

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



KURU GÖZ HASTALARINDA NON-İNVAZİV DEĞERLENDİRME:
GÖZYAŞI OZMOLARİTESİ, GÖZYAŞI MENİSKÜS YÜKSEKLİĞİ VE
NON-İNVAZİV GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANININ DİĞER TESTLERLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Azersara VURAL KARAKILIÇ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Arzu TAŞKIRAN ÇÖMEZ

ÇANAKKALE - 2017

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KURU GÖZ HASTALARINDA NON-İNVAZİV DEĞERLENDİRME:
GÖZYAŞI OZMOLARİTESİ, GÖZYAŞI MENİSKÜS YÜKSEKLİĞİ VE NON-
İNVAZİV GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANININ DİĞER TESTLERLE İLİŞKİSİ.**

Uzmanlık Tezi

Dr. Azersara VURAL KARAKILIÇ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Arzu TAŞKIRAN ÇÖMEZ

ÇANAKKALE – 2017

Bu tez çalışması ÇOMÜ BAP tarafından TTU-2016-1008 numaralı projeden desteklenmiştir

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Arş.Gör.Dr Azersara VURAL KARAKILIÇ'ın Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.
Tez Savunma Tarihi: 22/05/2017

TEZ KONU BAŞLIĞI

“KURU GÖZ HASTALARINDA NON-İNVAZİF DEĞERLENDİRME: GÖZYAŞI OZMOLARİTESİ, GÖZYAŞI MENİSKÜS YÜKSEKLİĞİ VE NON-İNVAZİF GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANININ DİĞER TESTLERLE İLİŞKİSİ. “

Tez Danışmanı: Doç.Dr Arzu

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Doç.Dr.Arzu TAŞKIRAN ÇÖMEZ

Doç.Dr.Özgür YALÇINBAYIR

Yard.Doç.Dr. Sedat ARIKAN

İmzası

.....
.....
.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 08.10.2017 tarih ve 28...12... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.


Yrd.Doç.Dr.Halil İbrahim TAŞ
Dekan

BEYAN

Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Dr. Azersara VURAL KARAKILIÇ



TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleŐtirilmesinde, çalıŐmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen saygı değer danıŐman hocam Doç. Dr Arzu TAŞKIRAN ÇÖMEZ'e, katkı ve yardımlarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma ve bölüm hocalarıma ve hayatımın her evresinde bana destek olan değerli aileme ve sevgili eŐim Ersen KARAKILIÇ 'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Azersara VURAL KARAKILIÇ

anakkale, MART 2017

ÖZET

AMAÇ: Kuru göz hastalarında gözyaşı ozmolaritesi, gözyaşı menisküs yüksekliği, meibomografi ve non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı (Nİ-GKZ) gibi non-invaziv testlerin konvansiyonel gözyaşı fonksiyon testleri ile korelasyonunu araştırmak.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çanakkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine Nisan 2016- Eylül 2016 tarihleri arasında başvuran, önceden kuru göz öyküsü olan veya kuru göz tanısı yeni konulan 18 yaş üstü 61 hastanın 122 gözü çalışmaya alındı. Hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, biomikroskopik ve oftalmoskopik muayeneyi içeren genel oftalmolojik muayene sonrasında sırayla non-invaziv yöntemler olan, OSDİ anketi, gözyaşı ozmolaritesi ölçümü, Scheimpflug topografi ile non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, meibomografi yapıldı ve Optik Koherens Tomografi (OKT) ile alt kapak menisküs yüksekliği ölçümü uygulandı. Non-invaziv yöntemler sonrasında sırasıyla, geleneksel gözyaşı fonksiyon testleri olan Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, kornea ve konjonktivanın boyanması yapıldı.

BULGULAR: Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı(Nİ-GKZ) ile invaziv gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) arasında pozitif korelasyon saptandı. ($p<0,01$ spearman's $\rho:0,473$) İnvaziv Gözyaşı kırılma zamanının; Schirmer testi ile pozitif, korneal boyanma ile negatif korelasyonu olduğu saptandı. ($p<0,01$ spearman's $\rho:0,393$, $\rho:-0,418$) Schirmer testinin, gözyaşı menisküs yüksekliği ile pozitif, OSDİ skoru ve korneal boyanma ile negatif korelasyonu saptandı. ($p<0,05$ spearman's $\rho:0,181$, $p<0,05$ spearman's $\rho:-0,214$, $p<0,01$ spearman's $\rho:-0,394$) Gözyaşı ozmolaritesi ve meibomografi testlerinin hiç bir testle korelasyon göstermediği tespit edildi.

SONUÇ: Nİ-GKZ, geleneksel invaziv gözyaşı kırılma zamanı ile korele bulunmuş olup uygun hastalarda invaziv gözyaşı kırılma zamanı yerine kullanılabilceği düşünülmektedir. Gözyaşı ozmolaritesi ölçümü ve meibomografi sonuçları özellikle erken evre kurugöz hastalarının tanısında anlamlı bulunmamıştır. Gözyaşı menisküs yüksekliği, non-invaziv bir test olması

açısından tercih edilebilmekle birlikte, normal ile kuru göz ayrımı için literatürde üzerinde fikir birliğine varılmış bir eşik değer bulunmadığından, tanısal öneminden çok tedavinin etkinliğinin takibinde değerli olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler : Kuru göz, non-invaziv yöntemler , gözyaşı ozmolaritesi, gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı menisküs yüksekliği, meibomografi



ABSTRACT

AIM: To determine the correlation of non-invasive tests like tear osmolarity, tear meniscus height, meibomography and non-invasive tear break-up time (NI-TBUT) with conventional tear function tests in dry eye patients.

MATERIALS and METHODS: One hundred and twenty-two eyes of 61 patients over 18 years old who applied to Canakkale Onsekiz Mart University, School of Medicine, Department of Ophthalmology with dry eye complaints or recently diagnosed with dry eye syndrome between April 2016 and September 2016 are included in the study. After general ophthalmological examination including best corrected visual acuity (BCVA), biomicroscopic and ophthalmoscopic examination, non-invasive methods like Ocular Surface Disease Index (OSDI) scoring, tear osmolarity, non-invasive tear break time (NI-TBUT) measurement with Scheimpflug topography, meibomography, and measurement of the lower lid meniscus height by Optical Coherence Tomography (OCT) were performed. After non-invasive tests, conventional tear function tests like Schirmer test, tear break time (TBUT), cornea and conjunctiva staining were applied respectively.

RESULTS: Positive correlation was found between non-invasive tear break time and tear break time ($p < 0,01$ spearman's $\rho: 0,473$). Invasive tear-break up time was found to be positively correlated with Schirmer test and negatively correlated with corneconjunctival staining. ($p < 0,01$ spearman's $\rho: 0,393$, $\rho: -0,418$). Schirmer test results were correlated positively with tear meniscus height, and negatively correlated with OSDI scoring and corneconjunctival staining. ($p < 0,05$ spearman's $\rho: 0,181$, $p < 0,05$ spearman's $\rho: -0,214$, $p < 0,01$ spearman's $\rho: -0,394$). Tear osmolarity test results and meibomography did not correlated with any test.

CONCLUSION: NI-TBUT is found to be correlated with conventional invasive tear break time test and it is thought that it can be used instead of invasive tear break time in appropriate patients. Tear osmolarity measurement and meibomography results were not significant in diagnosis of early stage dry eye patients. Although tear meniscus height may be preferred for being a non-invasive test, there is no consensus on its cut-off value between normal and dry eye patients in the literature which limits its importance in diagnosis but shows

its effectiveness in follow-up treatment.

Key Words: Dry eye, non-invasive methods, tear osmolarity, tear break-up time, tear meniscus height, meibomography



İÇİNDEKİLER

İç kapak	i
Kabul-onay sayfası	ii
Beyan	iii
Teşekkür	iv
Özet	v
Abstract	vii
İçindekiler	ix
Şekiller dizini	xi
Tablolar dizini	xii
1-Giriş ve Amaç	1
2-Genel Bilgiler	3
2.1. Okuler Yüzey Ve Lakrimal Fonksiyonel Ünit	3
2.1.1.- Gözyaşı Bezi(Lakrimal Gland)	3
2.1.2. Yardımcı Gözyaşı Bezleri	4
2.1.3. Kornea	4
2.1.4. Konjonktiva	8
2.1.5. Gözyaşı	9
2.2. Gözyaşının Yapısı	9
2.2.1.Musin Tabaka	9
2.2.2.Aköz tabaka	10
2.2.3.Lipid Tabaka	11
2.3. Kuru Göz Hastalığı	16
2.4.Kuru Göz Tanisinda Kullanılan Yöntemler	18
2.4.1.Non-invaziv Yöntemler	19
2.4.1.1. Anketler	19
2.4.1.2 .Gözyaşı Menisküs Yükseklik Tayini	19
2.4.1.3. Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı	20
2.4.1.4 .Gözyaşı Ozmolatesi Tayini	21
2.4.1.5.Meibomografi	22
2.4.2.Invaziv Testler	23

2.4.2.1. Schirmer Testi	23
2.4.2.2. Fenol Kırmızısı İplik Testi	24
2.4.2.3. Okuler Yüzey Boyanması	24
2.4.2.4. Floresein İle Gözyaşı Kırılma Zamanı	25
2.4.2.5. Rose Bengal	25
2.4.2.6 .Lisamin Yeşili	25
2.4.2.7. Gözyaşı Kırılma Zamanı	25
2.4.2.8. Floresein İle Gözyaşı Kırılma Zamanı	26
2.4.2.9. Gözyaşı Lizozim Tayini	26
2.4.2.10. Gözyaşı Laktoferrin Tayini	27
2.4.2.11. İmpresyon Sitolojisi	27
2.5. Kuru Göz Ve Okuler Yüzey İnflamasyonu	28
2.6. Kuru Göz Tedavi	29
2.6.1. Eğitim	29
2.6.2. Tıbbi Tedavi	30
2.6.2.1. Yapay Gözyaşı Replasmanı	30
2.6.2.2. Antiinflamatuar Tedavi	32
2.6.2.2.a. Topikal kortikosteroidler	32
2.6.2.2.b. Topikal siklosporin A	32
2.6.2.3 Mukolitik Ajanlar	33
2.6.2.4 Takrolimus /pimekrolimus	33
2.6.2.5. Tetrasiklinler	33
2.6.2.6. Makrolidler	34
2.6.2.7. Omega Yağları	34
2.6.2.8. Göz Kapak Hijyeni	34
2.6.2.9. Puntal Plug	35
2.6.2.10. Otolog Serum	35
2.6.2.10. Diğer Tedaviler	36
3-GEREÇ VE YÖNTEM	37
4-BULGULAR	46
5-TARTIŞMA	56
6-KAYNAKLAR	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1: KORNEA TOPOGRAFİSİ	6
ŞEKİL 2: OCT MENİSKÜS YÜKSEKLİĞİ	20
ŞEKİL 3: TEDAVİ HEDEFİ	38
ŞEKİL 4: OSDI ANKETİ	39
ŞEKİL 5: OCT MENİSKÜS YÜKSEKLİĞİ 2	41
ŞEKİL 6: OCT MENİSKÜS YÜKSEKLİĞİ 3	42
ŞEKİL 7: SIRIUS VİDEO KERATOSKOP İLE NON-İNVAZİV GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANI TAYİNİ	43
ŞEKİL 8: SIRIUS TOPOGRAFI İLE ALT KAPAK MEIBOMIAN GÖRÜNTÜLENMESİ	44
ŞEKİL 9: OXFORD BOYANMA SKALASI	45

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1: GÖZYAŞI FONKSİYONU	13
TABLO 2: GÖZYAŞI İÇERİĞİ	14
TABLO 3: DELPHİ PANELİ KURU GÖZ ŞİDDET VE TEDAVİ	15
TABLO 4: KURU GÖZ ETİYOLOJİ	17
TABLO 5: SUNİ GÖZYAŞI PREPARATLARI VE İÇERİĞİ	31
TABLO 6: DEMOGRAFİK VERİLER TABLOSU	46
TABLO 7: ORTALAMALAR	47
TABLO 8: OSDI KORELASYON TABLOSU	48
TABLO 9: OSMOLARİTE KORELASYON TABLOSU	48
TABLO 10: İNVAZİV GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANI KORELASYON TABLOSU	49
TABLO 11: NON-İNVAZİV GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANI KORELASYON TABLOSU	50
TABLO 12: GÖZYAŞI MENİSKÜS YÜKSEKLİĞİ KORELASYON TABLOSU	51
TABLO 13: MEİBOMOGRAFİ GÖZYAŞI KORELASYON TABLOSU	52
TABLO 14: SCHİRMER KORELASYON TABLOSU	53
TABLO 15: KORNEAL BOYANMA KORELASYON TABLOSU	54
TABLO 16: TÜM KORELASYONLAR TABLOSU	55

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kuru göz, "gözyaşı ve oküler yüzeyde, rahatsızlık, görme bozukluğu ve gözyaşı tabakası instabilitesi ile sonuçlanan ve oküler yüzeyde hasara neden olma potansiyeli bulunan, birçok faktöre dayalı bir hastalık" olarak tanımlanmıştır. (1)Bu hastalığa, gözyaşı tabakasında artan ozmolarite ve oküler yüzeyde inflamasyon eşlik eder. Kuru göz lakrimal fonksiyonel ünitenin hastalığıdır. Lakrimal fonksiyonel üniti (LFU); lakrimal bez, oküler yüzey (kornea, konjonktiva ve Meibomian gland), kapaklar ve duyu-motor kompleks oluşturur. (2)

Kuru göz hastalığı oftalmoloji kliniğinde sık karşılaşılan bir hastalıktır. Kuru göz hastalığı, gözyaşı üretiminin yetersiz olmasına ve gözyaşının artmış evaporatif kaybına göre iki alt grupta incelenebilir. Her iki alt grup da sonuç olarak artmış gözyaşı osmolaritesine ve gözyaşı yüzey inflamasyonuna neden olur. Kuru göz hastalığında tanı, anamnez, muayene ve laboratuvar bulguları ile konmaktadır. Son yıllarda kuru göz hastalığının tanısında objektif ve non-invaziv tanı yöntemleri geliştirilmiş olmakla birlikte, tanı için tek bir altın standart yöntem bulunmamakta, birkaç testin kombinasyonunun klinik bulgular ile desteklenmesiyle kuru göz hastalığı tanısı konulmaktadır. En sık kullanılan ve en eski yöntem yöntem olan Schirmer testi sentezlenen gözyaşı miktarı hakkında bilgi verir. Bir çok farklı mekanizma ile oluşabilen kuru göz hastalığının tanısında, bu test tek başına yeterli değildir.

Preoküler gözyaşı film tabakası, dinamik ve bir kaç farklı komponentten oluşan karmaşık bir yapıdır ve fizyolojisinin bütün yönleri birbirine bağlıdır. Bu oldukça dinamik tabakanın yapısının ve özelliklerinin değerlendirilmesi için, klinik ortamda kullanıma uygun olan birçok yöntem mevcuttur. Ancak, bazı durumlarda, test etme prosedürü, reflekse bağlı yaşarmayı tetikleyerek, araştırılmakta olan parametreyi etkileyebilmekte ve testin uygulandığı ortamın, sıcaklık, hava akımı gibi parametrelerinin standardizasyonun sağlanması çok mümkün olmamaktadır. .Son yıllarda, amaç, gözyaşı tabakasının

araştırılmasında daha az invaziv veya ideal olarak, non-invaziv yöntemlerin kullanımını geliştirmek ve teşvik etmek olmuştur. Ancak bu şekilde, gözyaşı film tabakasının durumu, 'fizyolojik' durumuna mümkün olduğunca yakın olarak değerlendirilebileceği öngörülmektedir. . Klinisyen, testleri her seferinde aynı düzende, en az invazivten en invazive gerçekleştirerek, reflekse bağlı gözyaşlarının sonuçları etkileme riskini azaltabilir. Geleneksel testlerin birçoğu invazivtir ve bu durum sonucu etkilemektedir. Hastalığın doğru yönetimi ve yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesi, ancak kantitatif, objektif ve invaziv olmayan bir tanı ve takip yaklaşımıyla mümkün olabilir. Bu nedenle kuru göz tanısı için uygulaması kolay ve güvenilirliği yüksek testlere non-invaziv ihtiyaç duyulmuştur. (3)

Biz de bu çalışmamızda non-invaziv testler ile invaziv testleri özgünlük, güvenilirlik açısından karşılaştırarak yeni geliştirilen non-invaziv yöntemlerin kuru göz hastalığının tanısında yerini değerlendireceğiz.

2- GENEL BİLGİLER

Sağlıklı ve yeterli nemlenen bir oküler yüzey, iyi ve konforlu bir görüş için gereklidir. Kornea ve konjonktivadan oluşan oküler yüzeyin iyi nemlenmesi , yeterli miktarda ve uygun içerikli gözyaşı , sağlıklı göz kapakları ve düzenli motor-sensoryel refleks ile mümkündür. Gözyaşının stabilitesini lakrimal fonksiyonel unite (LFU) sağlar. Bu fonksiyonel ünite gözyaşı filminin ana bileşenlerini düzenlenmiş biçimde kontrol eder ve çevresel, endokrinolojik ve kortikal etkilere tepki verir. Genel fonksiyonu gözyaşı filminin bütünlüğünü, kornea şeffaflığını ve retina yansıyan görüntünün kalitesini korumaktır.

Kuru göz terimi ilk kez 1933'de Henrick S.C.Sjögren tarafından 'Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca' makalesinde kullanılmıştır.(137). Müsin, aköz ve lipid tabakadan oluşan üç tabakalı gözyaşı modelini 1977 'de Holly ve Lemp tanımlamışlardır. (3)

2007'de yapılan Uluslararası Kuru Göz Çalıştayında (International Dry Eye Workshop - DEWS), kornea ve konjonktival epitelin, duktal epitel yoluyla, ana ve aksesuar lakrimal bezlerin asiner epitelyumu ve meibomius bezleri ile süreklilik gösterdiği vurgulandı. . Ayrıca, bu epitelyal hücreler aynı embriyolojik kökene sahiptir. Tüm bu aynı epitelden köken alan sistem Oküler Yüzey Sistemi olarak adlandırılmıştır (4)

Kuru göz , gözyaşı ve oküler yüzeyde rahatsızlık, görme bozukluğu ve gözyaşı tabakası instabilitesi ile sonuçlanan ve oküler yüzeyde hasara neden olma potansiyeli bulunan multifaktoriyel bir hastalıktır. Bu hastalığa, gözyaşı tabakasında artan ozmolarite ve oküler yüzeyde inflamasyonun eşlik ettiği gösterilmiştir. Son yıllarda kuru göz hastalığında, oküler yüzeydeki inflamasyonun önemi daha belirginleşmiş ve immunmodulator ilaçlar tedavi seçenekleri arasına girmiştir.

LFU'ü in (afferent duyu sinirleri, efferent otonomik ve motor sinirler ve gözyaşı salgılayan bezleri) herhangi bir bileşenindeki patoloji , gözyaşı film tabakasını, destabilize edebilir ve kuru göze neden olarak oküler yüzeyde

hasara neden olabilir. Gözün normal fonksiyon, fizyoloji ve anatomisinin korunması için gözyaşı film stabilitesi elzem bir unsur olarak kabul edilir. Gözyaşı film tabakasının stabilitesi de; gözyaşı salınımının düzeyi, buharlaşması ve dengeli içeriği ve arasındaki etkileşime bağlıdır. Oküler yüzey enflamasyonu ikincil bir sonuçtur. (1) Oküler irritasyona yanıt olarak refleks gözyaşı sekresyonu ilk kompanseuar mekanizmadır, ancak bu sürekli salınım, zamanla kronik sekresyon bozukluğuna neden olarak, inflamasyonu tetikler ve korneal refleks tepkisini azaltarak, daha ciddi bir gözyaşı filmi instabilitesine neden olur. (1)

2.1.OKÜLER YÜZEY VE LAKRİMAL FONKSİYONEL ÜNİTE (LFU)

2.1.1.Gözyaşı Bezi (Lakrimal Gland)

Orbitanın üst –lateral kenarında frontal kemiğin lakrimal fossası içinde yer alan Glandula Lakrimalis , gözyaşının aköz komponentinin ana kısmını üretir. (5,6) Glandula lakrimalis, levator aponevrozu ile orbital ve palpebral lob olarak ikiye ayrılır. (5,7) Orbital lob , büyük olan bölüm olup, yaklaşık 20 mm uzunluğunda, 12 mm genişliğinde ve orbital septumun arkasındadır. Palpebral lob, üst kapağın kaldırılması ile üst- lateral fornikte görülebilir. Ekzokrin bir bez olan lakrimal bez, gözyaşının seröz kısmının salgılanmasından sorumludur. (8,9)

Lakrimal bez multilobüler bir dokudur ve duktal asiner ve myoepitelyal hücreler vardır. Hücrelerin %80'ini asiner hücrelerdir. Asiner hücreler lizozim, laktoferrin, büyüme hormonları gibi proteinleri sentezler, depolar gerektiğinde salınımı sağlar. Duktal hücreler ise asiner hücrelerden salınan gözyaşını modifiye ederler, su ve elektrolit salgırlar. Myoepitelyal hücreler asiner ve duktal hücreleri çevreler. Alfa düz kas içerirler ve gözyaşının oküler yüzeye akışını kontrol ederler. (9) Epitel hücreleri dışında B ve T hücreleri , dentritik hücreler, plazma hücreleri, monosit ve mast hücreleri de vardır. (10) Lakrimal bezdeki mononükleer hücrelerin çoğunu IgA salgılayan plazma hücreleri oluşturur. (11)

Lakrimal bez t b loasiner ekzokrin bir bezdir. T b ller ve kanallar birleŖerek en son 6-12 kanal oluŖturup  st – lateral fornikte konjonktivaya a ılırlar. (12)

