rabbit dry eye model induced by topical medication of a preservative benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1850-6.
  39. Tseng CL, Seghatchian J, Burnouf T. Animal models to assess the therapeutic efficacy of human serum and serum-converted platelet lysates for dry eye syndrome: Seeing is believing. *Transfus Apher Sci* 2015;53:95-8.
  40. Humphreys-Beher MG, Hu Y, Nakagawa Y, et al. Utilization of the non-obese diabetic (NOD) mouse as an animal model for the study of secondary Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:631-6.
  41. Takahashi M, Ishimaru N, Yanagi K, et al. High incidence of autoimmune dacryoadenitis in male non-obese diabetic (NOD) mice depending on sex steroid. *Clin Exp Immunol* 1997;109:555-61.
  42. Robinson CP, Yamachika S, Bounous DI, et al. A novel NOD-derived murine model of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41:150-6.
  43. Toda I, Sullivan BD, Rocha EM, et al. Impact of gender on exocrine gland inflammation in mouse models of Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 1999;69:355-66.
  44. Konno A, Takada K, Saegusa J, et al. Presence of B7-2+ dendritic cells and expression of Th1 cytokines in the early development of sialodacryoadenitis in the IqI/Jic mouse model of primary Sjogren's syndrome. *Autoimmunity* 2003;36:247-54.
  45. Barabino S, Dana MR. Animal models of dry eye: a critical assessment of opportunities and limitations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1641-6.
  46. Hayashi Y, Haneji N, Hamano H, et al. Transfer of Sjogren's syndrome-like autoimmune lesions into SCID mice and prevention of lesions by anti-CD4 and anti-T cell receptor antibody treatment. *Eur J Immunol* 1994;24:2826-31.
  47. Liu SH, Prendergast RA, Silverstein AM. Experimental autoimmune dacryoadenitis. I. Lacrimal gland disease in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:270-5.
  48. Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, et al. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin A therapy. *Cornea* 1998;17:654-63.
  49. Kaswan R, Pappas C, Jr., Wall K, et al. Survey of canine tear deficiency in veterinary practice. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:931-9.
  50. Zhu Z, Stevenson D, Schechter JE, et al. Lacrimal histopathology and ocular surface disease in a rabbit model of autoimmune dacryoadenitis. *Cornea* 2003;22:25-32.
  51. Srimuruganandam B, Shiva Nagendra SM. Source characterization of PM10 and PM2.5 mass using a chemical mass balance model at urban roadside. *Sci Total Environ* 2012;433:8-19.
  52. Mimura T, Ichinose T, Yamagami S, et al. Airborne particulate matter (PM2.5) and the prevalence of allergic conjunctivitis in Japan. *Sci Total Environ* 2014;487:493-9.
  53. Tan G, Li J, Yang Q, et al. Air pollutant particulate matter 2.5 induces dry eye syndrome in mice. *Sci Rep* 2018;8:17828.
  54. Luo L, Li DQ, Corrales RM, et al. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93.