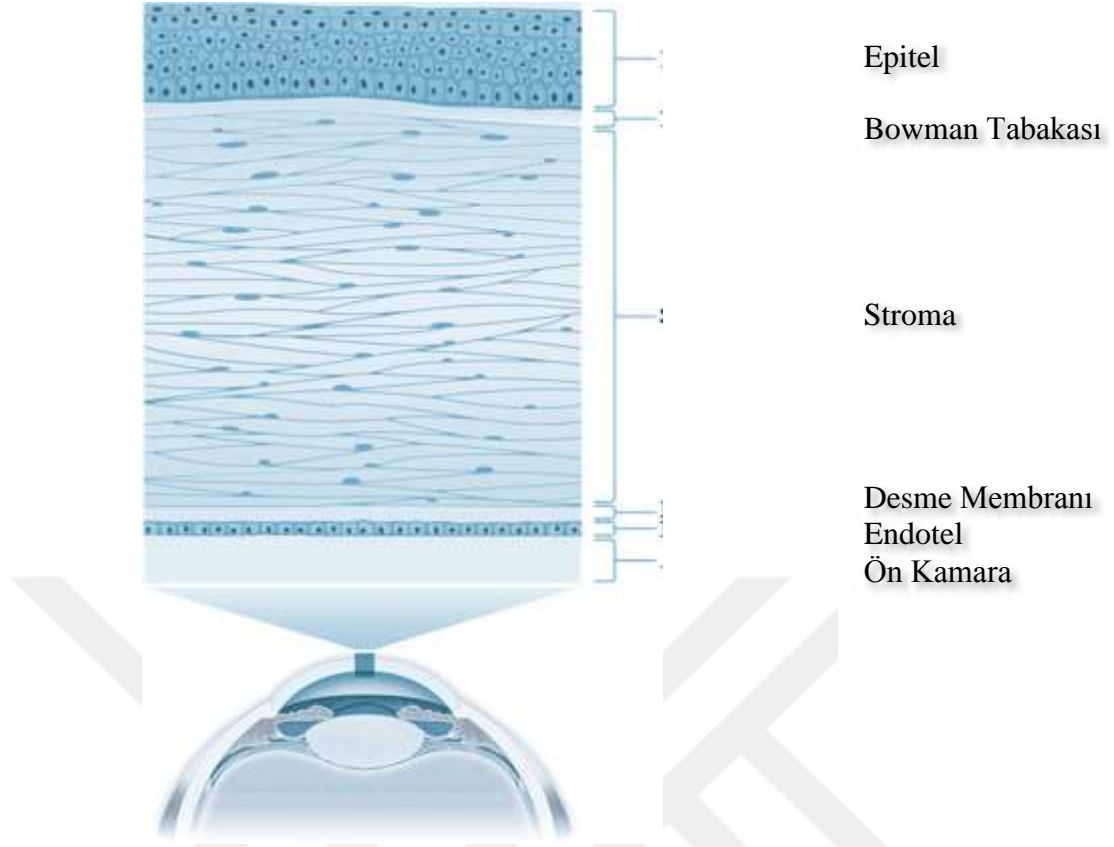
G zyaŖı bezi oftalmik arterin lakrimal dalından beslenir ve venleri s perior oftalmik vene boŖalır. Trigeminal sinirin lakrimal dalı g zyaŖı bezinin afferent siniridir. G zyaŖı salgılama uyarımını ise kolinerjik, vazoaaktif intestinal polipeptiderjik ve sempatik innervasyon ger ekleŖtirir. (12,13)

2.1.2. Yardımcı G zyaŖı Bezleri

Histolojik olarak g zyaŖı bezine benzeyen ve g zyaŖının %10 unu salgılayan KRAUSE ve WOLFRING bezleri  o unluk olarak  st temporal fornikte konjonktiva y zeyinde dağınık olarak bulunurlar. Eser miktarda plikata seminularis ve karink l b lgesinde bulunurlar. (13)

2.1.3. Kornea

Ŗeffaf ve avask ler bir doku olan kornea, g ze gelen ıŖıđın kırıldığı ilk ortamdır. YetiŖkinde ortalama dik  apı 10.6 mm ve yatay  apı 11.7 mm'dir. Kornea kalınlığı santralde en inceyken limbusa doğru kalınlaŖır. Kornea 5 ayrı tabakadan oluŖmuŖtur. Sırasıyla i ten dıŖa, endotel , desme (descement) membranı , stroma , bowman tabakası ve epitelden oluŖur. En dıŖ tabaka olan epitel, ok ler y zeyin oluŖumuna katılır. (13)



Şekil 1 :Kornea Tabakaları

Kornea epiteli; keratinize olmayan , çok katlı skuamoz epiteldir. Epitel ve gözyaşı düzgün bir optik yüzey oluşturur. Bazal lamina ile bazal kolumnar tabaka arasında hemidesmozomlar bulunur. Bazal hücreler tek katlı kuboid şekillidir ve mitotik aktiviteye sahiptir. Bazal tabaka üzerinde 2-3 kat poligon kanat hücreler yer alır. En yüzeyde 2-3 kat yassı hücreler bulunur. (şekil 1)Yüzey hücreler birbirine zonula okludensler ile bağlıdır. Bu zonula okludensler, epitele yarı geçirgen özellik kazandırır. Bu hücre yüzeylerinde bulunan ve yüzey emilimini artırmaya yardımcı olan mikropili ve mikrovilluslar; oküler yüzeyin düzensizliğine neden olur ancak bu düzensizlik prekorneal gözyaşı film tabakası ile giderilir. (5,6,13) Kornea epiteli en yüzeyden apoptozise uğrayarak 7-14 günde bazal hücrelerin çoğalmasıyla yenilenir. Bazaldan yüzeye doğru olan bu yenilenmeyle birlikte, limbustaki kök hücrelerden santrale doğru olan bir yenilenme mevcuttur. Kornea epiteli arasında nonepitelyal hücreler de bulunmaktadır. Histiyositler, makrofajlar, lenfositler ve pigmente melanositler, korneanın periferinde yer alan hücrelerdir.

Antijen sunan Langerhans hücreleri de, korneanın periferinde bulunur ve keratitte santrale ilerlerler.

Epitel bazal membranı, bazal epitel hücreleri tarafından oluşturulur. Bazal membran ise tip IV kollajen, laminin ve diğer proteinler tarafından oluşturulur. Bazal membranın altında yer alan Bowman tabakası hücre içermeyen kollajenden oluşan bir yapıdır. (5,6,13)

Stroma , kollajen ve proteoglikanların oluşur ve Bowman tabakasının altında yer alır . Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur ve ana hücreleri keratositlerdir. Yassı ve uzun olup sürekli sindirilir ve yeniden sentezlenirler. Keratosit sayısı ön stromada yoğundur ve arka stromaya doğru azalır. Stromadaki ekstrasellüler matriks; tip I,V,VI kollajen, dekorin ve lumikan adı verilen proteoglikanlar içerir. Bu matrikse gömülü kollajen liflerin özel dizilimi korneanın saydam olmasını sağlar. Kornea stromasının %78 oranında su içermesi de saydamlığının devamında çok önemlidir. Epitel tabakasının sağlam yapısı ve endotelial pompa fonksiyonu korneal hidrasyonun kontrolünden ve saydamlığının sağlanmasından sorumludur.(13)

Stromanın altında yer alan Descement membranı kornea endotelinin bazal membranıdır. Doğumda 3 mikrometre, erişkinde ise 10-12 mikrometre kalınlığındadır ve iridokorneal açının 2 mm yakına kadar uzanır. Öndeki stromaya komşu kısım embriyoner hayatta kollajen lifler ve glikoproteinlerden oluşmuştur. Endotele komşu kısım ise doğumdan sonra endotel hücreleri tarafından salgılanır. Endotele komşu olan kısım hasarlandığında endotel tarafından yeniden salgılanabilir.(13)

Endotel tek katlı hegzagonal hücrelerden oluşur. Bu hücreler birbirine sıkıca bağlanarak mozaik patern oluştururlar. Endotel hücreleri rejenerasyon yapamazlar . Doğumda 4000/mm² iken yetişkinde 2500/mm² ye iner . Hücre sayısı 400/mm² ye düşünce korneal ödem meydana gelir . (13)

Korneada damarsal yapılanma görülmez. Kornea, duyuşal sinir olan N.trigeminusun oftalmik dalı ve uzun siliyer sinir ile innerve olur. Sinir uçları

stromada , Bowman tabakasının altında ve epitelde sonlanır. Korneada ağrı ve soğuk reseptörleri yoğunluktadır. (13)

2.1.4. Konjonktiva

Konjonktiva, kapakların iç kısmını ve kornea hariç göz küresini örten mukozadır. Göz küresini örten kısmına 'bulbar konjonktiva', kapakların iç yüzeyini örten kısmına 'palpebral konjonktiva' ve kendi üzerinde dönerek kapak ve bulbusun geçiş kısmını oluşturan kısmına 'forniks' ismi verilir. Alt ve üst kapakların birleştiği yer olan karünkülde semilunar katlantı oluşturur. Bulbar konjonktiva, altındaki tenona zayıf bağlanır; palpebral konjonktiva tarsa kuvvetli olarak bağlanır. Konjonktiva limbusta epitele karışarak Vogt palisadlarını oluşturur.

Konjonktiva, dışta epitel ve içte lamina propria tabakası olmak üzere iki tabakadan oluşur. Bulbar konjonktiva bazalde silindirik hücreler , yüzeyde çok katlı yassı epitel şeklinde iken, palpebral konjonktivada keratinleşmemiş silindirik hücreler bulunur. Palpebral konjonktivada epitel 2 katlı iken bulbar konjonktivada 5 katlı olur. Konjonktivada nonepitelyal hücreler de bulunur. Melanositler, dendritik hücreler , lenfositler ve mukus salgılayan goblet hücreleri çeşitli görevler üstlenmiştir. Konjonktiva epitelinin yüzeyinde de mikrovilli ve mikropililer mevcuttur. Bu tabakanın üzerini gözyaşının glikokaliks ve hidrofilik özellikteki müsün tabakası örtmektedir. Konjonktivanın bu yapısı gözyaşının göz yüzeyine tutunmasını kolaylaştırır. Müsini goblet hücreleri, konjonktiva ve kornea epiteli salgılar. (14)

Konjonktiva epitelin üzerinde bulunduğu lamina propria, epitelden bazal membran ile ayrılır. Lamina propriada lenfoid ve fibrovasküler tabaka yer alır. Lenfoid tabakada göz immünitesinde önemli rol oynayan lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri yer alır. Krause ve Wolfring adı verilen yardımcı gözyaşı bezleri de bulunur. (14)

Konjonktiva palpebral arterlerden ve anterior siliyer arterden beslenir. Duyusal uyarısını nervus trigeminusun oftalmik ve maksiller dallarından alır.

2.1.5. Gözyaşı

Gözyaşı, oküler yüzeyin sağlığını ve fonksiyonunu korumak ve devamlılığını sağlamakta önemli görev üstlenmiştir. Gözyaşı; su, protein, enzim, immünglobulin, lipid , metabolitler polimorfonükleer hücre ve dökülen epitel hücrelerini içeren kompleks bir çözeltilidir. Net görmek için gereken düzgün oküler yüzeyi sağlamak, oküler yüzeyi enfeksiyondan korumak, kornea epiteline oksijen, büyüme faktörleri ve diğer bileşenleri sağlamak ve oluşan debris ortamdan uzaklaştırmak başlıca görevleridir.

2.2. GÖZYAŞININ YAPISI

Gözyaşı hacmi 6,2 !'dir. Gözyaşı salgılama hızı ortalama 1,2 !/dakikadır ,bu nedenle her bir dakikada gözyaşının yaklaşık % 16 sı yenilenmektedir. Gözyaşının buharlaşma hızı yaklaşık 0,14 !/dakikadır.

Son yıllara kadar 3 tabakalı olarak kabul edilen gözyaşı, epitelden yüzeye doğru ; musin tabaka, aköz tabaka, lipid tabakalara ayrılmakla birlikte, son yirmi yılda yapılan çalışmalara göre , lipid tabakasının altında müsün ve aköz tabakanın birbiri içine karıştığı bildirilmektedir. Bu çalışmalarda musin miktarının, lipid tabaka altında başlayıp epitele doğru arttığı ifade ediliyor. (14)

2.2.1. Müsin Tabaka

Kornea ve konjonktiva epitelini örten tabakadır. Üç tabakalı model baz alınırsa en iç tabakayı oluşturur. Kalınlığı yaklaşık 0,5 mikrondur. Müsin başlıca Goblet hücreleri olmak üzere, kornea ve konjonktiva epitel hücreleri, Henle kripleri , Manz bezleri tarafından oluşturulmaktadır. (15)

Goblet hücreleri müsün salgılayan holokrin yapıda hücrelerdir. Konjonktivanın alt-nazal bölümünde ve plika semilunaris ile karünkülde daha yoğun olarak bulunur. Manz bezleri limbal konjonktivada bulunur. Henle kripleri üst tarsal konjonktivadanın üst 1/3 üst ve alt tarsal konjonktivanın 1/3 alt kısmında bulunur. (13)

Müsün glikoprotein yapısında olup, epitel yüzeyine yayılıp hidrofobik özellikteki oküler yüzeyi hidrofilik yüzeye dönüştürür ve oküler yüzeyin yeterli

miktarda nemlenmesini sağlar. Transmembran müsinler hidrofobik özellikteki karboksi uçlarıyla mikrovilluslara tutunarak, gözyaşının oküler yüzeye tutunmasını sağlar . MUC1, MUC4, MUC13 , MUC15, MUC16 VE MUC 17 transmembran müsinlerdir ve kornea ve konjonktiva epitelinden salgılanırlar. (16,17,18) Oküler yüzeye tutunan transmembran müsinler, aynı zamanda patojenlere karşı bariyer görevi yaparlar.(19) Hücre içindeki bölümü ise epidermal growth faktör (EGF) ile etkileşime geçerek epitel çoğalmasını düzenlemede görev alır. (20)

Müsin tabakasının jel kıvamını, MUC2 VE MUC7 gibi salgı müsinleri sağlar. Salgı müsinleri daha çok goblet, gözyaşı bezi ve konjonktiva tarafından üretilir. Polimer oluşturarak gözyaşına viskoelastik özellik katan müsinler , oküler yüzeyi, göz açıp kapama gibi mekanik hasarlara karşı da korurlar. (21,22,23,24)

Debrisler, apolar ve zayıf polar maddeler ve gram negatif bakteriler, hidrate müsinlere bağlanır ve oküler yüzey müsinlerin yenilenmesi ile patojenlerden korunmuş olur.(25) Müsinler dehidrate olduklarında patojenleri bağlayamadıklarından,oküler yüzeyin enfeksiyon riski artar.

2.2.2 Aköz Tabaka

Gözyaşını oluşturan tabakalardan miktar olarak en fazla olan aköz tabaka, esas olarak gözyaşı bezi ve yardımcı gözyaşı bezleri tarafından üretilir . Salgılanması sempatik, parasempatik ve hormonal olarak düzenlenir. Çevresel ve fizyolojik değişimler içeriğini ve miktarını değiştirebilir. (26,27)

Aköz tabakanın içeriği oküler yüzeyin beslenmesini ve korunmasını sağlar . Elektrolitler, proteinler, büyüme faktörleri, vitaminler, antibakteriyel moleküller, sitokinler, immunglobülinler ve hormonlar aköz tabakanın içinde çözelti şeklinde bulunur.

Aköz tabakadaki elektrolitler sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, klor, bikarbonat, fosfat , demir ve bakırdır. Elektrolitler gözyaşının pH 'ını düzenleyerek ozmotik akışı kontrol eder, aynı zamanda enzimlerin kofaktörü olarak da görev yaparlar.

Aköz tabakadaki başlıca proteinler ; lizozim, laktoferrin, IgA ve lipokalindir. Asiner hücrelerden salgılanan proteinlerin, gözyaşı miktarı azaldığında üretimleri de azalır. İnflamasyon durumunda ise serum kaynaklı proteinlerin miktarı artar. (28)

Büyüme faktörleri ve sitokinler sağlıklı epitel yüzeyi için çok önemlidir. Bu faktörler, kornea ve konjonktiva epitelinin çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını kontrol eder ve düzenler. Gözyaşında tespit edilen büyüme faktörleri ; epitelyal büyüme faktörü (EGF), tümör büyüme faktörü (TGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), interlokin-1(İL-1) ve tümör nekroz faktördür (TNF). (29) Büyüme faktörleri büyük oranda gözyaşı bezinden salgılanır. Gözyaşı miktarının azalmasıyla büyüme faktörleri de azalır böylece oküler yüzeyin sağlığının korunmasında zorlaşır.

Gözyaşında bulunan lizozim, laktoferrin, betalizin, komplemanlar, defensinler, interferonlar ve fosfolipaz A gibi proteinler nonspesifik immün savunmada yer alırlar. (30)

Lizozim , laktoferrin, IgA kuru göz hastalarında azalırken, defensin kuru göz hastalarında artarak oküler yüzeyi enfeksiyonlardan korumaya yardım eder. (31)

2.2.3. Lipid Tabaka

Gözyaşının en dış kısmında yer alan tabakadır ve en önemli görevli gözyaşı film tabakasının buharlaşmasını engellemektir. Aynı zamanda gözyaşının cilde yayılmasını önler ve bakterilerin tutunmasını zorlaştırır. (32,33)

Lipid tabakası ana kaynağı Meibomian bezleridir. Bununla birlikte Zeiss ve Moll bezleri tarafından da salgılanır. Meibomian bezleri, gözkapağında, birbirine paralel ve tarsi dik olarak yerleşmişlerdir ve holokrin sebace bezlerdir. Üst kapakta 30-40 adet, alt kapakta 20-30 adet Meibomian bez sonlanması görülür. Meibomian bezler transillüminasyon ile gözlenebilir. İnnervasyona sahip olmayan bezlerin salgılanması hormonlar tarafından yönetilir.

Meibomian bezleri kirpiklerin hemen arkasına açılır. Salgılanan lipidler göz kırpma refleksi ile gözyaşına salınır. Göz kırpma sayısının azaldığı durumlarda gözyaşının lipid miktarında azalma görülmektedir. (34,35,36)

Moll bezleri cildin apokrin ter bezleridir ve göz kapak kenarlarında bulunur. Zeiss bezleri holokrin sebace bezlerdir ve kirpik diplerine yakın bulunur.

Aköz tabakanın buharlaşmasını engellemek, gözyaşı stabilitiesini sağlamak, cildin gözyaşı ile temasını engellemek gibi görevleri olan lipid tabaka, düzgün bir optik yüzey oluşturarak net görüntü oluşumuna katkı sağlar.



Tablo 1: Gözyaşını Oluşturan Tabakaların Fonksiyonları

**Müsin
tabaka**

Oküler yüzeyin lubrikasyonunu sağlamak; göz kırpması sırasında oküler yüzeyde oluşabilecek travmalardan korumak

Hidrofobik olan kornea epitelini hidrofilik hale çevirmek, böylece gözyaşının oküler yüzeye dağılmasını sağlamak

Yüzey gerilimini lipid tabakasının yardımı ile azaltmak, bu yolla gözyaşı filminin stabilitesini sağlamak

Dökülen epitel hücrelerini, yabancı maddeleri ve bakterileri yakalamak

Avasküler kornea epiteline oksijen ulaştırmak

Epitel sağlığı için gerekli olan, uygun elektrolit bileşimini sağlamak

Oküler yüzeyi enfeksiyondan korumak

**Aköz
tabaka**

Kornea yüzeyindeki anlık düzensizlikleri ortadan kaldırmak

Gözyaşında oluşan debrisleri yıkamak, uzaklaştırmak

Kornea ve konjonktiva epitel hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlemek

Hücre hareketini sağlayan bir ortam oluşturmak

Aköz tabakasının buharlaşmasını engellemek

Gözyaşı stabilitesini sağlamak

**Lipid
tabaka**

Düzensiz oküler yüzey oluşturarak, net görmeye katkıda bulunmak.

Gözyaşının göz yüzeyinden dışarı akmasını engelleyen hidrofobik bariyer oluşturarak, cildin gözyaşı ile temasını önlemektedir.

Tablo 2: Gözyaşı İç

Bileşimi	Su	%98,2
	Solid	%1,8
Kalınlığı	Tümü	6,5-7,5 mikron
	Lipid tabakası	0,1-0,2 mikron
Hacmi	Anestezisiz	7,4 mikron
	Anestezili	2,6 mikron
Sekresyon miktarı	Anestezisiz Schirmer	3,8 µl/dk
	Anestezisiz Florofotometri	0,9 µl/dk
	Anestezili Schirmer	1.8 µl/dk
	Anestezili Florofotometri	0.3 µl/dk
Buharlaştırma miktarı		0,06 µl/cm ² /dk
Osmolarite		296-308 mOsm/ml
Ph		6,5-7,6
Elektrolitler (mmol/l)	Na ⁺	134-170
	K ⁺	26-42
	Ca ²⁺	0,5
	Mg ²⁺	0,3-0,6
	Cl ⁻	120-135

Tablo 3 :Delphi paneli şiddet ve tedavi şeması

Şiddet	Semptom	Bulgu	Tedavi
Seviye 1	Hafif /orta	<ul style="list-style-type: none"> • Yok 	<ul style="list-style-type: none"> • Prezervanlı suni gözyaşı damlaları • Çevresel düzenleme önerileri • Hipoalerjenik ürün kullanımı • Bol sıvı tüketimi • Kuru göze neden olabilecek ilaçlardan kaçınmak
Seviye 2	Orta /şiddetli	<ul style="list-style-type: none"> • Gözyaşı filmi instabilitesi • Hafif punktat korneal boyanma • Hafif konjonktival boyanma • Görsel semptomlar 	<ul style="list-style-type: none"> • Preservansız suni gözyaşı damlaları • Jeller • Yağlı çözeltiler • Nutrisyonel destek • Topikal steroidler • Topikal siklosporin A
Seviye 3	Şiddetli	<ul style="list-style-type: none"> • Belirgin korneal boyanma • Santral korneal boyanma • Filamanter keratit 	<ul style="list-style-type: none"> • Tetrasiklinler • Punktal pluglar
Seviye 4	Şiddetli	<ul style="list-style-type: none"> • Şiddetli korneal boyanma ve erozyon • Konjonktival skar 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemik anti-inflamatuar tedavi • Oral siklosporin • Nemlendirici gözlükler • Cerrahi • N-Asetilsistein • Kontakt lensler

2.3. KURU GÖZ HASTALIĞI

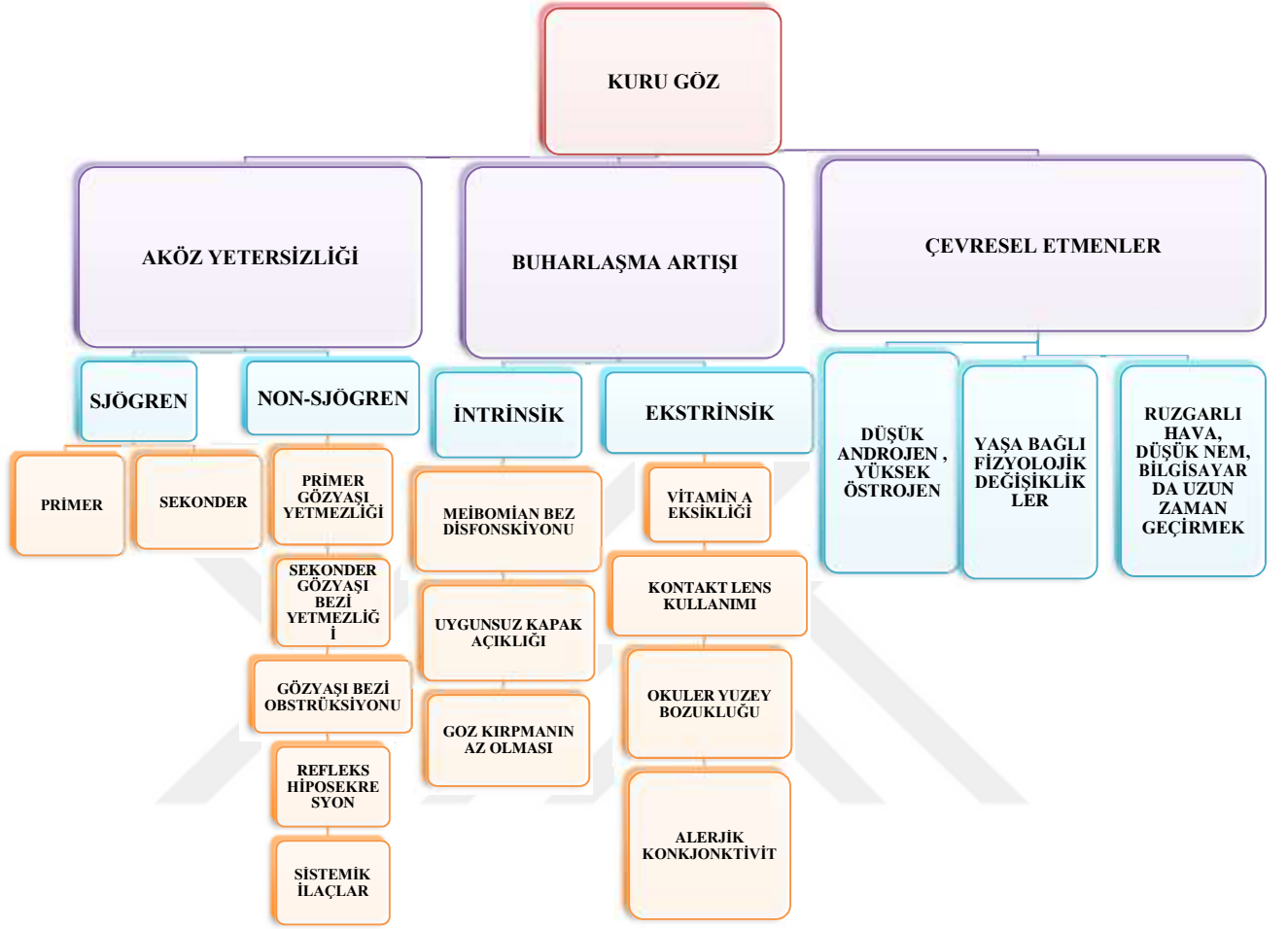
Kuru göz ; Uluslararası Kuru Göz Çalıştay'ının (DEWS) raporunda, "gözyaşı ve oküler yüzeyde, rahatsızlık, görme bozukluğu ve gözyaşı tabakası instabilitesi ile sonuçlanan ve oküler yüzeyde hasara neden olma potansiyeli bulunan, birçok faktöre dayalı bir hastalık" olarak tanımlanmıştır. Bu hastalığa, gözyaşı tabakasında artan ozmolarite ve oküler yüzeyde inflamasyon da eşlik eder.(1)

Sağlıklı bir gözyaşı tabakası, oküler yüzeyi besler, yağlandırır ve korur. Ana veya yardımcı gözyaşı bezlerinin, Meibomian bezlerinin, göz kapaklarının, korneanın, konjonktivanın veya bağlayıcı nevral refleks arklarının (birlikte lakrimal fonksiyonel birimi oluşturan bileşenler) herhangi bir fonksiyon bozukluğu, gözyaşı tabakasının instabilitesine, yabancı cisim hissi ve iritasyon bulgularına, oküler yüzey inflamasyonuna ve en sonunda oküler yüzey hasarı ve görme bozukluğu belirtilerine neden olur.

Klinikte çok sık karşılaşılan kuru göz hastalığı, 2007'de yapılan Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubunda (International Dry Eye Workshop (DEWS)) etiopatogeneze göre; gözyaşı üretiminin yetersiz olmasına ve gözyaşının artmış buharlaşmaya bağlı kaybına göre iki alt grupta incelenmiştir. Çevresel etmenler ayrı bir başlık altında incelenmiştir. Her iki alt grup da, sonuç olarak artmış gözyaşı osmolaritesine ve çeşitli gözyaşı yüzey inflamasyonuna neden olur.(37,38,39). Kuru gözün görülme sıklığı yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet ve ırka göre %7 ile %33 arasında bildirilmiştir. (40-51)

2006 yılında Johns Hopkins Wilmer Göz Enstitüsünde farklı uluslardan 17 uzman KURU GÖZ TANIMI , TANISI , VE TEDAVİSİ hakkında Delphi paneli klavuzu yayınlamışlardır. Delphi panelinde 'disfonksiyonel gözyaşı sendromu' olarak adlandırılan kuru göz; semptom ve bulguların şiddetine göre de sınıflandırılmıştır. (39)

Tablo 4: Kuru Göz Etiyoloji



1960 'lı yıllarda kuru gözün patogeneğinde aköz yetmezliği tek neden olarak bilinirdi. 1970'li yıllarda pemfigus gibi okuler yüzeyin ve goblet hücrelerinin etkilendiği durumlarda gözyaşı instabilitesi bozulduğu gösterilmiştir ve okuler yüzeyin kuru gözdeki önemi anlaşılmıştır. (2,52,53,54,55) Patogeneğinde kronik inflamasyonun rolü ise son yıllarda anlaşılmıştır ve tedavi rejimleri de bu yönde yenilenmiştir.

Hiperosmolarite, oküler yüzeyin kuruması, göz kırpması sırasında oluşan mikrotravma, gözyaşı ve kornea sinir liflerinden salınan destekleyici faktörlerin azalması, gözyaşı bezi ve göz kapaklarından salınan proinflamatuvar maddeler inflamasyonu başlatırken; hasarlanan epitel hücrelerinden açığa çıkan ve dilate konjonktiva damarlarından sızan lenfositlerin ürettiği sitokinlerle, inflamasyon kronikleşmektedir. Kuru göz şiddeti arttıkça inflamasyon derinleşmektedir. Oküler yüzeydeki kronik inflamasyon, epitelde skuamöz metaplaziye, glikokaliks kaybına ve goblet hücrelerinin kaybına yol açmakta ve kuru göz tablosunu şiddetlendirmektedir. (2,54,-60)

Etiyopatogenezi ne olursa olsun hastaların klinik durumu çoğunlukla şiddetle orantılı olarak benzerdir. Hastalar çoğunlukla, batma, yanma, yabancı cisim hissi, kızarıklık, kuruluk hissi, göz kapaklarında ağırlık hissi, kaşıntı, kontakt lens kullanımı sırasında rahatsızlık, sabah gözleri açmakta güçlük, yoğun mukus salınımı, görme keskinliğinde bulanıklık ve fotofobi şikayetlerinden yakınırırlar. (61)

2.4. KURU GÖZ TANISINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

Kuru göz hastalığının tanısı ,hastalığın klinisyenlerin karşısına çok çeşitli şekillerde çıkabilmesi, şiddetinin çevre koşulları ,görsel aktivite gibi etkenler ile değişebilmesi ,semptomlarının bulgular ile tam korelasyon göstermemesi ve diğer birçok hastalık ile karışabilmesi özelliklerinden dolayı güçlükler ortaya koyar. (62)doğru tanı koymak , hastalığın düzeyini doğru belirlemek ve dolayısı ile tedavide etkin olabilmek amacıyla hikaye, semptomlar , klinik testler birlikte değerlendirilip yorumlanmalıdır.

Testler; invaziv ve non-invaziv olarak gruplandırılabilir. Invaziv testler ; oküler yüzey boyanması, floresein ile gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı lizozim tayini, gözyaşı laktoferrin tayini, impresyon sitolojisi, schirmer testi olarak sıralanabilir.

Non-invaziv testler ; anketler non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı : optik koherens tomografi (okt) ile gözyaşı menisküs yükseklik tayini, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı ozmoloratesi tayini, meibomografi olarak sıralanabilir.

2.4.1. NON-İNVAZİV

TESTLER 2.4.1.1.Anketler

Kuru göz tanısında; çeşitli semptom ve şikayetleri değerlendiren değerlendiren anketler geliştirilmiştir.Bunlardan en sık tercih edilen anketler ; Kadın Sağlık Çalışması (Womens'Health Study (WHS), Uluslararası Sjögren Sınıflandırması (International Sjogren's Classification), Schein, McMonnies, OSDI (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi), CANDEES, Dry eye Questionnaire (DEQ) ve IDEEL anketleridir.(44, 63)

Ülkemize validite edilen OSDI anketi kuru göz semptomlarını değerlendirmek için en yaygın kullanılan ankettir. OSDI anketi ile semptomların sıklığı ve şiddeti sorulduğu için ; hastalığın şiddetini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek mümkün olabilmektedir. Anketleri kliniklerde zaman açısından uygulamak güç olabilmekle birlikte, tek başına tanı koydurucu değildir ve diğer objektif tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir.

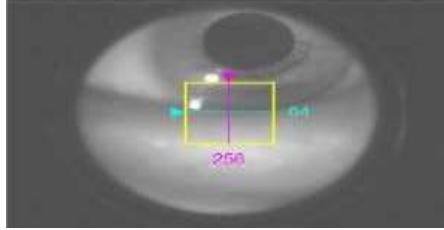
2.4.1.2. Gözyaşı Menisküs Yüksekliğinin Tayini

Gözyaşı hacminin azaldığı durumlarda gözyaşı menisküs yüksekliğinin azaldığı tespit edilebilir. Bu yükseklik ölçümü geleneksel olarak slit ışık yansıtılıp fotoğrafı çekilerek ve son zamanlarda Optik Koherens Tomografi(OKT) cihazının ön segment modülü ile çekim yapılarak milimetrik olarak ölçülebilir. Normal bir gözyaşı menisküs yüksekliği 0,2 ile 0,5 mm

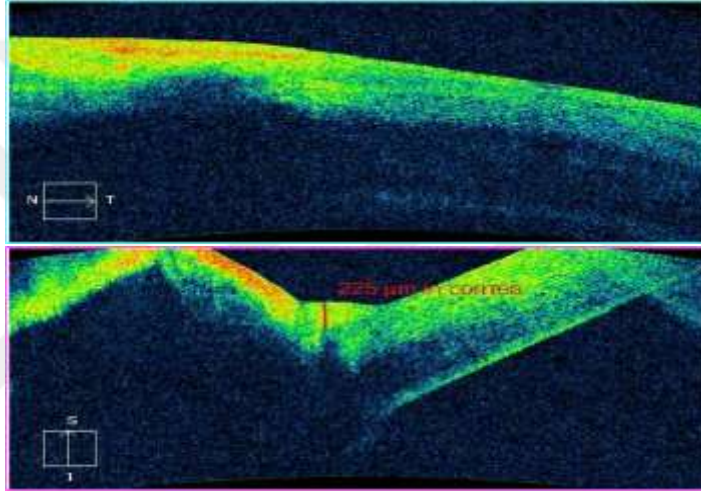
arasında değişmektedir. Kuru göz olgularında bu yüksekliğin azaldığı gösterilmiştir. (54,55)

ID: CZM11316019667 Exam Date: 7/1/2016 CZMI
DOB: 1/1/1946 Exam Time: 1:44 PM
Gender: Unknown Serial Number: 5000-3699
Technician: Operator, Cirrus Signal Strength: N/A

Anterior Segment Analysis: Anterior Segment Cube OD OS
512x128



High-definition mode



Comments

Doctor's Signature

CARL ZEISS
SW Ver: 6.5.0.772
Copyright 2012
ar e Med tec, Inc

Şekil 2 :OCT Menisküs Yüksekliği

2.4.1.3. Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı :

Herhangi bir boya kullanmadan oküler yüzeye bir görüntü yansıtılarak kırılma sonrası video kayıt yapılır. Kornea üzerine yansıtılan görüntünün ilk bozulduğu saniye, kaydedilen videodan tespit edilir.

2.4.1.4 .Gözyaşı Ozmolaritesi Tayini

Gözyaşından alınan mikro örneğin osmolaritesi çeşitli yöntemlerle tayin edilir. Mikropipetle alınan gözyaşı örneğinin donma noktasına göre osmolaritesi belirlenebilir. Son yıllarda gözyaşından alınan 50 nL bir örnek elektrik iletkenliği ölçülerek osmolaritesi tayin edilebilir. Normal gözyaşı ozmolaritesi 303-305 mosml/l olarak belirlenmiştir. (64) TearLab[®] Osmolarity System, TearLab Corp., San Diego, CA, USA, FDA 510(k) k083184) Osmolarite 316 mosml/l'u aştığında hiperosmolariteden bahsedilebilir. Gözyaşı osmolaritesinin, gözyaşının aköz oranının azalması ve inflamatuvar sitokinlerinin artmasına bağlı olarak arttığı düşünülmektedir.(64,65,66) Kuru gözde inflamatuvar sürecin özellikle kronik hastalarda önemli olduğu bilinmektedir. Kuru göz tanısı için osmolarite tayini bazı yazarlarca altın standart olarak kabul edilmektedir. (67,68)

Osmolarite, bir solüsyon içindeki osmotik olarak aktif partiküllerin toplamını ifade eder. Hiperosmolarite kuru göz ün karakteristik bulgularından biridir. Bazı çalışmalarda yüksek sensitivite ve spesifitesi ile tanıda altın standart olarak tanımlanır.(69) Hiperosmolaritenin birincil sebebi gözyaşının buharlaşması olarak düşünülmektedir. Lipid tabakasının bariyer fonksiyonunun bozulduğu durumlarda buharlaşma daha da artar. Aköz yetmezlikte, gözyaşı bezinin ürettiği gözyaşının miktarı az ve osmolaritesi yüksek tespit edilebilir.(70)

Hiperosmolarite, direkt ve indirekt inflamasyonu tetikleyerek oküler yüzey hasarına yol açmaktadır.(71,72) Osmolaritenin artması, oküler yüzey hücrelerinde dehidrasyona neden olup osmotik dengeyi bozar. Bunun sonucu olarak oküler yüzey epitelinde dökülmeler meydana gelir. Oküler yüzey hasarı, en başta ve en fazla nazal bulbar konjonktivada oluşur. Bunun sebebi; bu bölgenin yeni salgılanan, osmolaritesi daha düşük gözyaşından en uzak epitel olmasıdır.(73)

Osmotik dehidratasyon, oküler yüzey hücrelerinin hacminde değişime neden olur. Hücrelerin sağlığını koruyabilmek için, kornea epitelinde iyon pompaları çalışır. İyon pompalarının çalışması için glukoz gereklidir. Hücre

osmolaritesini sağlamak için glukozun bolca kullanılması ile, glukozun kornea içinde miktarı azalır. Böylece kornea iyileşmesi için gerekli enerji kaynağı tükenmiş olur. Hiperosmolarite, tüm bunlara ek olarak inflamatuvar sitokinlerin açığa çıkmasını da tetiklemektedir. (74)

2.4.1.5. Meibomografi

Meibomian bezleri gözyaşının önemli bir kısmının salgılanmasını sağlar. Meibomian bezlerden salgılanan lipidlerin çoğu nötral lipidler ve mum esterleridir. Daha az oranda polar lipidler, diester, triester, trigliserit ve serbest yağ asitleri bulunur. Meibomian bez hastalığı , glanduler asinilerde atrofi veya sekretuar kanalın epitelial hiperplazi ile kapanması sonucu ortaya çıkar .(76,77) Çalışmalar Meibomian bez disfonksiyonu olan hastaların tümünde meibumda kolesterol esterlerinin var olduğunu ancak, kolesterol esterlerinin Meibomian bez disfonksiyonu olmayanların ancak % 50'inde olduğu tespit edilmiştir. (78,79)

Gözyaşındaki kolesterol ester varlığı lipaz enzimini salgılayan Stafilokokus aerus'un kolonizasyonunu artırmakta, stafilokoksik blefarite neden olabilmektedir.Gözyaşındaki lipaz artışı Meibomian bez salgısı meibumun yapısının değişmesine yol açabilir. Meibumun yapısının değişmesi koagülaz negatif stafilokoklar ve S.aerus'un yoğunluğunu arttırmakta ve kısır bir döngü oluşmaktadır.(78,79,80)

Lipaz etkisiyle lipid yapısı ve gözyaşı film stabilitesi bozulmakta ve evaporatif tipte kuru göz hastalığına neden olabildiği düşünülmektedir. Ayrıca lipid içeriğinin değişmesi, kapaktan gelecek sebuma karşı bariyer etkisinin bozulmasına yol açabilir. (80,81,82)

İnfrared ışık kullanan bir topografi cihazı yardımı ve bir program ile kapak posteriorları çevirilerek çekilen imajlarda meibomius bezler görülebilmektedir. İşaretlenen kapak alanındaki meibomius bezlerinin oranı, program yardımıyla belirlenip yüzde olarak meibomius bez kaybı olarak belirlenebilmektedir. Bu oran, 5 evreye ayrılarak, sınıflandırılma yapılır ve meibomius bez kaybı ile kuru göz şiddeti ilişkilendirilir.

Kuru göz ün önemli etiyojilerden biri olan meibomius bezi disfonksiyonunu değerlendirmek tanı ve tedaviyi yönlendirmek için oldukça önemlidir.

2.4.2. İNVAZİV TESTLER

2.4.2.1. Schirmer Testi

Refleks gözyaşı sekresyonu ana gözyaşı bezi olan Lakrimal Gland tarafından üretilir. Sekresyon, doğumdan sonraki birinci ayda başlar ve konjonktiva, kornea, iris, nazal mukoza, ağız mukozası ve göz kapaklarının uyarılmasıyla salgılanır.

Esneme, öksürük, kusma, aşırı ışık ve psişik durumlarda da refleks olarak gözyaşı salgılanır. Salınım, kornea ve konjonktivaya topikal anestezi damladamlatılmasıyla azalır. Bazal sekresyon yardımcı gözyaşı bezlerinin tarafından sağlanır. Bazal sekresyon, normalde kornea ve konjonktiva fonksiyonları için yeterlidir. Bazal sekresyon, doğumla beraber başlar.

Gözyaşının normal hacmi yaklaşık olarak bir gözde 8 mikrolitredir. Ana ve yardımcı gözyaşı bezlerinden ortalama salınım 1.2 mikrolitre/dk'dır.

Schirmer testi, 1903 yılında Schirmer tarafından gözyaşı miktarını belirlemek için kullanılmıştır. (62) Kuru göz tanısını koymada tek başına yeterli olmamakla birlikte faydalı ve öncelikli bir testtir. Hastaya anestezi uygulanmadan yapılan Schirmer I testi ile refleks sekresyon değerlendirilmeye çalışılır. 5x35 mm boyutlarındaki filtre kağıtları, hastanın alt kapağının 1/3 orta ile 1/3 dış hattının birleştiği bölgeye, alt konjonktival fornikse yerleştirilip, 5 dakika sonra ıslaklık miktarı kağıdın kıvrımdan sonraki bölümü ölçülerek değerlendirilir. Anestezi kullanılarak yapılan Schirmer II testi ile refleks sekresyon azaltılarak bazal sekresyon ölçülmek amaçlanır ancak nazolakrimal refleks devam etmektedir. (83) Schirmer II testi ile nazolakrimal refleks uyarılarak gözyaşı miktarı belirlenmeye çalışılır . Normal Schirmer test değerleri ≥ 15 mm /5dk olarak bulunur. (51,52,84)

Schirmer testi kolay ve ulaşılabilir bir test olma avantajının yanında bir çok dezavantajı da içermektedir. Spesifisite, sensitivite ve tekrarlanılabilirliğinin düşük olması, oküler rahatsızlık ve oküler yüzey hasarına yol açabilmesi, yaşa göre değişkenlik göstermesi, çocuklarda uygulama güçlükleri, kornea sensitivitesinden etkilenmesi testin kısıtlılıkları arasında gösterilebilir. Schirmer testinin düşük bulunması aköz yetmezlik için pozitif delil olarak sayılabilirken , yüksek olması kuru göz tanısını dışlamaya yetmez ve buharlaşmaya bağlı kuru göz etiyolojisi düşünölmelidir.

2.4.2.2. Fenol Kırmızısı İplik Testi

Fenol kırmızısı, gözyaşının nötre yakın pH 'ıyla, sarı renkten kırmızıya dönen bir solusyondur. Fenol emdirilmiş pamuk bir iplik Schirmer testinde olduğu gibi göz kapağının alt kısmına konur ve 15 sn sonra kırmızıya dönen kısım ölçölür. 6 mm'nin altındaki değerler kuru göz olarak değerlendirilir. Kişiler arasında Schirmer testine göre daha az farklılık göstermektedir. Bu nedenle bu test Schirmer testinden daha güvenilir kabul edilmektedir. Test süresinin kısa olması da avantajları arasında sayılabilir. (53)

2.4.2.3. Oküler Yüzey Boyanması

Oküler yüzeydeki epitel hasarı boya kullanılarak değerlendirilebilmektedir. Floresein, Lissamin yeşili, Rose bengal boyları, oküler yüzey hasarını göstermek için kullanılan boyalardır.

Boyanma paternleri farklı skorlama yöntemleri ile değerlendirilirler. Bijsteveld , Oxford, Ulusal Göz Enstitüsü skorları en yaygın kullanılan değerlendirme metodlarıdır.

Oxford şeması , özellikle kuru gözde epitel defektini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Tüm oküler yüzeydeki boyanma şiddeti A'dan E'ye kadar (A: boyanma yok, B: minimal boyanma, C: hafif boyanma, D: orta derecede boyanma, E: ciddi boyanma) sınıflandırılan bir şemaya göre değerlendirme yapılır.

2.4.2.4. Floresein Sodyum

Sarı renkli olan ve mavi ışıkta yeşil görünen floresein, oküler yüzey hasarını göstermede en yaygın kullanılan boyadır. Floresein emdirilmiş kağıt veya damla şeklinde uygulanır. En iyi görüntü sarı bariyer filtre ile elde edilebilmektedir. Bu yöntemle kornea ve konjonktiva birlikte değerlendirilebilir. Epitel defekti çoğunlukla kapak aralığında görülmekle birlikte ağır olgularda üst kapak altında ve diğer bölgelerde de görülebilir. Floresein doku tarafından iyi tolere edilen bir boyadır ve minimal irritasyona neden olur. (56)

2.4.2.5. Rose Bengal (Tetraiodotetraklorofloresein)

Florescein gibi damla ve kağıt şeklinde uygulanır. Floreseinden farklı olarak keratinize olmuş epitel ve mukus filamanlarını da boyayabilmektedir. Ölü ve hasar görmüş hücreleri boyayarak, oküler yüzey hakkında bilgi verir. Kuru göz tanısı için; hasarlanan oküler yüzey hakkında bilgi vermesi önemli bir bulgudur. Ancak ciddi oküler yüzey irritasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca sklera üzerindeki konjonktival epitel hasarı net görülebilirken, kornea epitel hasarı arkadaki iris refleksi nedeniyle net seçilemeyebilir. (57)

2.4.2.6. Lissamin Yeşili

Floresein türevi olmakla birlikte beyaz ışıkta da inceleme yapma imkanı tanır. Oküler boyanma paterni Rose Bengala benzer ve floresein gibi iyi tolere edilir. (58)

2.4.2.7. Gözyaşı Film Stabiltesinin Değerlendirilmesi : Gözyaşı Kırılma Zamanı

İlk kez Norn ve Lemp tarafından tanımlanan yöntem, gözyaşı film stabiltesini değerlendirmek amacı ile kuru göz teşhisinde kullanılır. (85,86)Sağlıklı bir oküler yüzeyde gözyaşı film tabakası, korneayı düzgün bir şekilde örter. Gözyaşı film tabakası her göz kırpmada yenilenir. Gözyaşı filminin göz kırpmadan önce yüzey geriliminin azalarak kırılması onun stabiltesinin , lipid musin ve aköz dengesinin bozulduğunun belirtisidir. Gözyaşındaki

kırılmanın gerçek mekanizması bilinmemekle birlikte her kırılmadan sonra buharlaşmaya bağlı olarak incelenen gözyaşında yer alan yüzeyel lipidlerin , aköz tabakadan geçerek musin yüzeyi ile kontamine edebileceği ve hidrofobik hale getirebileceği düşünülmektedir. (87)

2.4.2.8. Floresein ile Gözyaşı Kırılma Zamanı :

Floresein damla veya floresein emdirilmiş kağıt yardımıyla gözyaşı boyanır. Hastaya gözünü kırpması söylenir ve boyalı gözyaşının kırılmaya başladığı saniye sayılır. Normal yetişkinde bu süre 30 saniyeden fazladır. Ancak bu süre kişiye ve kişinin gün içerisindeki durumuna göre değişebilir. Gözyaşı kırılma zamanını (GKZ) birçok faktör etkiler ; kapağın kaldırılması, anestezi kullanımı ve damlatılması, kadın cinsiyet bunlardandır. GKZ normal kişiler arasında geniş farklılıklar göstermektedir. Her ne kadar GKZ için tam bir fikir birliği yoksa da 10 saniyeden düşük değerler anormal kabul edilir. (1,87)

2.4.2.9. Gözyaşı Lizozim Tayini

Gözyaşındaki bazı enzimlerin miktarı saptanarak, gözyaşı miktarındaki azalma bulunabilir. Total gözyaşı proteininin % 30'unu oluşturan lizozim, gözyaşında saptayabildiğimiz enzimlerdendir. Temel görevi bakteri duvarında lizis oluşturarak özgün olmayan antibakteriyel savunmayı sağlamaktır.(88)

Günümüzde lizozim tayini, enzimatik yöntemle veya elektroforez ile yapılabilmektedir. Daha sık kullanılan enzimatik yöntemde; gözyaşı Schirmer kağıtlarında toplanır. Gözyaşı emdirilmiş kağıtlar *Micrococcus Lysodekticus* ekilmiş agar üzerine yerleştirilir. 24- 48 saat sonra gözyaşı örneğini çevreleyen lizis alanı ölçülür ve normal lizis alanına göre kıyaslanır daha spesifik bir yöntem olmasına rağmen, kullanılabilirliği kısıtlıdır.(89,90))

Gözyaşı lizozim değerlerinin kuru gözde tanısal değerini azaltan en önemli faktör spesifitesinin düşük olmasıdır.çünkü herpes simpleks keratiti , bakteriyel konjonktivit, duman irritasyonu ve malnutrisyon da gözyaşında lizozim oranının azalmasına sebep olabilir. (91)

2.4.2.10. Gözyaşı Laktoferrin Tayini

Laktoferrin , antiinflamatuvar ve antibakteriyal özellik gösteren bir gözyaşı proteindir ve lakrimal bezden salgılanır. (91) ELİSA testi ile ölçülen gözyaşı laktoferrin konsantrasyonu kuru gözün şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Gözyaşı bezi fonksiyonunu göstermesi açısından , laktoferrin tayini alternatif yöntemlerdendir. Laktoferrin miktarının gözyaşı volümü ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.(89,92) Bu test için laktoferrine karşı oluşturulmuş antikor içeren agaroz jel üzerine, gözyaşı emdirilmiş kağıtlar (Lactoplate, JDC Ltd) yerleştirilir. Oda ısısında 3 gün bekledikten sonra, laktoferrin ve laktoferrine karşı oluşturulmuş antikorların birleşmesiyle oluşan halka şeklindeki presipitasyonun kalınlığının miktarı normal popülasyondaki miktara göre oranlanarak hesaplanır. (93)

2.4.2.11. İmpresyon Sitolojisi

Konjonktival impresyon sitolojisi oküler yüzeyden örnek alınmasını sağlayan güvenilir, ağrısız ve basit yöntemdir. İlk defa Egbert ve Thatcher tarafından 1977 yılında basit konjonktiva biyopsisi olarak tanımlanan impresyon sitolojisi, çeşitli patolojilere bağlı olarak gelişen konjonktiva epitelindeki hücresel düzeydeki değişikliklerin tanısı ve takibinde kullanılan non-invaziv, kolayca tekrarlanabilen ve güvenli bir yöntem olarak değerlendirilmiştir.(94,95)

Konjonktivanın sitolojik bakışı, konjonktivanın yüzeyel tabakalarının sitolojik düzeyde incelenmesi amacıyla, sellüloz asetat filtre kağıdının konjonktiva yüzeyine yapıştırılarak epitel örneklerinin alınması şeklinde olmaktadır. Bu yöntemin konjonktiva epitel morfolojisi, sitoplazma nükleus oranı, hücre morfolojisi ve özellikle goblet hücre yoğunluğu hakkında bilgi vermesi nedeniyle kuru göze neden olan hastalıkların irdelenmesi açısından önemli olduğu ifade edilmektedir.(94,95,96)

İleri lakrimal keratokonjonktivitis sikkada konjonktiva epitelinde skuamoz metaplazi geliştiği ve goblet hücre yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir. Skuamoz metaplazi kuru göze neden olan çok çeşitli durumlarda da ortaya çıkabilmektedir. (97)

İmpresyon sitolojisinin tanısasal spesifitesi, inflamatuvar hücrelerin veya epitel yüzey antijenlerinin saptanabildiği immün boyalar kullanılarak arttırılabilir.(98)

İmpresyon sitolojisi göz yüzeyindeki patolojik dğişiklikleri saptanmasında yüksek spesifitesi olan bir testtir ve kuru göz tanısının konmasında ve takibinde önem taşır. (91)

2.5. Kuru Göz ve Oküler Yüzey İnflamasyonu

Kuru gözde etioloji ne olursa olsun, sonuç her zaman oküler yüzey inflamasyonudur. İnflamasyonu başlatan birçok etmen vardır. Bunlar; hiperosmolarite, oküler yüzeyin kuruması, göz kırpma sırasında oluşan mikrotravma, gözyaşı ve kornea sinir liflerinden salınan destekleyici faktörlerin azalması, gözyaşı bezi ve göz kapaklarından salınan proinflamatuvar maddeler olarak sayılabilir.(99)

İnflamasyon başladıktan sonra, hasarlanan epitel hücrelerinden açığa çıkan ve dilate konjonktiva damarlarından sızan lenfositlerin ürettiği sitokinlerle inflamasyon devam etmektedir. Özellikle şiddetli kuru göz olgularında, inflamasyon şiddetlenir.(99)

Oküler yüzeydeki inflamasyon, epitelde skuamöz metaplaziye, glikokaliks kaybına ve goblet hücre kaybına yol açar. Bu dğişimlerin sonucu olarak, oküler yüzeyin ıslanabilirliği azalır. Oküler yüzeydeki hücre dğişimlerinde, sitokinlerin önemli rol oynadığı ifade edilmektedir. Sitokinler, epitelde keratinizasyona, hipoesteziye, müsin ekspresyonunun dğişmesine ve kornea neovaskülarizasyonuna yol açarlar. (100-104)

Gözyaşındaki büyüme faktörlerinin ve vitamin A'nın kaybı ve korneadaki sinir liflerinden salınan nörotrofik faktörlerin eksikliğinin de inflamasyona katkısı olduğu düşünülmektedir.(104)

Oküler yüzey inflamasyonu, sadece üst tabakalarda sınırlı kalır. Sitokin ve lenfositlerin daha derindeki katlara ulaşması epitel tabakası ve Bowman tabakasıyla engellenmektedir. Bu tabakalar, travma ile, fotorefraktif

keratektomi gibi cerrahi girişimlerle iatrojenik olarak veya ağır oküler yüzey inflamasyonuna sekonder olarak hasar görebilir. Stromadaki keratositlerin sitokinlerle etkileşimi sonucunda, subepitelyal skarlaşma ve stromada incelmeye meydana gelir. (105)

2.6. KURU GÖZ DE TEDAVİ

İlk tedavi klavuzu 2003 yılında American Academy of Ophthalmology tarafından hazırlanmış ve etiyolojiye yönelik bir sınıflandırma ve tedavi önerilmiştir.(39) "International Task Force" tarafından hazırlanan ve Delphi yaklaşımı da denilen 2006'da basılan kılavuz ise klinik bulguların şiddetine göre sınıflandırma yapmaktadır (39). 2007'de ise DEWS, bu kılavuzda değişiklikler yaparak gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi sonuçlarının da kuru gözün şiddetinin saptanmasında kullanılmasını önermişlerdir.(1)

Tedavi yaklaşımı genel olarak koruyucu yöntemler, medikal tedavi (topikal lubrikanlar ve antiinflamatuvarlar/immunomodülatörler, kan ürünü gözyaşı takviyeleri), girişimsel yöntemler ve cerrahi tedavi olarak sınıflandırılabilir. Ek olarak geleceğe yönelik güncel tedavi yaklaşımları da araştırılmaktadır.

2.6.1. Eğitim

Kuru göz kronik bir hastalık olup sıklıkla uzun dönem tedavi gerektirir ve tedavi etkisi çoğu zaman geç başlayabilir. Bu yüzden hastaya kuru gözün nedeni ve seyri konusunda bilgi verilmelidir. Kuru göze yol açan durumlar ve kullanılacağı ilaçlar hastaya anlatılmalıdır. Kuru gözü şiddetlendiren sigara içme, kuru sıcak hava, klima , rüzgarlı ortamlar ve diğer çevresel faktörler hakkında bilgilendirilmelidir. Bilgisayar ekranının göz hizasının altında tutulması gibi önerilerde bulunulabilir. (1) Göz kırpması sayısının artırılması, ortamdaki nemin cihazlar yardımıyla artırılması, sıvı alımının artırılması, kafein ve alkol alımının azaltılması önerilebilir.(106)

Kuru göz tedavisi basamaklı bir yaklaşım gerektirir. Tedavi yaklaşımı, hastalık şiddetini , Meibomian bez disfonksiyonunu , oküler yüzey inflamasyonunu ve gerekirse eşlik eden sistemik hastalığı da kapsayan bir sistematiğe olmalıdır. (107)

2.6.2. Tıbbi tedavi

2.6.2.1. Yapay Gözyaşı Replasmanı:

Kuru göz ün tüm evrelerinde suni gözyaşı replasmanı, tedavinin temelini oluşturur. Suni gözyaşı damlaları ve jelleri, standart olarak kabul edilseler de piyasada mevcut olan suni gözyaşlarını değerlendiren büyük randomize kontrollü çalışma mevcut değildir. Suni gözyaşlarının lisanslanması klinik etkinliklerine dayanmamaktadır. Küçük randomize çalışmalar göstermişlerdir ki, yapay gözyaşı preparatları:

- Gözyaşı film stabilitesini artırır
- Oküler yüzey stresini azaltır
- Kontrast duyarlılığı ve oküler yüzeyin optik kalitesini artırır
- Yaşam kalitesini artırabilirler .(108-114)

Solüsyonların büyük çoğunluğu polivinil alkol , povidon , hidroksipril guar, selüloz deriveleri ve hialuronik asit içerir. Hastalığın ciddiyetine bağlı olarak düşük viskozitedeki solüsyonlardan yüksek viskozitedeki jellere(karbomer) ve merhemlere kadar geniş bir aralıkta preparatlar kullanılabilir.(1) Ana bir kural olarak oküler yüzey hastalıkları için, ürünlerin koruyucu madde olarak epitele toksik olan benzalkonyumklorid içermemeleri önerilmektedir.(114)Meibomian bez disfonksiyonu için trigliserit , fosfolipidler ve hint yağı gibi lipidler içeren suni gözyaşları mevcuttur. Küçük randomize kontrollü çalışmalarda bunların Meibomian bez fonksiyonunu iyileştirdiği ve gözyaşı film stabilitesini artırdığı gösterilmiştir. (115-118)

Gözyaşı replasmanı ile oküler yüzey nemlenmesi sağlanmakta, yüksek olan gözyaşı osmolaritesi azaltılmaktadır. Gözyaşının replasmanı için kullanılan suni gözyaşı preparatları bileşim olarak doğal gözyaşını taklit ettiği düşünülmesine rağmen; bunlar gözyaşının yapısından oldukça farklıdır. (119) Gözyaşında yer alan su, tuz, hidrokarbon, protein, lipid molekülleri ve büyüme faktörlerini suni gözyaşı preparatları içermez. Prezervan içermeyen preparatlar ise daha emniyetle ve gün içinde daha sık aralıklarla hasta tarafından kendi

kendilerine kullanılabilir. Suni gözyaşı damlalarının diğer bir dezavantajı etki sürelerinin kısa olmasıdır. (5-10 dk). (120)

Tablo 5: Suni Gözyaşı Preparatları ve İçerikleri

Ticari Ad	Firma Adı	Etken madde	Koruyucu madde
Damlalar			
Tears Naturale® II	Alcon	Dextran 70, hidroksipropil metilselüloz Sodyum borat, Potasyum klorid, Sodyum klorid	Poliquaternium-1, 0.001%
Tear Naturale™ Free	Alcon	Saflaştırılmış su, hidroklorik asid-sodyum hidroksid Dextran 70, hidroksipropil metilselüloz Sodyum borat, Potasyum klorid, Sodyum klorid	Poliquaternium-1, 0.001%
Liquifilm Tears®	Abdi İbrahim	Saflaştırılmış su, hidroklorik asid-sodyum hidroksid Polivinil alkol	Klorobutanol 0.5%
Dacrolux®	Alcon	Saflaştırılmış su, Sodyum klorür Dekstran 70, hidroksipropilmetilselüloz	Benzalkonyum klorür
Protagent	Liba	Monosodyum-disodyumfosfat Polivinilpirolidon (% 2)	Benzalkonyum klorür
Protagent SE	Liba	Borik asid	Yok
Oculotect Fluid®	Novartis	Polivinilpirolidon (0.02g) Polivinilpirolidon (50mg)	Benzalkonyum klorür
Oculotect Fluid® SE	Novartis	Borik asid, Sodyum klorür, Potasyum klorür Polivinilpirolidon (50mg)	Yok
Clarex	Abdi İbrahim	Borik asid, Sodyum klorür, Potasyum klorür Etedik asit	Klorheksidin
Brunac	Bioeer	l-glutamik asit, l-arginin	
Refresh	Allergan	% 5 N-Asetilsistein	Yok
Gentle	Novartis	Polivinil alkol, povidon, sodyum klorür	Sodyum perborat
Artelac	Bausch& Lomb	Hidroksipropil metilselüloz	Yok
Refresh tears	Allergan	Karboksümetilselüloz %0.5	Oksikloro kompleksi (Purite)
Systane	Alcon	Propilen glikol %0.3	Polikauternium
Eyestil	Teka	Sodyum hyalüronat %0.15	Benzalkonyum klorür
Hilo Lasop	Ursapharm	Sodyum hyalüronat 1mg/ml	Yok
Pomadlar			
Lacryvisc	Alcon	Karbomer, mannitol	Tiomersal
Viscotears®	Novartis	Poliakrilik asit, disodyum edetat, sorbitol	Setrimid
Thilo-Tears	Liba	Karbomer, mannitol	Tiomersal
Duratears	Liba	Mineral yağ, susuz sıvı lanolin, beyaz vazelin	Metilparaben
Refresh liquigel	Allergan	Karboksümetil selüloz %1	Oksikloro kompleksi (Purite)
Siccapos	Biem	Karbopol 980 2mg	Setrimid

2.6.2.2. Antiinflamatuvar Tedavi

Orta şiddetteki kuru göz hastalarının çoğunda, sıklıkla oküler yüzey ve lakrimal bezlerin subklinik inflamatuvar bir reaksiyonu mevcuttur. (121,122) Bu sebeple, oküler yüzey hasar ve inflamasyon kısır döngüsünü kırmak için orta ve şiddetli kuru göz hastalarında antiinflamatuvar tedavi gereklidir.

a) Topikal kortikosteroidler:

Randomize kontrollü klinik çalışmalarda koruyucu içermeyen kortikosteroid damlalarının 2-4 haftalık tedavide orta- şiddetli kuru göz hastalarında, semptom ve klinik bulguları iyileştirdiği gösterilmiştir.(123,124) İki haftalık tedaviden sonra semptomlar hastaların %43 'ünde orta düzeyde azalmış, %57'sinde tamamen gerilemiş, korneal fluoresein boyanma anlamlı düzeyde azalmıştır. Hastanın rahatsızlığı ve klinik bulgular, tedavi kesildikten birkaç hafta sonra hala azalmış olarak kalmıştır.(123,124) Aynı çalışmada, 3 hastada uzun süreli tedaviye bağlı komplikasyonlar gelişmiştir (intraoküler basınç artışı ve katarakt); bu nedenle kortikosteroid göz damlaları sadece kısa süreli kullanım için önerilmiştir.(125) Ayrıca steroid tedavisinin bir siklusu; siklosporin A ile uzun süreli anti-inflamatuvar tedaviye yanıtı tahmin için faydalıdır.

b) Topikal Siklosporin A :

Siklosporin A, kalsinorin fosfataz yolağını inhibe eden bir immünsüpresandır. IL-2 gibi T-Hücre aktive eden sitokinlerin transkripsiyonunu azaltır.(126) siklosporinin topikal uygulaması, muhtemelen parasempatik norotransmitterlerin lokal salınımına bağlı olarak gözyaşı sıvısının üretiminde artışa yol açar. (127)

Randomize kontrollü klinik çalışmalarda %0,05 göz damlasının 2x1 kullanımının, keratopatide iyileşme, Schirmer testi değerlerinde artış, semptomlarda azalma ve suni gözyaşı kullanımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.(128-130) klinik iyileşme, oküler yüzeyde inflamatuvar hücre ve inflamatuvar markerlarda azalma ve konjonktiva goblet hücre sayısında artış ile ilişkilidir. (129,131,132)

Siklosporin A'nın lakrimal bezde ve konjonktivadaki lenfositlerin apoptozisini indüklediği, lakrimal bez ve konjonktiva epitel hücrelerinde apoptozisi baskıladığı ve inflamasyonu geriletlediği bildirilmiştir. Hastaların konjonktiva biyopsilerinde goblet hücre yoğunluğunda artma ve proinflamatuvar sitokinlerde azalma saptanmıştır. (133-135)

2.6.2.3 Mukolitik ajanlar:

N-Asetil sistein ve bromheksin hidroklorid gözyaşında aşırı müsin birikiminin eritilmesine yardım ederek korneanın ıslanırılığını artırabilir. N-Asetil sistein bazı hastalarda gözde yanma irritasyona sebep olabilmekte ve kolayca kontamine olabilmektedir. (136)

2.6.2.4 Takrolimus /pimekrolimus

Takrolimus, pilot araştırmalarda ve ciddi kuru göz hastalarında küçük kontrolsuz-girişimsel olgu serilerinde % 0,03 göz damlası olarak, 2x 1/gün pozoloji ile başarıyla kullanılmıştır ve Siklosporin A kadar etkili olup Siklosporin A'yı tolere edemeyen hastalarda kullanılırlar. (137,138) Takrolimus/pimekrolimus cilt merhemi, tedaviye dirençli blefarokerato-konjonktivitte göz kapaklarında 1 ila 2 gün başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir. (139)

2.6.2.5. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler, anti-inflamatuvar etkileri olan bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Matris metalloproteinazların sentezini ve aktivitesini, interleukin-1 (IL-1) ve tümör nekroz factor (TNF)'nün üretimini, kollajenaz aktivitesini ve B-hücresi aktivasyonunu azaltırlar.(140,141) Tetrasiklin analogları, küçük kontrollü çalışmalarda, meibomian bez disfonksiyonu ve rozaseanın tedavisinde başarıyla kullanılmıştır.(142,143) Bu çalışmada ilaç dozu doksisisiklin için 40-400 mg/gün, minoksisiklin için 50-100 mg/gün arasında değişiyordu. Düşük dozlarda dahi, gözyaşı filmi stabilitesi, gözyaşı üretimi ve semptomlarda iyileşme olduğu gösterilmiştir.(143) Daha yüksek dozlarda yan etkilerin oranı (özellikle gastrointestinal ve deri problemleri) nedeniyle, ilacın, 6 ile 12 hafta arasında düşük bir dozajda kullanımı önerilmektedir.(1,143)

2.6.2.6. Makrolidler

Azitromisin, bilinen antibiyotik etkisine ek olarak anti-inflamatuar etkiye de sahiptir.(144) Azitromisin %1, blefarit ve Meibomian bez disfonksiyonunu tedavi etmek için birkaç çalışmada başarıyla kullanılmıştır . Bu çalışmalarda Meibomian bez fonksiyonlarında ve semptomlarda düzelmeye ek olarak, göz kapağının bakteri kolonizasyonun azaldığı ve Meibomian bezi lipid salgı profilinin normalleştiği de bulunmuştur. (110,145)

2.6.2.7. Omega Yağları

Omega-3 ve omega-6, oküler yüzey homeostazı için ana yağ asitleridir. Yiyeceklerden absorbe edilmelidirler. Omega-3 yağ asitleri, özellikle proinflammatuar eikozanoidleri bloke ederler ve anti-inflamatuar etkinlik yoluyla; sitokinleri azaltırlar. Randomize kontrollü bir klinik çalışmada, kuru göz hastalığına sahip 26 hastaya verilen sistemik linoleik asit ve gama-linolenik asit ile oküler yüzey inflamasyonunun, yüzey boyanmasının ve semptomların azaldığı gösterilmiştir. (146) Son zamanlarda, omega-3 yağ asidi damlaları da araştırma aşamasındadır.

2.6.2.8. Göz Kapak Hijyeni

Meibomian lipidlerinin erime noktası 28 ile 32° C arasındadır. Meibomian bezi fonksiyon bozukluğu olan hastalarda erime noktası 35° C'ye yükselir.(147) Bezden salınan lipid miktarı göz kapağının sıcaklığına bağlıdır. Göz kapağı hijyeni, Meibomian bez disfonksiyonunun temel tedavisidir (148,149).

Sıcak kompresler, göz kapağı ısıtma maskeleri veya gözlükler, kızılötesi ısıtıcılar ve göz kapağı masajı, klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Bu yöntemlerle, tıkalı Meibomius bezi kanallarında azalma, gözyaşı filmi stabilitesi ve gözyaşı tabakasının lipid tabakası kalınlığında bir artış gösterilmiştir.(150-152,). Randomize, klinisyen maskeli çalışmada; günde birkez ve 12 dakikalık otomatik termodinamik tedavinin etkisi ile geleneksel göz kapağı hijyeninin karşılaştırılmıştır. 1ve 3 ay sonra her iki yöntemle de Meibomian bez sekresyon artışı benzer bulunmuştur. Termodinamik tedavide, konvansiyonel tedaviye kıyasla 1 ve 3 ay sonra semptomlarda belirgin bir iyileşme görüldüğü bulunmuştur. (153).

2.6.2.9. Puntal Plug

Gözyaşı kanallarının küçük kollagen veya silikon tamponlarla (puntal pluglar) geçici olarak oklüzyonu ciddi aköz yetmezliği olan hastalarda etkilidir (154-156). Retrospektif bir çalışmada puntal pluglar, hastaların %73.9'unda subjektif semptomlarda düzelmeye ve yüzey boyanmada belirgin bir azalmaya yol açtığı bulundu.(154). En sık görülen 'komplikasyon' plug kaybıdır (154,157). Bir prospektif gözlem kohort çalışmasında, plugların % 84.2'si 3 ay ,% 69.5'inin bir yıl ve % 55.8'inin 2 boyunca kaldığı tespit edildi. (157). Gecikmiş gözyaşı drenajı oküler yüzey üzerinde toksik ve inflamatuvar faktörlerin varlığına yol açtığından tedaviye anti-inflamatuvar ajanları eklemek gerekir (158). Nadiren plug nasolakrimal kanala göç eder, inflamasyon veya piyojenik granülom, konjonktival epitel erozyonu veya epifora ile sonuçlanır (155,158). Verilerin azlığı nedeniyle, 2010'da yayınlanan bir Cochrane review 'ı puntal tıkaçları değerlendirmek için büyük, randomize, kontrollü çalışmalar yapılmasını önermektedir (159).

2.6.2.10. Otolog serum:

Hastanın kendi serumundan yapılan göz damlaları %20-100 konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Bunlar epitelyal büyüme faktörleri ve anti-inflamatuvar maddeleri içermektedir. Otolog serum göz damlaları özellikle ciddi kuru göz vakalarında kullanılmaktadır. Şiddetli kuru göz hastalarını içeren randomize kontrollü bir çalışmada gözyaşı film stabilitesinde ve subjektif semptomlarda anlamlı iyileşme göstermiş ancak yüzey boyanmasında preservansız suni gözyaşı damlalarına kıyasla azalma görülmediği bulunmuştur. .(160)

Hastanın kan örneğinden elde edildiği ve steril tutulması zor olduğu için kullanım süresi suni gözyaşalarına kıyasla kısa kalmaktadır. Bu nedenlerle, pratikte kullanımı yaygın değildir. İçerdiği epitel gelişimini destekleyen maddeler sayesinde; iyileşmeyi hızlandırmaktadır.

2.6.2.10. Diğer tedaviler

Kuru göz hastalığında şiddetli oküler yüzey bozuklukları için bandaj kontakt lensleri ve skleral lensler mevcuttur (161). Sürekli korneal ülserasyon ve perforasyon vakalarında tarsorafi, amniotik membran transplantasyonu ve keratoplasti gibi cerrahi seçenekler kullanılır (1). Tükrük bezleri lakrimal bezlerin yerine zaman zaman nakledildi, ancak uzun vadede korneal ödem ve aşırı lokasyona yol açtı (162).

Özetle, kuru göz, ayırıcı tanı yapılması gereken gerektiren yaygın bir hastalıktır

- gAnamnezi dikkatli almayı
- ikkatli albiyomikroskopik inceleme yapmayı
- yapmayı skopik inceleme stalıktı

Gerektirir.

Çalışmalar, gözyaşı eksikliğinin hiperevaporatif kuru gözden daha nadir olduğunu göstermektedir.(1) Yapay gözyaşı, düzenli göz kapağı hijyeni ve punktal tıkaçlar ,anti-inflamatuar tedavi ile birlikte tedaviye yönelik kurulan yaklaşımı oluşturmaktadır.

3-GEREÇ VE YÖNTEM

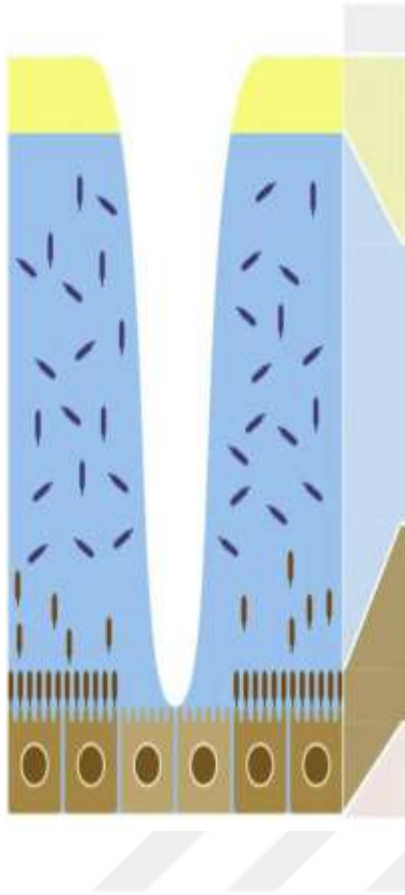
Bu araştırma Çanakkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir. (poje no:)

Bu çalışma ; Çanakkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde yürütülmüştür. Nisan 2016- Eylül 2016 tarihleri arasında 18 yaş üstü önceden kuru göz öyküsü olan veya kuru göz semptomları ile (batma, yanma, sulanma , yabancı cisim hissi) başvuran ve kuru göz tedavisi için ilaç kullanmayan dahil edildi.aktif okuler enfeksiyonu olanlar, aktif okuler alerjisi olanlar, göz kapağı deformitesi veya hareket bozukluğu olanlar , okuler ve lakrimal stenoz cerrahisi geçirmiş olanlar çalışmaya alınmadı.Toplamda çalışmaya 61 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların her iki gözü (122 göz) de değerlendirildi.

Hastalar çalışmaya gönüllülük esasına dayanarak dahil edildiler ve yapılacak testler hakkında bilgilendirildiler ve aydınlatılmış onam formları alındı.

Çalışmamız, kuru göz tanısında kullanılan invaziv ve non-invaziv testlerinin arasındaki korelasyonu değerlendiren prospektif bir çalışmadır.

Hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, biomikroskopik ve oftalmoskopik muayeneyi içeren genel oftalmolojik muayene yapıldı.Sonrasında hastalara sırayla non invaziv yöntemler olan, OSDİ, gözyaşı ozmolaritesi, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, Meibomografi, alt kapak meniscus yüksekliği ölçüldü. Non-invaziv yöntemler sonrasında sırasıyla , Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, kornea ve konjonktivanın boyanması uygulandı.



TEDAVİ HEDEFİ	TOPIKAL TEDAVİ
LİPİD TABAKA	SICAK KOMPRES KAPAK HİJYENİ DÜŞÜK DOZ OFTALMİK OİNTMENT DİQUAFOSOL SODYUM
AKÖZ TABAKA	SUNİ GÖZYAŞI SODYUM HYALURONAT DİQUAFOSOL SODYUM PUNKTUM PLUG
MUSİN TABAKA	DİQUAFOSOL SODYUM REBAMİPİDE
EPİTEL VE MUSİN	DİQUAFOSOL SODYUM REBAMİPİDE
GOBLET HÜCRELERİ	OTOLOG SERUM REBAMİPİDE
OKULER YÜZEY İNFLAMASYONU	SİKLOSPORİN STEROİDLER REBAMİPİDE

Şekil 3 : Tedavi Hedefi

Hastalara OSDİ anketindeki sorular yöneltildi. OSDİ kuru göze bağlı oküler irritasyon semptomlarını ve bunların görme ile ilgili fonksiyonlarını değerlendiren 12 sorulu bir ankettir. Sorular oküler semptomlar, çevresel uyarılar ve görme ile ilgili fonksiyonları kapsamaktadır. Olgu etkilenme şiddeti 0'dan (hiçbir zaman) 4'e (her zaman) kadar olan bir ölçekte işaretlendi. Çalışmamızda anket sonucunda her olgunun toplam OSDİ skoru şu şekilde hesaplandı. $OSDI = \frac{[(\text{cevaplanan tüm soruların toplam skoru}) \times 100]}{[(\text{cevaplanan toplam soru sayısı}) \times 4]}$. OSDİ skorunun max. değeri 100 olarak min. 0 olarak elde edildi. (Schiffman et al. 2000) (osdi anketi)

OSDİ SKORU						
Aşağıdaki 12 soruyu/hastanız sorunuz ve hastanızın verdiği her cevap için uygun rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Daha sonra yanlarındaki değerlendirilmeyi/dikkate alarak A, B, C, D ve E kutularını doldurunuz.						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HEMHAVOLİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
1. Gözler için hassas	4	3	2	1	0	
2. Gözünde kuruma hissi	4	3	2	1	0	
3. Gözünde ağır yata yeme	4	3	2	1	0	
4. Gözünüzü bulandırmama*	4	3	2	1	0	
5. Gözme süngü*	4	3	2	1	0	
1-5 numaralı sorulara cevapların alt toplamı						A
* Genel durumlarda test uygulanması açıklama gerektirir.						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNÜZDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Değerler
6. İşin dışındaki okuma	4	3	2	1	0	Okunuyor
7. Göz arabası kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanılıyor
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanılıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izleniyor
6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						B
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Değerler
10. Hüzünlü	4	3	2	1	0	Hüzünlü bulunmuyor
11. Dışarıya gittiğinde (göz kuru yerlerde)	4	3	2	1	0	Dışarıya gittiğinde bulunmuyor
12. Kötü yerler	4	3	2	1	0	Kötü yerlerde bulunmuyor
10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						C
D için A, B ve C'yi toplayınız. (D= Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)						D
E için A, B ve C'yi toplayınız. (E= Cevaplanmayan toplam soru sayısı)						E
OSDİ= (Dx25)/E						

ŞEKİL 1: OSDİ® (Allergan Inc., Irvine, Calif) (Gözler için hassaslık indeksi).

Şekil 4 : OSDI Anketi

Hastaların alt kapak lateral gözyaşı menisküsünden gözyaşı örneği alındı ve gözyaşı osmolaritesi, Tear lab cihazı (TearLab Osmolarity System (TearLab Corporation, San Diego, CA) ile ölçüldü. Göze dokunmadan, sadece lateral meniscüsünden 50nL gözyaşı alarak çalışan, Tear lab cihazı gözyaşının elektrik iletkenliğini ölçerek osmolariteyi hesaplar. (DEWS Report 2007)(tear lab fotosu)

Gözyaşı menisküs yüksekliği, hasta gözünü kırptıktan hemen sonra Optik koherens tomografi cihazı (OKT) (Cirrus HD-OKT ,Carl Zeiss Meditec,

Dublin, CA) ile alt kapaktaki gözyaşı menisküs nonkontakt ölçülerek kaydedildi. Hasta ölçüm alımı öncesinde primer pozisyonda bir hedefe baktırıldı, her bir ölçüm öncesinde hastalardan göz kırpmaları istenerek her göz için üç kez ölçüm alındı. Ölçüm için alt göz kapak santrali ve alt korneadan geçen vertikal kesitler alındı. alt göz kapağı ve korneanın birleştiği noktadan vertikal olarak gözyaşı yüksekliği (μm) olarak hesaplandı. Üç ölçümün mikron cinsinden ortalaması alındı .(oct resmi)

Hastanın gözyaşı kırılma zamanı ilk olarak non invaziv yöntemle belirlendi. Hasta Sirius topografi (Sirius Scheimpflug kamera sistemi,Schwind, Kleinostheim, Germany) cihazının konsoluna çenesini ve alnını koyduktan sonra hastanın primer pozisyonda bakması istendi ve videokeratoskop ile kayıt alındı.Bu testte göz yüzeyinde kesişen çizgilerden oluşan bir şekil yansıtılır.Refledeki çizgilerin kırıldığı zaman gözyaşı kırılma zamanını verir.12 saniyenin altında olması kuru göz hastalığı lehine değerlendirilir.

Hastaya Sirius topografi(Sirius Scheimpflug kamera sistemi,Schwind, Kleinostheim, Germany) cihazında ikinci bir ölçüm ile meibomius bez disfonksiyonu değerlendirildi. Hastanın alt alt kapağı çevrilerek infrared ışık ile meibomius bezler görüntülendi. Tarsal bölge siriustaki program ile işaretlenip , meibomius bezlerinin olduğu bölgeler tekrar işaretlendi. Bu iki alanın oranı yüzde olarak kaydedildi.

Hastaya gözyaşı kırılma zamanı geleneksel yöntem olan gözyaşı floresein ile boyanması ile tekrar belirlendi.Floresein hidrofilik bir boyadır. Hastanın gözünü bir defa kırpması sonra kapatmaması için uyarıldı.Kobalt mavisi ışığıyla biomikroskopta kornea izlendi.Son kırpma ile kornea üzerinde oluşan ilk siyah kuru nokta arasındaki zaman gözyaşı filmi kırılma zamanını olarak kaydedildi.Bu sürenin 10 saniyenin altında olması patolojiktir.

Name: TASDEGEN, HANIFE

ID: CZMI876336045

Exam Date: 6/23/2016

CZMI

DOB: 1/1/1956

Exam Time: 1:15 PM

Gender: Unknown

Serial Number: 5000-3699

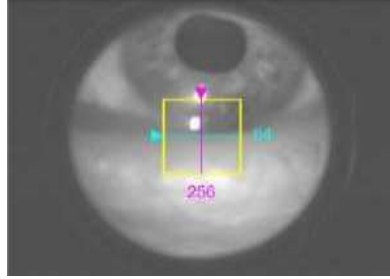
Technician: Operator, Cirrus

Signal Strength: N/A

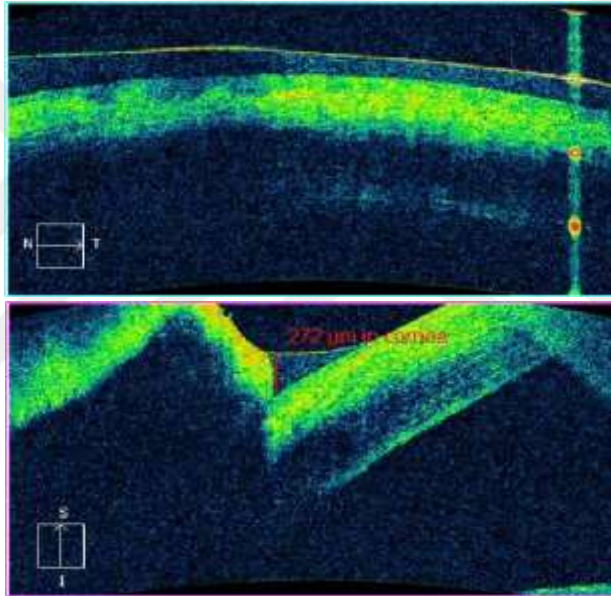


Anterior Segment Analysis: Anterior Segment Cube
512x128

OD OS



High-definition mode



Comments
Analysis Edited: 11/15/2016 8:24 PM

Doctor's Signature

CARLZEISS
SW Ver: 6.5.0.772
Copyright 2012
Carl Zeiss Meditec, Inc
All Rights Reserved
Page 1 of 1

Şekil 5 : Optik koherence tomografi ile gözyaşı menisküs yükseliği 2

Hastaya anestezi uygulanmadan yapılan Schirmer I testi ile refleks sekresyon değerlendirildi. 5x35 mm boyutlarındaki filtre kağıtları, hastanın alt kapağının 1/3 orta ile 1/3 dış hattının birleştiği bölgeye, alt konjonktival fornikse yerleştirildi. 5 dakika sonra ıslaklık miktarı ölçülerek değerlendirildi.

Name: **TOLAN, SEMA**

ID: CZMI1046645066

DOB: 1/1/1964

Gender: Unknown

Technician: Operator, Cirrus

Exam Date: 7/11/2016

Exam Time: 5:45 PM

Serial Number: 5000-3699

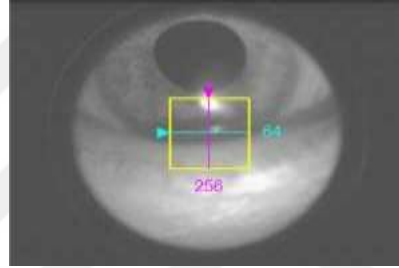
Signal Strength: N/A

CZMI

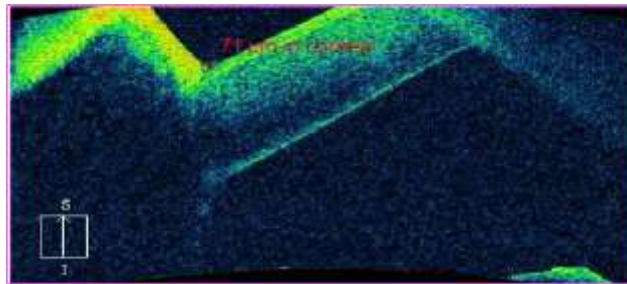
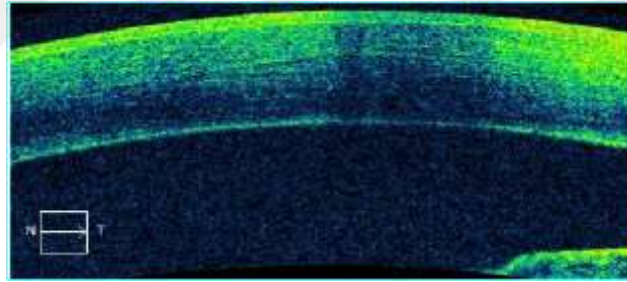


Anterior Segment Analysis: Anterior Segment Cube
512x128

OD OS



High-definition mode



Comments

Analysis Edited: 11/15/2016 9:05 PM

Doctor's Signature

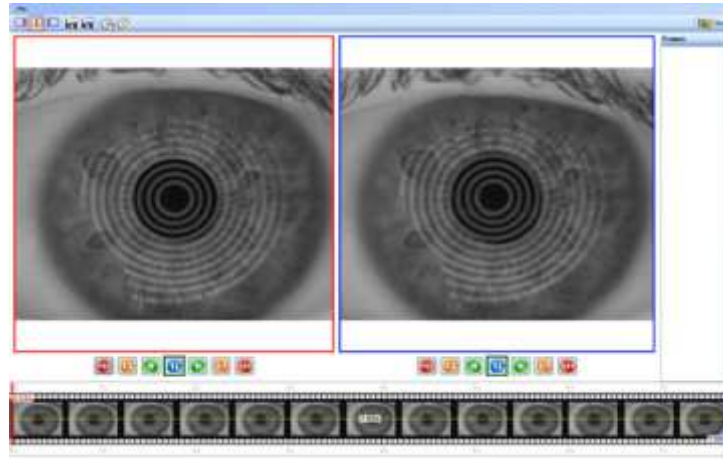
CARL ZEISS
SW Ver: 6.5.0.772
Copyright 2012
Carl Zeiss Meditec, Inc
All Rights Reserved
Page 1 of 1

Şekil 6: Optik koherens tomografi ile gözyaşı menisküs yükseliği 3

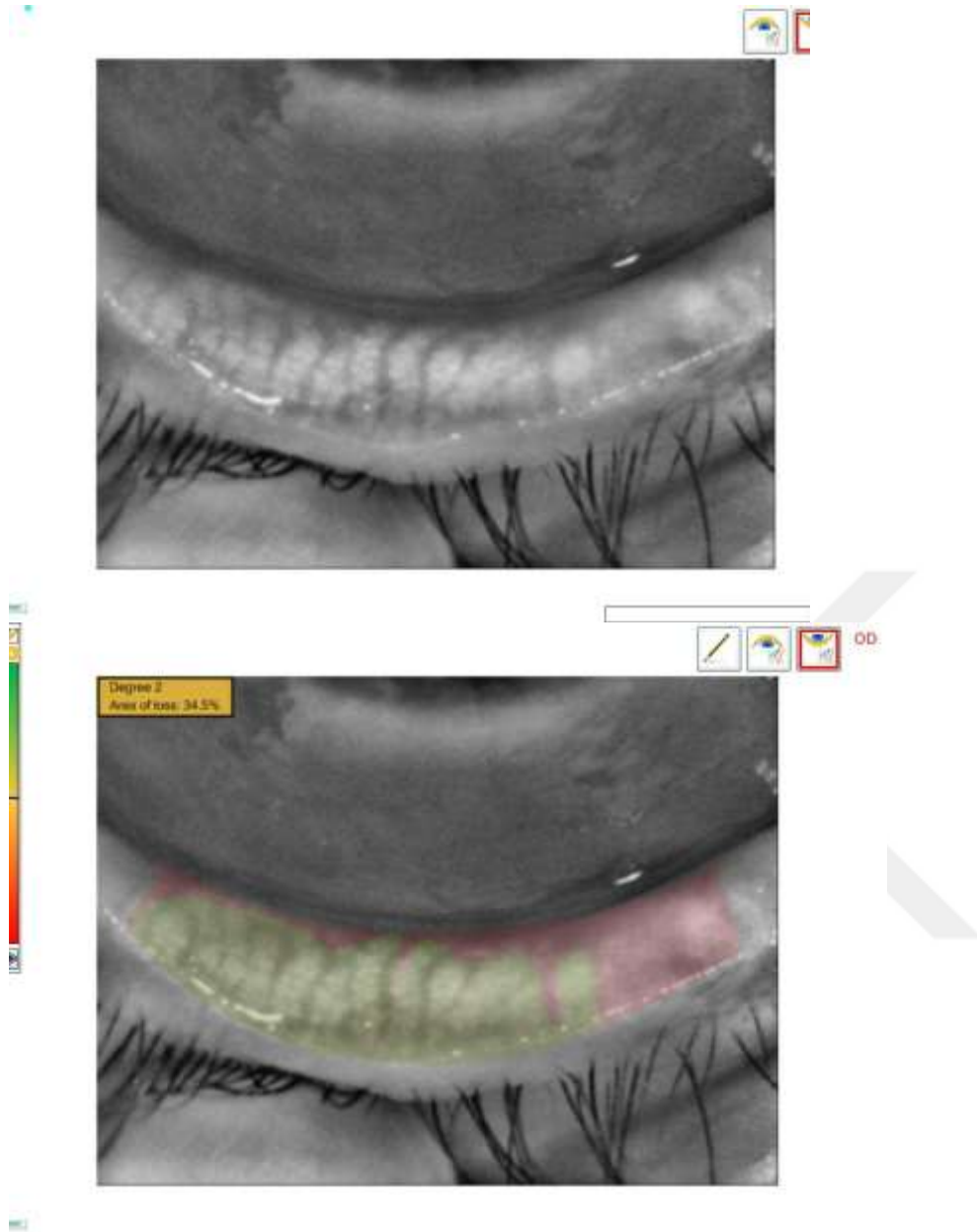
Hastanın korneasının floresein boyanması değerlendirildi ve şu şekilde sınıflandırıldı. 0: hiç boyanma yok, 1: korneanın 1/3'den azında tek tük noktasal boyanma, 2: orta dereceli boyanma, evre 1 ve 3 ün arası ve 3: korneanın yarısından fazlasını tutan, birbiriyle birleşim gösteren çok yoğun boya tutulumu. Korneal flöresein boyanma skorunda 1 ve üzeri anormal kabul edildi.

Çalışmanın klinik verilerin toplanması işlemini araştırma görevlisi Dr.AzerSara Vural Karakılıç gerçekleştirdi. Tespit edilen verilerin değerlendirilmesi ve tartışılması, öğretim görevlisi Doç.Dr.Arzu Taşkıran Çömez ile birlikte gerçekleştirildi.

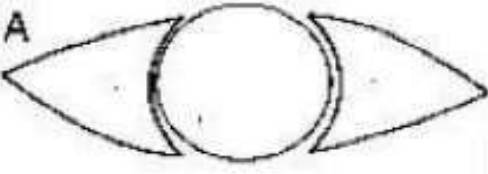
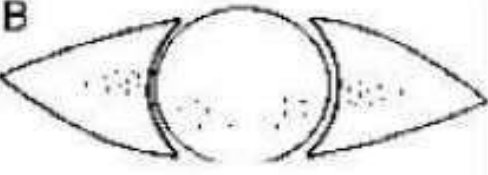
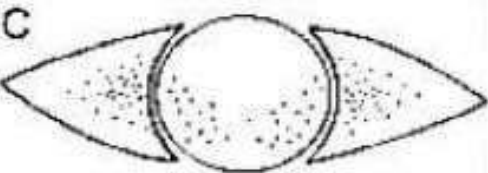

Bu araştırmada elde edilen veriler SPSS 20.0 istatistik programına girilecektir. Veri analizi ve kontrolü bu programda yapılacaktır. Değişkenler ortalama +/- standart sapmalar ile gösterilecektir. Gözyaşı osmolaritesi ölçümü, Meibomian bez grafisi, gözyaşı menisküsünün optik koherens tomografi ile ölçülmesi ve gözyaşı kırılma zamanının keratoskop ile belirlenmesi yöntemleriyle geleneksel tanı yöntemleri olan Schirmer testi, kornea floresein boyanması, floresein ile gözyaşı kırılma zamanının karşılaştırıldığı korelasyon analizi yapıldı.



Şekil 7 : Sirius Video Keratoskop ile Non-invaziv Gözyaşı Kırılma Zamanı Tayini



Şekil 8: Sirius topografi ile alt kapak Meibomian bez görüntülenmesi

PANEL	EVRE	SÖZEL KARSILIK
	0	Boyanma yok
	I	Hafif derecede boyanma var
	II	Orta derecede boyanma var
	III	Şiddetli derecede boyanma var

Şekil 9: Oxford Boyanma Skalasi

4- BULGULAR

Çalışmamıza; 50 si kadın (% 82), 11'i erkek (% 18) toplam 61 kuru göz hastası alınmıştır. Bu 61 hastanın toplam 122 gözü değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalamasının $51,5 \pm 12,8$ yıl olduğu görülmüştür. Hastaların tümüne en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, biomikroskopik ve oftalmoskopik muayeneyi içeren genel oftalmolojik muayene yapılmıştır. Sonrasında hastalara sırayla non invaziv yöntemler olan, OSDİ, gözyaşı ozmolaritesi ölçümü, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı (NİGKZ), Meibomografi, alt kapak gözyaşı menisküs yüksekliği ölçüldü. Non-invaziv yöntemler sonrasında sırasıyla invaziv yöntemler olan, Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), kornea ve konjonktivanın boyanması uygulandı. Sağ ve sol göz arasında yapılan sekiz test için anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 6 : Demografik Veriler

	n	%	Yaş ort.
Kadın	50	82	53,1± 1,6
Erkek	11	18	44.3± 5,0
Toplam	61	100	51,5 ±12,8 yıl

Tablo 7: Ortamlar

	Ort.	Min.	Max.
Nbut (sn)	5,89	1	10
But (sn)	6,41	1	15
Schirmer(mm)	7,590	2	15
Osmo (mosml)	286,491	270	302
OSDI	50,76	0	83
Oct (mikron)	136,711	65	302
Mebg (%)	50,127	27	82

4.1. OSDI ANKET SKORLARI DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Çalışmaya alınan hastaların OSDI skorlarının ortalaması $50,7 \pm 20,8$ bulunmuştur. OSDI testinin sadece schirmer testi ile negatif korele olduğu bulunmuştur.(spearman's rho: $-0,214$, $p < 0,05$) OSDI testinin spearman's rho korelasyon değerlerinin matematiksel mutlak ortalaması : $0,095$ olarak hesaplanmıştır. En düşük OSDI skoru 0 , en yüksek OSDI skoru 83 bulunmuştur.

Tablo 8:OSDI Korelasyon Tablosu

	Nbut	But	Schirmer	Osmo	OSDI	Oct	Mebg	Kornboy
Correlation Coefficient	,140	-	-,214*	-,070	1,000	-	,071	,089
Sig. (2-Tailed)	,294	,297	,018	,450	.	,781	,598	,332
N	58	122	122	120	122	118	58	120

4.2. GÖZYAŞI OSMOLARİTE DEĞERLENDİRİLME SONUÇLARI

Çalışmamıza dahil edilen gözlerin gözyaşı osmolarite ortalaması $284,4 \pm 24,6$ mosml bulunmuştur. En düşük osmolarite değeri 270 en yüksek osmolarite değeri 302 tespit edilmiştir. Gözyaşı osmolaritesi hiçbir testle korelasyon göstermemiştir. Osmolarite ölçümünün spearman's rho korelasyon değerlerinin matematiksel mutlak ortalaması : 0,107 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 9:Osmolarite Korelasyon Tablosu

	Nbut	But	Schirmer	Osmo	OSDI	Oct	Mebg	Kornboy
Correlation Coefficient	-,083	-	-,155	1,000	-,070	-	,040	,125
Sig. (2-Tailed)	,538	,070	,091	.	,450	,226	,766	,176
N	58	120	120	120	120	116	58	118

4.3.İNVAZİV GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANI DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Çalışmamıza dahil edilen gözlerin invaziv gözyaşı kırılma zamanı ortalaması $6,4 \pm 2,7$ sn bulunmuştur. En kısa invaziv gözyaşı kırılma zamanı 1sn , en uzun 15 sn bulunmuştur. Invaziv gözyaşı kırılma zamanının , non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı , schirmer ve korneal boyanma ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. (sırasıyla spearman's rho: 0,473 , $p < 0,01$;rho: 0,393, $p < 0,01$; rho:0,418 , $p < 0,01$) Invaziv gözyaşı kırılma zamanı spearman's rho korelasyon değerlerinin matematiksel mutlak ortalaması : 0,248 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 10 : Invaziv Gözyaşı Kirilma Zamani Korelasyon Tablosu

	Nbut	But	Schirme	Osm	OSD	Oct	Meb	Kornbo
			r	o	l		g	y
Correlation Coefficient	,473*	1,000	,393**	-,166	-,095	,113*	,090	-,418**
Sig. (2-Tailed)	,000	.	,000	,070	,297	,221	,502	,000
N	58	122	122	120	122	118	58	120

4.4.NON-İNVAZİV GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANI DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Çalışmamıza dahil edilen gözlerin non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı ortalaması $5,8 \pm 3,0$ sn bulunmuştur. En kısa non- invaziv gözyaşı kırılma zamanı 1sn , en uzun 10 sn bulunmuştur. Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanının sadece invaziv gözyaşı kırılma zamanı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.(spearman's rho: 0,473 , $p < 0,01$) Invaziv gözyaşı kırılma zamanı spearman's rho korelasyon değerlerinin matematiksel mutlak ortalaması : 0,188 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 11 : Non-Invaziv Gözyaşı Kırılma Zamanı Korelasyon Tablosu

	Nbut	But	Schirme	Osm	OSD	Oct	Meb	Kornbo
			r	o	l		g	y
Correlation Coefficient	1,000	,473*	,242	-,083	,140	,122	,125**	-,137
Sig. (2-Tailed)	.	,000	,067	,538	,294	,360	,350	,307
N	58	58	58	58	58	58	58	58

4.5.OPTİK KOHERENCE TOMOGRAFI İLE GÖZYAŞI MENİSKÜS YÜKSEKLİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Çalışmamıza dahil edilen gözlerin optik koherence tomografi -ön segment ile gözyaşı menisküs yükseklik ortalaması $136,7 \pm 44,5$ mikron bulunmuştur ve sadece schirmer testi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.(spearman's rho: 0,181 , $p < 0,05$) en düşük menisküs yüksekliği 65 mikron iken en yüksek menisküs yüksekliği 302 mikron bulunmuştur. Optik koherence tomografi ile bazı gözyaşı filamentleri de görüntü sekmesine girmiştir. Optik koherence tomografi -ön segment ile gözyaşı menisküs yükseklik ortalaması spearman's rho korelasyon değerlerinin matematiksel mutlak ortalaması : 0,104 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 12 : Gözyaşı Menisküs Yüksekliği Korelasyon Tablosu

	Nbu t	But	Schirme r	Osm o	OSD l	Oct	Meb g	Kornbo y
Correlation Coefficient	- ,122	,11 3	,181*	-,113	-,026	1,00 0	,002	-,172*
Sig. (2- Tailed)	,360	,22 1	,049	,226	,781	.	,990	,064
N	58	118	118	116	118	118	58	116

4.6. MEİBOMOGRAFİ DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Çalışmamıza dahil edilen gözlerin meibomian bez yüzdesi ortalaması $50,1 \pm 13,2$ bulunmuştur. Diğer testlerle korelasyon göstermemiştir ve spearman's rho korelasyon değerlerinin matematiksel mutlak ortalaması : 0,100 olarak hesaplanmıştır.en düşük oran %27 iken en yüksek oran %82 olarak bulunmuştur.

Tablo 13: Meibomografi Gözyaşı Korelasyon Tablosu

	Nbut	But	Schirmer	Osmo	OSDI	Oct	Mebg	Kornboy
Correlation Coefficient	,125	,090	,121	,040	,071	,002	1,000	,255
Sig. (2-Tailed)	,350	,502	,367	,766	,598	,990	.	,053
N	58	58	58	58	58	58	58	58

4.7. SCHİRMER TEST DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Çalışmamıza dahil edilen gözlerin schirmer ortalaması $7,5 \pm 2,7$ mm bulunmuştur. En düşük Schirmer değeri 2 mm , en yüksek değer 15mm olarak bulunmuştur. Schirmer testi invaziv gözyaşı kırılma zamanı ve optik koherence tomografi -ön segment ile gözyaşı menisküs yükseklik ortalaması pozitif korelasyon göstermiştir. (sırasıyla spearman's rho: 0,393 , $p < 0,01$; rho:0,181 , $p < 0,05$) Korneal boyanma ve OSDI ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. (sırasıyla spearman's rho: -0,394 , $p < 0,01$; rho:-0,214 , $p < 0,05$) Schirmer testinin ; spearman's rho korelasyon değerlerinin matematiksel mutlak ortalaması : 0,242 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 14: Schirmer Korelasyon Tablosu

	Nbut	But	Schirmer	Osmo	OSDI	Oct	Mebg	Kornboy
Correlation Coefficient	,242	,393**	1,000	-,155	-,214*	,181	,121**	-,394
Sig. (2-Tailed)	,067	,000	.	,091	,018	,049	,367	,000
N	58	122	122	120	122	118	58	120

4.8.OKULER YÜZEY BOYANMA DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Çalışmamızda yer alan 60 hastanın 120 gözünün Oxford skalaları incelenerek yapılan klinik evrelemelerinde hastalar sıfırdan dörde kadar evrelenmiştir. Buna göre 56 gözün (%40,3) “evre 0”, 42 göz (%30,2) “evre 1”, 12 göz (%8,6) “evre 2”, 7 göz (%5) “evre 3”, 3 göz (%2,2) evre 4 ‘de olduğu görüldü. Hastaların Oxford skalasına göre yapılan klinik sınıflandırmada yüzde olarak dağılımı grafik VI’da izlenmektedir. Korneal boyanma ;invaziv gözyaşı kırılma zamanı ve schirmer ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. (sırasıyla spearman’s rho: -0,418 , p<0,01 ; rho:-0,394 ,p<0,01) Korneal boyanmanın spearman’s rho korelasyon değerlerinin matematiksel mutlak ortalaması : 0,227 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 15: Korneal Boyanma Korelasyon Tablosu

	Nbu t	But	Schirme r	Osm o	OSDI	Oct	Meb g	Kornbo y
Correlatio n Coefficient	- ,137	- ,418*	-,394**	,125	,089	- ,172	,255**	1,000**
Sig. (2- Tailed)	,307	,000	,000	,176	,332	,064	,053	.
N	58	120	120	118	120	116	58	120

Tablo 16: Tüm Korelasyonlar Tablosu

			Correlations							
			NBUT1	BUT1	SCHIRMER1	OSMO1	OSDI	OCT1	MEBG1	KORNBOY1
Spearman's rho	NBUT1	Correlation Coefficient	1,000	,473**	,242	-,083	,140	-,122	,125	-,137
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,067	,538	,294	,360	,350	,307
		N	58	58	58	58	58	58	58	58
	BUT1	Correlation Coefficient	,473**	1,000	,393**	-,166	-,095	,113	,090	-,418**
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,070	,297	,221	,502	,000
		N	58	122	122	120	122	118	58	120
	SCHIRMER1	Correlation Coefficient	,242	,393**	1,000	-,155	-,214*	,181	,121	-,394**
		Sig. (2-tailed)	,067	,000	.	,091	,018	,049	,367	,000
		N	58	122	122	120	122	118	58	120
	OSMO1	Correlation Coefficient	-,083	-,166	-,155	1,000	-,070	-,113	,040	,125
		Sig. (2-tailed)	,538	,070	,091	.	,450	,226	,766	,176
		N	58	120	120	120	120	116	58	118
	OSDI	Correlation Coefficient	,140	-,095	-,214*	-,070	1,000	-,026	,071	,089
		Sig. (2-tailed)	,294	,297	,018	,450	.	,781	,598	,332
		N	58	122	122	120	122	118	58	120
	OCT1	Correlation Coefficient	-,122	,113	,181	-,113	-,026	1,000	,002	-,172
		Sig. (2-tailed)	,360	,221	,049	,226	,781	.	,990	,064
		N	58	118	118	116	118	118	58	116
	MEBG1	Correlation Coefficient	,125	,090	,121	,040	,071	,002	1,000	,255
		Sig. (2-tailed)	,350	,502	,367	,766	,598	,990	.	,053
		N	58	58	58	58	58	58	58	58
	KORNBOY1	Correlation Coefficient	-,137	-,418**	-,394**	,125	,089	-,172	,255	1,000
		Sig. (2-tailed)	,307	,000	,000	,176	,332	,064	,053	.
		N	58	120	120	118	120	116	58	120

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

5.TARTIŞMA

Kuru göz sendromu, görme keskinliğini ve yaşam kalitesini azaltan, günlük aktiviteleri engelleyen multifaktöriyel bir hastalıktır.(1) Kuru göz sendromu, 2007'de yapılan Uluslararası Kuru göz Çalışma Grubu'nda (International Dry Eye Workshop (DEWS)) etiopatogeneze göre; gözyaşı üretiminin yetersiz olmasına ve gözyaşının artmış buharlaşmaya bağlı kaybına göre iki alt grupta incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, hormonlar, otoimmün hastalıklar, çevresel etmenler, ekran başında uzun süre çalışmak, kontakt lens kullanımı, topikal ilaç kullanımı (özellikle koruyucu madde içeren) ve mevsimsel değişiklikler kuru gözü tetikleyen etmenler olarak gösterilmiştir.(1,163)

Kuru gözün görülme sıklığı yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet ve ırka göre %7 ile %33 arasında bildirilmiştir. (40-51)

Kuru göz semptomları sık görülmekle birlikte, çoğunlukla klinik bulgular ile semptomların şiddeti uyumsuzluk gösterebilmektedir. Bu uyumsuzluk, kuru göz hastalığının tanı, tedavi ve takibinde birtakım zorlukları beraberinde getirir. (4,67, 164, 165,166)

Kuru göz sendromunun patogenezi, sınıflandırması ve özellikleri çok iyi bilinmesine rağmen, hangi yöntemin tanıyı koymada yeterli spesifite ve sensitiviteye sahip, tekrarlanılabilir, kolay ve objektif yöntem olduğu konusunda fikir birliği yoktur.(1) 2007'de yapılan Uluslararası Kuru göz Çalışma Grubu (International Dry Eye Workshop (DEWS)) kuru gözde inflamasyon ve hiperosmolaritenin önemli rol oynadığına dikkat çeker. İnflamasyon ve hiperosmolarite ile hücre ölümü, oküler yüzey hasarı, görme bozukluğu ve diğer semptomlar arasındaki ilişki vurgulanır. (1, 168)

Kuru göz tanısı klasik olarak, korneal boyanma, anestezili ve/veya anestezisiz Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanına (GKZ) dayanarak konulmakla birlikte, son yıllarda teknolojik yeniliklerin artışı ve çeşitli cihazların kullanıma girmesi ile özellikle gözyaşı içeriğini ortaya koyan yöntemler, inflamasyonda rol alan sitokinlerin tayini ve konvansiyonel invaziv yöntemlerin yanısıra, non-invaziv yöntemler de kullanıma girmiştir. Bu yöntemlerle, daha

kantitatif ve objektif sonuçlar almak mümkün olabilmektedir. Kuru göz hastalığı, kronik, tanısının birçok testle doğrulanması gerekmesi ve tedavisinin sürekliliği nedeniyle, hem tanı hem de tedavi aşamasında sıklıkla hastalar ve doktorlar için tedavi ve takibe uyumu zor olan bir hastalıktır. Kuru göz sendromunun tanısı ve yönetiminde karşılaşılan güçlüklerin bir kaç nedeni vardır. Semptom ve bulguların arasında korelasyon olmaması (3,164) farklı kuru göz alt tiplerinde semptomların örtüşmesi, etiolojinin kompleksliği, kuru gözün altta yatan nedenlerinin patofizyolojisinin yeterli düzeyde bilinmemesi, tedaviye yönelik yapılan çalışmaların sınırlılığı, tedavide kullanılan ilaçların prezervan yükü ve hastalığın potansiyel ilerleyici bir hastalık olması bu güçlükler arasında yer alır. (169)

Kuru göz tanısı sıklıkla semptom ve öyküye dayanılarak konulur (170) Literatür, semptomların hastalığın önemli bir bileşeni olduğuna işaret etmekle birlikte (1) klinik yaklaşımda, semptomların genellikle objektif testlerle kombine olarak değerlendirilmesi gerekir. Bu testlerin standardize bir şekilde yapılması ve yapılırken birbirinin sonucunu etkilemeyecek şekilde belirli bir düzende uygulanması, doğru sonucu almak, doğru tanı koymak ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek açısından önem arz eder.

Biz çalışmamızda tüm hastalarımıza ilk önce OSDİ anketini uyguladık. OSDİ[®], Allergan Inc (Irvine, Calif) Outcomes Research Group tarafından geliştirilmiş, hastanın semptomlarının çevresel faktörlerle ilişkisi, günlük hayatına ve görme fonksiyonuna olan etkisinin değerlendirildiği, kuru gözün tanısının yanında ciddiyetinin derecelendirilmesini de sağlayan bir ankettir (167,171) OSDİ[®] kolay uygulanabilir bir test olması nedeniyle kuru göz hastalarının tanı ve takibinde tercih edilebilmektedir. Bu test, non-invaziv olması, kısa zaman alması ve hastanın subjektif şikayetleri ile birlikte çevresel etkenleri de gözönüne alması açısından önemlidir. (172,173,174)

Çalışmamızda OSDİ skor ortalaması 50,76 çıkmıştır. Rehatt ve arkadaşlarının OSDİ anketinin güvenilirlik ve geçerliliğini araştıran çalışmasında OSDİ skorunu; normal kişilerde 10 ve altı, hafif -orta kuru göz hastalarında >21 ve şiddetli kuru göz hastalarında 36 ve üzerinde olarak

bildirmiştir .(175) OSDI skoruyla diğer testlerin ilişkisini değerlendiren bir başka çalışmada ise OSDI skorunun >15 olmasının, kuru göz için sensitivitesi %79,5; spesifitesi ise %70 olarak bulunmuştur. (167)

Hastanın şikayetlerinin ve semptomlarının değerlendirilmesi kuru gözün tanısında ilk aşamadır. Bu bildirilmediği takdirde klinisyen göz kuruluğu olan bir hastayı rahatlıkla gözden kaçırabilir .(176)

Son yapılan bir çalışmada asemptomatik hastaların %43'ünde kuru göz bulguları tespit edilmiştir .(176) Şikayet ve semptomlar önemli olmakla birlikte, sadece anket skorları ile tanı koymak uygun değildir. Miller ve ark., semptom bazlı anket sonuçlarının yüksek değişkenlik gösterdiği, öyle ki normal ve ciddi kuru göz hastalarının birkaç hafta sonraki kontrollerinde, iki grubun sonuçlarının ilk muayeneye göre çok farklı olduğu ve normal ve orta-ciddi hastaların sonuçlarının birbirinden ayıramayacak sonuçlar gösterdiğini bildirmiştir.(177)

Çalışmamızda OSDI testi sadece Schirmer testi ile negatif korele olarak bulunmuştur. Okuler boyanma, gözyaşı osmolaritesi ile pozitif , Schirmer ve gözyaşı kırılma zamanı ile negatif korelasyon olması kuru göz hastalığının patofizyolojisi gereği beklenen sonuçtur. (178) Schiffman ve Tuisku da bizim sonucumuza benzer şekilde, çalışmalarında Schirmer testi ile negatif korelasyon saptamışlardır. (175, 179)

Semptom ve bulguların korelasyonu araştıran 34 makalenin dahil edildiği sistematik bir derlemede, semptomlar ve bulgular arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. (178)(Bu makalelerin tümünde toplam 174 analiz yapılmış ve semptomlarla bulguların iliş. kisi değerlendirilmiştir. Yapılan 174 analizden sadece 42'sinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Literatürde hastalık şiddeti ile semptomlarını araştıran ve aralarında korelasyon saptayan çalışmalar olmakla birlikte, şu anki verilerle semptom ve bulgular arasındaki korelasyonla ilgili verilerimiz kanıt niteliğinde değildir. (178)

Kuru göz tanısında objektif ve subjektif testlerin korelasyonunu araştıran bir başka çalışmada OSDI anketi ile gözyaşı menisküs yüksekliği arasında negatif korelasyon saptandığı bildirilmiş. (180)

Yine kuru göz semptom anketlerinin diğer testlerle korelasyonu araştıran bir başka çalışmada gözyaşı kırılma zamanı, schirmer ve okuler boyanma arasında zayıf korelasyon saptanmıştır. (181)

Gözyaşı osmolaritesi, DEWS tarafından kuru gözün tanısında altın standart olarak kabul edilse de, konvansiyonel yöntemle gözyaşının toplanması sırasında refleks gözyaşı sekresyonuna neden olabilmesi, gereken miktarda gözyaşının toplanamaması ya da analiz yöntemlerindeki çeşitli yetersizliklere bağlı olarak düzgün sonuçların alınamaması nedeni ile, uzun yıllar boyunca zor bir yöntem olarak kabul edilmiştir.(182,183) TearLab gözyaşı osmolarite ölçüm cihazı, (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA) 50-nl gibi çok küçük bir miktar gözyaşı gerektirmesi, non-invaziv olması ve 5 saniye gibi kısa bir sürede osmolarite değerini sayısal olarak göstermesi özellikleri ile kuru göz sendromunun tanı ve tedavisinin takibinde kolaylık sağlamıştır. (167)

Gözyaşı hiperosmolaritesi, gözyaşı sıvısının salınımı ile göz yüzeyinden evaporizasyonla olan kayıp arasındaki dengesizliğe bağlı görülür (1,184,185, 186) Klinik yaklaşımda hastanın şikayet ve belirgin semptomları yoksa, klinisyenin hastaya kuru göz tanısı testlerini uygulaması nadirdir. (187)

2007 yılında yapılan DEWS raporunda kuru gözün tanımında gözyaşı osmolaritesinin patofizyolojisindeki rolüne dikkat çekilmiştir.(1) DEWS raporunda etiolojisi ne olursa olsun kuru gözde, unstabil gözyaşı filmi ve artmış gözyaşı osmolaritesinin kuru gözün patofizyolojisindeki ana mekanizma olduğu bildirilmiştir.(1) Hiperosmolar gözyaşı, disfonksiyone gözyaşı üretimi sonrası meydana gelir.(168) Son yıllarda, hastaların henüz semptomatik olmadığı erken dönemde tanı koymamızı sağlayacak test için bir çok çalışma yapılmıştır. Gözyaşı osmometresinin yaygın kullanımı sonrası, kuru gözün klinik tanımı ve gözyaşı osmolaritesi ile kuru göz semptom ve bulgularının ilişkisi üzerine yeni bir ilgi meydana gelmiştir.(70,168,171)

Michael ve arkadaşlarının 2011 de yaptığı bir çalışmada gözyaşı osmolaritesinin %72,8 sensitivite ve %92.0 spesifiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Michael ve arkadaşları aynı çalışmada , korneal boyanmanın %54, meibomian bez disfonksiyonunun %60,3 , gözyaşı kırılma zamanının

%45,3 , Schirmer testinin %50,7 spesifite gösterdiğini bulmuşlardır. Bu çalışmada gözyaşı osmolaritesinin erken-orta evrelerde daha kullanışlı ve daha yüksek sensivite gösterdiğini belirtmişlerdir.(168)

Bu çalışmalarda özellikle gözyaşı ozmolaritesi ön plana çıkmıştır ; hastalık ciddiyeti ve tedaviye yanıt ile paralellik göstermiştir.(168,171,188,189,190)

2015'de yapılan osmolariteyle ilgili bir derlemede, 163 çalışma incelenmiş ve bu çalışmaların %32'si yüksek kaliteye sahip (örneklem büyüklüğü, randomizasyon, kontrol gurubu açısından) olarak belirlenmiştir. Bu yüksek kaliteye sahip olarak belirlenen çalışmaların %73'ünde tanıda gözyaşı osmolaritesinin kullanımın kuru göz tanısında pozitif etki sağladığı, %17'sinde tanıda anlamlı etkisinin olmadığı, %10'unda ise tanıda negatif etkisinin olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar gözyaşı osmolaritesinin en çok hastalık şiddetinden etkilendiğini bildirmişlerdir. (66,67),

Gözyaşı ozmolaritesi için eşik değeri 305 ile 316 mosm/L arasında belirtilmiştir.(171,191)

Bizim gözyaşı ozmolarite ortalamalarımız ise, bu çalışmalardaki ortalamaların aksine minimum 270, maksimum 302 mOsm/L değerleri arasında ve ortalama 286,5 mOsm/L olarak bulundu. Bu sonuçlar nedeniyle, biz osmolarite cihazımızı, test solüsyonları ile vaka aralarında test ederek cihazımızın doğru çalıştığından emin olduk. Bu çalışmamızda kuru göz hastalarının gözyaşı ozmolariteleri, yukarıda belirtilen çalışmaların aksine, normal sınırlarda bulundu ve gözyaşı osmolaritesinin diğer testlerin hiçbirisi ile korele olmadığını tespit ettik.

Bir çalışmada iki göz arası gözyaşı osmolaritesindeki değişkenlikte kuru göz lehine bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.(192)Sullivan ve ark.; iki göz arasındaki osmolarite farkının da kuru göz lehine bir bulgu olduğunu bildirmiş, çalışmalarında, ölçüm sonuçlarından yüksek olanı çalışmasına kattığını bildirmiştir. (190)

Bu bulgunun aksine, bizim çalışmamızda iki göz arasındaki gözyaşı osmolarite sonuçları arasında anlamlı fark yoktu.

Normal kişilerde iki göz arasındaki osmolarite farkı; $6,9 \pm 5,9$ mOsm/L; hafif- orta evre kuru göz hastalarında; $11,7 \pm 10,9$ mOsm/L; ve şiddetli kuru göz hastalarında iki göz arası osmolarite farkı, $26,5 \pm 22,7$ mOsm/L olarak bildirilmiştir (.168)

Bunun yanısıra Keech ve ark.; gözyaşı osmolarite ölçümünün normal kişilerde tekrarlanabilir olduğunu, 15 dakika arayla alınan 4 ölçümde anlamlı bir değişiklik görülmediğini bildirmiştir (.192) Kuru göz tanısında osmolarite testinin kullanımındaki bir endişe , bazı çalışmalarda kuru göz ve normal kişilerin ölçüm sonuçlarının örtüşmesi olarak bildirilmiştir(70,193)

Szala ve ark.; hastanın kuru göz tedavisi dışında herhangi bir topical veya sistemik tedavi almasının, gözyaşı osmolaritesi üzerine etki edebileceği ve bu hastalarda gözyaşı osmolaritesinin yanlış düşük olarak tespit edilebileceği bildirilmiştir. (138,193) Versura ve Lemp; çalışmalarında, kuru gözün tanısında gözyaşı osmolaritesi için üzerinde görüş birliğine varılmış belirgin tanısal bir eşik değer olmadığı ama osmolaritenin hastalığın şiddeti ve progresyonunun takibinde anlamlı olabileceğini belirtmiştir(168,171)

Gözyaşı osmolarite ölçümü, objektif ve kantitatif bir ölçüm değeri verirken, diğer tanısal testler hastalığın etiyolojisine ait bilgi verir. (171)Gözyaşı osmolaritesi ile diğer tanısal testler arasındaki korelasyon, göz kuruluşunun şiddeti arttıkça güçlenir. (168)Gözyaşı osmolaritesi ile ilgili bir derlemede, gözyaşı osmolaritesinin diğer gözyaşı fonksiyon testleri ile korelasyonunun zayıf olduğu belirtilmiştir. (187)Bazı araştırmacılar; bu zayıf korelasyonu genel olarak kuru göz testlerinin birbirleriyle zayıf korelasyonu ile açıklamışlardır.(176,194,195) Semptomlarla gözyaşı osmolaritesi arasında, korelasyon olduğunu söyleyen yayınlar kadar korele olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. (192,196)

Amparo ve ark., gözyaşı osmolaritesinin semptomlar ile korelasyon göstermediğini söylerken, Keech ve ark., 25 hastadan 23'ünde gözyaşı osmolaritesi >308 mOsm/L iken hastaların semptomatik; <308 mOsm/L iken ise hastaların asemptomatik olduğunu bildirmiştir.(192,196)

Osmolariteyi etkileyen faktörler araştırıldığında çevresel etmenler, birlikte olan sistemik hastalıklar ve kullanılan sistemik yada topikal ilaç gibi sebepler bulunmuştur. (187) Çevresel faktor olarak kişinin bulunduğu ortamdaki nemin de gözyaşı ozmolaritesi üzerine etkisi olabileceği akla yatkın gelmekle birlikte bu konuda yeterli bilime dayalı kanıt bulunmaktadır. Tomlinson ve ark., yaptıkları çalışmalarında, düşük neme (%20'den az, 10 dk) maruz kalan kişilerin gözyaşı osmolariteleri ölçüldüğünde yüksek değişkenlik bulunmuşken (197) López-Miguel ve ark., 2 saat %5'den az neme maruz kalan hastalarda osmolaritenin artmamış veya değişkenlik göstermediğini bildirmişlerdir. (198)

Çevresel etmenlerin, osmolariteye etkisini ortaya koymak ancak farklı bölgelerde yapılmış, çok sayıda hasta ihtiva eden ve standardize kontrollü çalışmalarla mümkündür. (187)

Gözyaşı ozmolaritesi, tıpkı kan ozmolaritesi gibi tüm vücudun sağlık durumuyla da ilgili olabilir. Sağlıklı kişilerde, gözyaşı ozmolaritesi serum ozmolaritesine eşittir. (199) Fakat, kronik böbrek yetmezliği gibi kan ozmolaritesinde değişikliklere neden olan hastalıklarda, serum ozmolaritesinin sıklıkla normal değer olan 290 mOsm/L'nin üzerine çıktığı gözlenir.

Sodyum, glukoz ve üre hem serum hem de gözyaşı ozmolaritesini düzenleyen ana maddelerdir. (200,201) İnsan gözyaşındaki sodium ve üre konsantrasyonlarının, serumdaki konsantrasyonlarına eşit olduğu gösterilmiştir. (200,201) Glukoz ve proteinler ise gözyaşında serumdan daha düşük oranda bulunur çünkü konsantrasyonları düşük, moleküler ağırlıkları yüksektir, bu yüzden de gözyaşı ozmolaritesine katkıları azdır. (201,203,204). Bu konuda Walsh ve ark., kuru göz hastalarının plazma osmolaritelerini yüksek olarak bulmuş ve bu sonucu gözyaşı hiperosmolaritesinin tüm vucut ile ilgili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. (205)

Literatürde, kuru göz hastalarında gözyaşı ozmolaritesinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar kadar .(67, 168,181, 188 , 181,190) normo yada hipoozmolar olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.(205, 189, 206, 207, 208)

Biz bu sonucu, kuru gözün farklı tiplerinde farklı ozmolarite değerleri olabileceği ile ilişkilendirdik. Bir başka hipotezimiz ise, aynı normotansif glokom yada oküler hipertansiyonda olduğu gibi, hipoozmolar, izoozmolar yada hiper ozmolar kuru göz hastalarının olabileceği varsayımdır. Ozmolarite, kuru gözün bir komponenti olabilir ama farklı mekanizmalarla oluşan kuru göz alt tiplerinin hepsinde artmış olarak bulunmayabilir. DEWS'ün 2007'deki raporunda hiperozmolaritenin kuru gözün tanımında yer alması ve önemli bir kriter olmasının her hastaya uygun olmayan bir tanım olduğunu düşünmekteyiz. Bu varsayımımızın daha fazla hasta sayılı multisentrik kontrollü ve standardize şekilde yapılmış çalışmalarla doğrulanma gerekliliği de bulunmaktadır.

Biz çalışmamızda gözyaşı osmolaritesi ile semptomlar, korneal boyanma ve diğer objektif testler arasında herhangi bir korelasyon saptamadık. Yang , Messmer ve Sullivan da yaptıkları çalışmalarda bizimle aynı şekilde gözyaşı osmolaritesi ile semptomlar ve diğer objektif testler arasında korelasyon bulmadıklarını rapor etmişlerdir. (70,176, 209)

Yine son yapılan bir çalışmada non-Sjögren kuru göz hastalarında gözyaşı osmolaritesinin OSDI, Schirmer, gözyaşı kırılma zamanı ve korneal boyanma ile korelasyonu bulunmadığı gösterildi(210)

Bu sonuçla uyumsuz olarak sadece Bunya ve ark., OSDI ve gözyaşı ozmolaritesi arasında negative korelasyon olduğunu bildirmiştir. (206)

Schirmer testi, klasik testlerden en eskisi olup, 5 dk içinde Schirmer test şeridinin, 10 mm'nin altında ıslanması kuru göz lehine değerlendirilir. Çalışmamıza dahil edilen gözlerin Schirmer testi ortalaması $7,5 \pm 2,7$ mm bulunmuştur ve kuru göz tanısında en eski yöntem olan Schirmer testi, invaziv gözyaşı kırılma zamanı ve Optik Koherens Tomografi -Ön Segment modülü ile ölçülen gözyaşı menisküs yüksekliğinin ortalaması pozitif korelasyon göstermiştir. Schirmer testi ayrıca, korneal boyanma ve OSDI ile de negatif korelasyon göstermiştir.

Kim ve ark.,'nın yaptığı bir çalışmada Sjögren sendromlu hastalarda Schirmer testi ile gözyaşı osmolaritesi arasında korelasyon saptanmıştır. Yine bu çalışmada, Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, Rose Bengal ve

Lisaamine yeşili ile boyanma ve McMonnies testleri arasında kuvvetli korelasyon saptamışlardır. (211)

Hindistanda yapılan bir başka çalışmada Schirmer testi ile çevresel etmenler (rüzgar, güneş, sıcak, kalabalık) arasında kuvvetli ilişki saptandığı görülmüştür.(212)

Bu çalışmada biz, diğer testlerle en çok korelasyon gösteren testi Schirmer testi olarak tespit ettik. Bu sonucumuza ters olarak, Sullivan ve ark., kuru göz testlerinin birbirleri ile olan korelasyonunu araştırdıkları bir çalışmada, Schirmer testi ile; OSDI, gözyaşı osmolaritesi, gözyaşı kırılma zamanı, ve korneal boyanma ile arasında hiçbir korelasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir. (176)

Bizim çalışmamızda korneal boyanmanın ayrıca Schirmer testi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Korneokonjunktival boyanma skoru olarak Oxford evreleme skalası sık kullanılan ve kuru gözü derecelendiren bir evreleme sistemidir. Çalışmamızda yer alan 60 hastanın 120 gözünün korneokonjunktival boyanma paternleri Oxford skalasına göre değerlendirilmiş, hastalar sıfırdan dörde kadar evrelendirilmiştir. Buna göre 56 gözün (%40,3) Evre 0; 42 göz (%30,2) Evre 1; 12 göz (%8,6) Evre 2; 7 göz (%5) Evre 3; 3 göz (%2,2) Evre 4 olarak kaydedilmiştir. Bu sonuca göre çalışma hastalarımızın çoğunluğu erken evre kuru göz hastaları olduğu ortaya çıkmaktadır. Erken evredeki hastalarda, gözyaşı fonksiyon testlerinin sonuçları değişkenlik göstermektedir. Buna rağmen, çalışmamızda, korneokonjunktival boyanma skorlarının; invaziv gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Korneakonjunktival boyanma sıklıkla orta/şiddetli kuru göz hastalarında görülmekle birlikte, bazı çalışmalarda, hastaların tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmamasına rağmen bu bulgunun, bir ay içerisinde kaybolduğu gösterilmiştir. (190)

Kuru göz hastalarında, instabilleşen gözyaşı, ileri dönemlerde korneanın havayla temasını artırır ve epitel defektine neden olur. Flöresein, hücreler arası

boşlukları boyar, normalde sağlam bir epitel suda çözülmüş floreseinin stroma içine geçişine izin vermez .(213) Bu nedenle özellikle erken evrede korneal boyanma, kuru göz tanısı için tek başına yeterli değildir. (190)

Sullivan ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada korneal boyanma ile diğer kuru göz testleri arasında korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir. Boyanma tek başına, kuru gözü olan kişileri sağlıklı kişilerden ayırmada özellikle de kuru gözün erken evrelerinde yetersiz kalmaktadır.(176)

Korneokonjunktival boyanma skorunun, allerji, göz kapak problemleri, blefarit, gibi bazı durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilmesi, ve hernekadar bir şema ile evreleme standardize edilmeye çalışılmış olsa da gözlemciye bağımlı olması nedeniyle sonuçlar değişkenlik gösterebilmektedir. Yoshioka ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir çalışmada göz kapağı basınçları ile korneal boyanma alanı arasında ilişki saptanmıştır.. Bu çalışmada göz kapağı basıncının, oküler yüzeydeki hasarın yanısıra korneal boyanmanın mekanik nedenlerinden biri olabileceğini ileri sürmüşlerdir. (214)

İnvaziv gözyaşı kırılma zamanı (İGKZ) klasik testlerden bir tanesi olup, floresein sodyumun göze damla olarak damlatılması yada kağıt strip ile konjunktivaya sürülmesi ile uygulanmaktadır. Çalışmamızda İGKZ ortalaması $6,6 \pm 2,7$ sn olarak tespit edilmiş olup, İGKZ'nın non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi ve korneal boyanma ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu veri, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı ölçümünün göze dokunmadan uygulanan bir teknik olması nedeniyle, hasta için daha konforlu olmasının yanısıra, objektif bir ölçüm vermekte ve bu veriyi kaydetmemize de olanak sağlamaktadır. Uygulama kolaylığı ve konforunun yanısıra kuru gözün ciddiyetinin kantitatif bir değerle takibine imkan vermesi nedeniyle, non-invaziv GKZ'nın İGKZ yerine uygulanabileceği hipotezi çalışmamızın önemli sonuçların bir tanesidir.

Enflamasyon, hiperosmolarite, çevresel etkenler, meibomian bez disfonksiyonu, yaş, kontakt lens kullanımı, geçirilmiş refraktif cerrahi, konjunktivoşalazis, blefaroşalazis, gevşek göz kapağı sendromu, göz kırpma sayısının az olması, blefarospazm, lagoftalmus, gece gözkapığının açık

kalması gibi multipl risk faktörlerinin varlığı, gözyaşının müsin, aköz yada lipid tabakalarından bir yada birkaçının etkilenmesine yol açar. Bu etkilenme sonucunda, unstabil gözyaşı filmi ortaya çıkar. Kısalmış gözyaşı kırılma zamanı, unstabil gözyaşı filminin bir göstergesidir (215)

Kuru gözün epidemiyolojisinin araştırıldığı 2 çalışmada, kısalmış gözyaşı kırılma zamanı ile seyreden (unstabil gözyaşı) kuru gözün, diğer kuru göz tiplerine oranla daha sık olduğunu ortaya koyulmuştur. (216, 217)

Uchino ve ark.'ı, kuru göz tanısı alan 368 kişiden %94,6'sının gözyaşı kırılma zamanının <5sn olduğunu rapor etmiş, bu hastalardan oküler yüzey boyanması olanların oranı %24; Schirmer testi <5mm olan hasta oranının ise sadece % 19,3 olduğunu bildirmiştir. (216)

Bu sonuç, gözyaşı kırılma zamanının tanı koymada önemini ortaya koymaktadır.

2017 yapılan Asya Kuru göz Topluluğu Konsensusunda, kuru göz tanısının sadece semptomların değerlendirilmesi ve kısalmış gözyaşı kırılma zamanı ile konulabileceği dile getirilmiştir. Kuru gözün büyük çoğunluğunun artmış buharlaşmaya bağlı olduğu ve sadece bu iki tanısalla yaklaşımla, çoğunluğu oluşturan bu grubun tanı ve tedavisinin yapılabilmesinin mümkün olabileceği ileri sürülmüştür(215)

Toda ve arkadaşları da kısalmış gözyaşı kırılma zamanının tanıdaki önemini vurgulamış, hastada gözyaşı üretiminde azalma ve oküler boyanma minimal olsa dahi, GKZ'daki azalmanın şiddetli semptomlara yol açabileceğini belirtmişlerdir. (218) Shimazaki-Den ve ark., Meibomian bez disfonksiyonu ve oküler yüzey boyanması olmayan, sadece kısa gözyaşı kırılma zamanı tespit edilen, video-oyunu oynayan genç kuru göz hastalarını, aköz yetmezliği olan hastalarla karşılaştırmışlar, video oyunu oynayan hastaların daha şiddetli semptomlar gösterdiğini rapor etmişlerdir (219)

Son 20 yıldır yapılan çalışmalara bakıldığında, kısalmış gözyaşı kırılma zamanı olup, minimal klinik bulgu saptanan, ama bunun yanısıra şiddetli semptom bildiren önemli bir kuru göz hasta grubunun olduğu görülmektedir. Örneğin Yokoi ve arkadaşları da Shimazaki ile benzer şekilde video oyunu

oynayan kişileri incelemiş, bu kişilerde kısalmış gözyaşı kırılma zamanına şiddetli semptomların eşlik ettiğini bildirmiştir. (220)

Şiddetli semptomotoloji ile şiddetli klinik bulguların her zaman birlikte olmamalarını Rosenthal ve Battat ve arkadaşları nevralsi ile açıklamışlardır. (221, 222,

Bu hipoteze göre kuru göz iki faktöre bağlıdır; nevralsi yani korneal hiperestezi ve unstabil gözyaşı filmi.

Artmış buharlaşma ile korneal ısı azalır. Normal sağlıklı kişilerde anlamlı olmayan bu durum nevralsili hastalarda ağrıya neden olur. Gözyaşı filmi stabilize olursa ağrı tekrar suprese olur. (221, 222, 223, 224)

Bu hipotez yakın zamanda Kaido ve arkadaşları tarafından da doğrulanmış olup, Kaido ve ark., çalışmalarında kısalmış gözyaşı kırılma zamanının tespit edildiği kuru göz hastalarında normal kişilere göre artmış korneal sensitivitenin olduğunu göstermişlerdir. (225)

Bu nöropatik hipotez, özellikle semptom ve klinik bulgular arasında uyumsuzluk olan kuru göz hastalarında, hastalığın patofizyolojisini anlamada yol gösterici olabilir. Bu hipotezin de daha fazla sayıda hasta ile yapılmış çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Kuru gözün tanısında non invazif yaklaşımlar lamble ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür.(226)

Çalışmamızda NIBUT modifiye Topografik sistemle ölçülmüş, NIBUT ile İbut korele olarak bulunmuştur. NIBUT ile OKT' ile ölçülen Menisküs yüksekliği ve alanı arasında korelasyon bulunamamıştır. NIBUT ölçümü esnasında hastanın bir süre gözünü kırpmaması istenir. bu süre içinde geciken göz kırpmasının da refleks gözyaşarmasına neden olarak gözyaşı dinamiklerini değiştirici etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu açıdan OKT ile ölçülen GMH ile NIBUT arasında korelasyon olmamasını gecikmiş göz kırpma ve bunun sonucunda refleks göz yaşarmasına bağlayabiliriz. Bu konunun aydınlatılması için daha çok sayıda hasta üzerinde ve ideal olarak eşzamanlı NIBUT ve GMH'nin ölçülmesi daha sağlıklı veri sağlayacaktır.

Florometrik yöntemle total gözyaşı volümü ve NITBUT'un ölçüldüğü çalışmada Wang, ikisi arasında bir korelasyon bulamamıştır. Bizim çalışmamızda da Schirmer testi ile NITBUT arasında korelasyon bulunmamıştır. Biz anestezişiz uyguladığımız Schirmer testi sırasında refleks gözyaşarmasının bu sonuca neden olabileceğini düşünmekteyiz. (227)

Çalışmamıza dahil edilen gözlerin OKT -ön segment modülü ile ölçülen gözyaşı menisküs yüksekliği (GMY) ortalaması, $136,7\pm 44,5$ mikron bulunmuştur. GMY ile sadece Schirmer testi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Gözyaşının miktarını değerlendiren bu iki testin arasında pozitif korelasyonun çıkması beklenen bir sonuç olmakla birlikte, Schirmer testinin refleks gözyaşı salınımına da neden olabilen invaziv bir yöntem olması bazen yanlış pozitif sonuçlara da yol açabilmektedir. Kuru göz hastalığının objektif ve subjektif testleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada gözyaşı menisküs yüksekliği ile gözyaşı kırılma zamanı, OSDI ve korneal boyanma arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.(228)

Gözyaşı menisküs yüksekliği ile geleneksel kuru göz testlerinin ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, GMY'nin Schirmer testi ile korelasyon gösterdiği OSDI ile ise korelasyon göstermediği bulunmuştur.(229) Yine bir başka çalışmada OKT ile gözyaşı menisküs yüksekliği ölçümünün sensitivite ve spesifitesi sırasıyla, %80,56 ve % 89,33 bulunmuş ve GMY ile OSDI testi arasında beklenen şekilde negatif korelasyon saptanmıştır. (230)

Gözyaşı film tabakası, lipid, karbonhidrat, protein, tuz ve sudan oluşan, oküler yüzeyi dış çevre faktörlerinden koruyan dinamik ve kompleks bir yapıdır. Üst ve alt göz kapağında tarsal plakta yerleşen meibomius bezleri, gözyaşı film tabakasının lipid bileşeninin oluşumundan sorumludur . (231)

Gözyaşının buharlaşma bozukluğunun en sık sebebi meibomius bezi disfonksiyonudur (MBD) ve bu bezlerin disfonksiyonu sonucu, gözyaşı film tabakasında instabilite, artmış gözyaşı buharlaşması ve kuru göz hastalığı gelişir.(232,233) Meibomius bezi disfonksiyonu tanısı semptomların anketler yardımı ile sorgulanması, kapak morfolojisinin ve oküler yüzeyin biyomikroskopik muayenesi, gözyaşı ozmolaritesinin ölçülmesi, gözyaşı

sekresyonun ölçülmesi, oküler yüzeyin boyanması ve gözyaşı film stabilitesinin gözyaşı kırılma zamanı ile belirlenmesi gibi yöntemler ile konur. Gerektiğinde meibom eksprese edilebilirliği ve kalitesinin değerlendirilmesi için ekspresyon ve meibomius bezi kaybını belirlemek için meibomografi yapılabilmektedir.(234)

Meibomian bezlerin görüntülenmesi meibomografi ile mümkün olmaktadır. Infraraed meibomografide, normal meibomian bezler, hipoilluminasyon veren, üzüm benzeri kümeler şeklinde görülürken, duktusları ve altta bulunan tars hiperillüminan olarak izlenir .(235)

Meiboskor 2008'de Arita ve ark., tarafından tanımlanmış olup, meibom bezinin parsiyel varlığının yada total yokluğunun gösterilmesini baz alır. Kayıp olan alanın total göz kapağı alanına oranlanması sonucu bir numeric değerle skorlanır. (236)

Değerlendirmede (0): göz kapağında parsiyel bez yada kayıp bez yoktur; (1): Göz kapağı alanının <33%'ünü kapsamaktadır ; (2): Göz kapağı alanının 33–66%'sını kapsar; (3): >66% büyük alanı kapsar. (236)

Bu skora sistemi tek bir değerle hem imaj analizi hem de verinin sayısallaştırılmasını sağladığından dikkat çekici olmakla birlikte meibomian bez yapısındaki değişiklikleri göstermemekte ve bez kaybına neden olabilmektedir. (236)

Abdulfettah ve ark., Tarsal konjonktivadan topografi cihazı ile Meibomian bez konfigürasyonunu 'elle işaretleme' (handtracing) yöntemi ile yapmışlar, glanduler atrofisinin olduğu alanların, atrofi olmayan normal alana göre yüzdesini hesaplamışlar, mgd olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre %28 oranında daha fazla gland kaybı olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamıza dahil edilen gözlerin meibomian bez kayıp derecesi ortalama %50,1 bulunmuştur. Bu oran çoğu erken evrede olan kuru göz hastalarımız için oldukça yüksek bir orandır. Literatürde meiboskor ile ilgili çok az veri bulunmaktadır.

Sağlıklı genç öğrencilerde yapılan Meibomian bez incelemesinde, %29 kişide $\geq 20\%$ 'den fazla bez atrofisi olduğu tespit edilmiştir. Sadece %13 katılımcıda atrofi skorunun 0 olduğu; %87 katılımcıda %1-100 arasında atrofi olduğu rapor edilmiştir. (237)

Biz çalışmamızda, meibomian bez kaybı oranı ile diğer tüm gözyaşı fonksiyon testleri arasında bir korelasyon tespit edemedik.. Sullivan da benzer şekilde 2014 yılında yaptığı çalışmasında meibomian bez değerlendirilmesi ile diğer objektif testler arasında ilişki bulamadığını rapor etmiştir. (176) Viso ve ark., buharlaşmaya bağlı kuru göz hastalığının en sık nedeni olan meibomian bez disfonksiyonunun çoğu kez asemptomatik olduğunu bildirmiştir ve meibomian bez disfonksiyonuna semptom bazlı yaklaşımın yetersiz olduğunu ileri sürmüşlerdir. (238)

Klinik temelli bir kohort çalışmasında, kuru göz semptomları gösteren kişilerin çoğunluğunda meibomian bez disfonksiyonu bulguları görüldüğü bulunmuştur.(87)

Meadows ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da literatürle ve bizim çalışmamızla benzer şekilde meibomian bez disfonksiyonu ile gözyaşı osmolaritesi arasında ilişki bulunamamıştır. (239)

Sonuç olarak kuru göz sendromunun patogenezi, sınıflandırması ve özellikleri çok iyi bilinmesine rağmen, hangi yöntemin tanıyı koymada yeterli spesifite ve sensitiviteye sahip, tekrarlanılabilir, kolay ve objektif yöntem olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Kuru göze bağlı şikayetler sık görülmesine rağmen, özellikle hafif veya orta şiddette kuru gözü olan veya erken evredeki hastalarda, şikayetlerle bulgular arasında uyumsuzluk görülebilmektedir.

Klinik pratikte, bu testlerin ancak birkaçı düzenli olarak kullanılabilir. Objektif testlerin klinik pratikte sık olarak kullanılmamasının nedeni spesifitelerinin düşük olması ve klinisyenin değerlendirmesine bağımlı olmasıdır. (1,67) Bu yetersizliklere rağmen bu testler klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. (81,240,241)

Hastalığın ciddiyeti, her bir bulgunun sonuç aralığını önemli derecede etkilemektedir. Bu sebeple testler için eşik değerler değişkendir. (67,87,188) Tanısal aralık hafif orta kuru göz hastalarında özellikle geniş ve değişkenken, sadece ciddi kuru gözlerde bu aralık daralır. (67)

Çalışmamızda testlerin bir kısmında kolerasyon bulunurken çoğunda korelasyon bulunamadı. Bu sonuçlar, geleneksel klinik bulguların kuru göz hastalığının farklı alt tiplerini yansıması olasılığı ile tutarlıdır ve her klinik bulgunun oküler yüzeyin durumu hakkında farklı bilgiler sağladığını önermektedir. Bunun yanı sıra testlerin kuru gözün farklı mekanizmalarına yönelik bulguları değerlendirmeleri ve özellikle hafif/orta kuru göz hastalarında gözyaşı filminin dinamik yapısı, testlerdeki korelasyon eksikliğinin sebebi olabilir.

Tüm testler içinde Schirmer testi, şunlarla korele bulunmuştur. NİGKZ ise İGKZ ile korele bulunmuş olup uygun hastalarda İGKZ yerine kullanılabileceği düşünülmektedir. Ozmolarite hiç bir test ile korele bulunamamıştır. Ozmolaritenin kuru gözün farklı tiplerinde farklı değerler gösterebildiği ve özellikle erken evre hastalarda anlamlı olamayacağını düşünmekteyiz. Gözyaşı meniskus yüksekliği non-invaziv olması açısından tercih edilebilmekle birlikte, normal ile kuru göz ayrımı için literatürde üzerinde fikir birliğine varılmış bir eşik değer bulunmadığından, tanısal öneminden çok tedavinin takibinde değerli olabileceğini düşünmekteyiz. Meibum bez değerlendirmesi non-invaziv olması açısından değerli olmakla birlikte, hiçbir gözyaşı fonksiyon testi ile korele bulunamamıştır.

Kuru gözün kronik ve ilerleyici bir hastalık olduğu göz önüne alınarak, tüm test sonuçları klinik durumla birlikte değerlendirilmelidir.

6.KAYNAKLAR

- 1- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 2007;5(2):75-92
- 2-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
- 3- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. Cornea 2004; 23:272-85
- 4- Holly FJ, Lemp MA: Tear physiology and dry eyes. Surv Ophth 22: 69– 87, 1977.
- 5- Snell S.R et all: Clinical Anatomy of the eye. 1989; 103-2.
- 6- Dutton JJ: The lacrimal systems. In Atlas of clinical and surgical orbital anatomy, Philadelphia, 1994, WB Saunders.
- 7- Morton AD et al: Lateral extensions of the Müller muscle, Arch Ophthalmol 114:1486,1996.
- 8-Lemke BN, Lucarelli MJ: Anatomy of the ocular adnexa, orbit, and related facial structures. In Nesi FA et al: Smith's ophthalmic plastic and reconstructive surgery, St Louis, 1998, Mosby.
- 9- Dartt DA : Regulation of tear secretion Adv Exp Med Biol. 1994;350:1-9.
- 10- Dua HS, Gomes JA, Jindal VK, Appa SN, Schwarting R, Eagle RC Jr, Donoso LA, Laibson PR. Mucosa specific lymphocytes in the human conjunctiva, corneoscleral limbus and lacrimal gland. Curr Eye Res. 1994 Jan;13(1):87-93.

- 11- Zierhut M1, Dana MR, Stern ME, Sullivan DA : Immunology of the lacrimal gland and ocular tear film. Trends Immunol. 2002 Jul;23(7):333-5.
- 12- Sansoy N, Konjonktiva, Aydın P, Akova Y. Temel Göz Hastalıkları, Güneş Kitapevi, Ankara. 2001; 125-126.
- 13- Katowitz A.J et all: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology. 2007; 1: 149- 3.
- 14- Dilly PN: Structure and function of the tear film. Adv Exp Med Biol 1994; 350:239– 47.
- 15- Chao CC, Vergnes JP, Freeman IL, Brown SI. Biosynthesis and partial characterization of tear film glycoproteins. Incorporation of radioactive precursors by human lacrimal gland explants in vitro. Exp Eye Res 1980; 30:411–25.
- 16- Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36:1818–1827.
- 17- Pflugfelder SC, Liu Z, Monroy D, Li DQ, Carvajal ME, Price-Schiavi SA, Idris N, Solomon A, Perez A, Carraway KL. Detection of sialomucin complex (MUC4) in human ocular surface epithelium and tear fluid. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41:1316–1326.
- 18- Corrales RM, Galarreta DJ, Herreras JM, Calonge M, Chaves FJ. Normal human conjunctival epithelium expresses muc, MUC13, MUC15, MUC16 and MUC17 mucin genes. Arch Soc Esp Oftalmol 2003; 78:375–382.
- 19- Corfield AP, Carrington SD, Hicks SJ, Berry M, Ellingham R. Ocular mucins: purification, metabolism and functions. Prog Retin Eye Res 1997; 16: 627–656.
- 20- Carraway KL, Rossi EA, Komatsu M, Price-Schiavi SA, Huang D, Guy PM, Carvajal ME, Fregien N, Carraway CA. An intramembrane modulator of the

ErbB2 receptor tyrosine kinase that potentiates neuregulin signaling. *J Biol Chem* 1999; 274:5263–5266

21- Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Zhan Q, Feldman ST, Gipson IK. Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37:1684–1692.

22- Jumblatt MM, McKenzie RW, Jumblatt JE. MUC5AC mucin is a component of the human precorneal tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 43–49.

23- Jumblatt MM, McKenzie RW, Steele PS, Emberts CG, Jumblatt JE. MUC7 expression in the human lacrimal gland and conjunctiva. *Cornea* 2003; 22:41–45.

24- McKenzie RW, Jumblatt JE, Jumblatt MM. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:703–708

25- Tiffany JM. Composition and biophysical properties of the tear film: knowledge and uncertainty. *Adv Exp Med Biol* 1994; 350:231–8.

26- Nguyen DH, Beuerman RW, Meneray MA, Maitchouk D. Sensory denervation leads to deregulated protein synthesis in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438:55–62.

27- Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, et al. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:1261–1265.

28- Bron AJ, Mengher LS. The ocular surface in keratoconjunctivitis sicca. *Eye* 1989; 3:428– 437

29- Li Q, Weng J, Mohan RR, Bennett GL, Schwall R, Wang ZF, Tabor K, Kim J, Hargrave S, Cuevas KH, Wilson SE. Hepatocyte growth factor and

hepatocyte growth factor receptor in the lacrimal gland, tears, and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37:727–739.

30- Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Expression of human beta-defensins in conjunctival epithelium: relevance to dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:3795–3801.

31- Meek B, Speijer D, Jong PT, Smet MD, Peek R. The ocular humoral immune response in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22:391–415.

32- Tiffany JM. The lipid secretion of the meibomian glands. *Adv Lipid Res* 1987; 22:1- 62.

33- Tomlinson A, Trees GR, Occhipinti JR. Tear production and evaporation in the normal eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 1991; 11: 44–47.

34- Franck C. Fatty layer of the precorneal film in the 'office eye syndrome'. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69:737–43.

35- Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev* 1989; 69: 383.

36- Korb DR, Baron DF, Herman JP, et al. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea* 1994; 13:354–9.

37- Murube J, Benitez del castillo JM, Chenghou I, et al. The Madrid triple classification system. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78:587-93

38- Murube J, Nemeth J, Hoh H, et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:660-7

39- Behrens A, Doyle JJ, Stern I, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7

- 40-Schein OD, hochberg Mc, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999;159:1359-63
- 41-Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8
- 42-Munoz B, West SK, rubin GS, et al. causes of blindness and visual impairment in a population of older americans: The Salisbury eye evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:819-25
- 43-Moss Se, Klein r, Klein Be. prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8
- 44-Schaumberg Da, Sullivan Da, Buring Je, Dana Mr. prevalence of dry eye syndrome among uS women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
- 45-christen WG, Manson Je, Glynn rJ, et al. low-dose aspirin and risk of cataract and subtypes in a randomized trial of uS physicians. *Ophthalmic Epidemiol* 1998;5:133-42
- 46-christen WG, Gaziano JM, hennekens ch. Design of physicians' health Study ii—a randomized trial of beta-carotene, vitamins e and c, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000;10:125-34
- 47-chia eM, Mitchell p, rochtchina e, et al. prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:229-32
- 48-Mccarty ca, Bansal aK, livingston pM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
- 49-lin pY, Tsai SY, cheng cY, et al. prevalence of dry eye among an elderly chinese population in Taiwan: the Shihpai eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096-101

- 50-lee aJ, lee J, Saw SM, et al. prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1347-51
- 51-Miljanovic B, Dana Mr, Sullivan Da, Schaumberg Da. prevalence and risk factors for dry eye syndrome among older men in the united States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 (arVO abstract)
- 52-Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care* 2008;14: 79–87.
- 53- Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45: 221–226
- 54- Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45: 211–220.
- 55-Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43: 2609–2614.
- 56- Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001;45: 203–210.
- 57- Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 1049–1051.
- 58- Nelson JD, Havaner VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol* 1983;101: 1869–1872.
- 59- Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol* 1975;14: 299–302.
- 60- Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA. Goblet cell density in ocular surface disease. A better indicator than tear mucin. *Arch Ophthalmol* 1983;101: 1284–1287.

- 61- Wilson SE, Stulting RD. Agreement of physician treatment practices with the international task force guidelines for diagnosis and treatment of dry eye disease. *Cornea* 2007;26: 284–289
- 62- Toda I., Fujishima H. and K. Tsubota K., (1993). Ocular fatigue is the major symptom of dry eye. *Acta Ophthalmol. (Copenhagen)*; 71(3):347-52; Jun.
- 63-Vitali C, Bombardieri S, Jonnson R, et al. Classification criteria for Sjogren syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American- European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 1:554-8.
- 64- White KM, Benjamin WJ, Hill RM: Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 71:524– 9, 1993□
- 65- Sullivan B. Clinical resorts of a first generation lab-on-chip nanolitre tear film osmometer. *Ocul Surf.* 2005;3:S31
- 66- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15
- 67- Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK et al. (2010): An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 6125–6130.
- 68- Luo L, Li DQ, Corrales RM & Pflugfelder SC (2005): Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 31: 186–193.
- 69- Luo L, Li DQ & Pflugfelder SC (2007): Hyperosmolarity-induced apoptosis in human corneal epithelial cells is mediated by cytochrome c and MAPK pathways. *Cornea* 26: 452–460.
- 70- Messmer EM, Bulgen M & Kampik A (2010): Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol* 45: 129–138.

71- Huang AJ, Beldegrun R, Hanninen L, Kenyon KR, Tseng SC, Refojo MF. Effects of hypertonic solutions on conjunctival epithelium and mucinlike glycoprotein discharge. *Cornea* 1989; 8:15–20.

72- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Lotti R, Rolando M, Bagnasco M, Canonica GW. Effects of conjunctival hyperosmolar challenge in allergic subjects and normal controls. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104:92–96.

73- Abdel Khalek LMR, Williamson J, Lee WR. Morphological changes in the human conjunctival epithelium in keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1978; 62:800– 6.

74- Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatorycytokines and mmp-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(12):4293–301.

75- Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol* 1977; 84:798-801.

76- Lemp MA1. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes *CLAO J.* 1995 Oct;21(4):221-32.

.77-Yokoi N1, Bron A, Tiffany J, Brown N, Hsuan J, Fowler C. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature.

78- *Br J Ophthalmol.* 1999 Jan;83(1):92-7.

Nicolaidis N, Kaitaranta JK, Radwah TN, Macy JI, FM, Smith RE. Meibomian gland studies: Comprasion of ster and human lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20:522-36

79- Shine WE, McCulley JP. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:2272-80.

80- Evren Ö. Blefarit ve Meibomius Bez Disfonksiyonu Tedavisinde Yaklaşımlar. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3(8):43-46.

81-Foulks GN & Bron AJ (2003): Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf* 1: 107–126.

82-Viso E, Rodriguez-Ares MT, Abelenda D, Ubina B & Gude F (2012): Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 2601–2606.

83-KANSKI JJ. *Clinical Ophthalmology : A Systematic Approach*, sixth ed. Butterworth Hememann Elsevier 2007 . Dry Eye Disorder

84-Clinch TE, Benedetto DA, Felberg NT, Laibson PR.-Schirmer's test. A closer look. *Arch Ophthalmol*. 1983 Sep;101(9):1383-6.

85- Lemp MA. Breakup of the tear film.

Int Ophthalmol Clin. 1973 Spring;13(1):97-102. No abstract available.

PMID: 4724266

86- Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1969;47(4):865-80. No abstract available

87- Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN & Sullivan BD (2012): Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 31: 472–478.

88- Lysozyme concentration in reflex and "basic" secretion.

van Bijsterveld OP, Mansour KH. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1983;221(3):130-2.

89- Janssen PT, van Bijsterveld OP The relations between tear fluid concentrations of lysozyme, tear-specific prealbumin and lactoferrin. *Exp Eye Res.* 1983 Jun;36(6):773-9.

90- van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1969 Jul;82(1):10-4

91- AYŞE YAĞCI: Kuru Göz Hastalığı 'Güncel Gelişmeler Işığında' . Güneş Tıp Kitabevi 2010

92- McCollum CJ, Foulks GN, Bodner B, Shepard J, Daniels K, Gross V, Kelly L, Cavanagh HD. Rapid assay of lactoferrin in keratoconjunctivitis sicca. *Cornea.* 1994 Nov;13(6):505-8.

93- Van Haeringen N.J. Clinical biochemistry of tears. *Survey Ophth* 26:84- 95, 1981

94- Egbert PR, Lauber S, Maurice DM A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol.* 1977 Dec;84(6):798-801.

95- Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol.* 1983 Dec;101(12):1869-72.

96- Thatcher RW, Darougar S, Jones BR. Conjunctival impression cytology. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:678-681

97- Sengör T, Gürdal C, Kirimlioglu H, Irkeç M, Aydın S. Colour-coded mapping technique in impression cytology - findings in soft contact lens wearers and patients with other external eye diseases. *Ophthalmologica.* 2002 May-Jun;216(3):155-8.

98- Pflugfelder SC¹, Tseng SC, Yoshino K, Monroy D, Felix C, Reis BL.

Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology.* 1997 Feb;104(2):223-35.

- 99- Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001; 45 (Suppl. 2): 203–210.
- 100- Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, Connon C, Minesaki Y, Kinoshita S, Okubo K. Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 2003; 77:17–26.
- 101- Schafer M, Carter L, Stein C. Interleukin 1 beta and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:4219–4223.
- 102- Hibino SH, Watanabe H. Mucins and ocular surface disease. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506:275–281.
- 103- Dana MR, Zhu SN, Yamada J. Topical modulation of interleukin- activity in corneal neovascularization. *Cornea* 1998; 17:403–409.
- 104- Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003; 76:521–542.
- 105- Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrosio JR, Hong J, Lee J. The cornea wound healing response: cytokine mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20:625–637.
- 106- Kuru göz tedavisinde güncel tedavi yöntemleri Current treatment methods of dry eye syndrome Sezin Akça Bayar*, Yonca A. AkovaBaşkent Üniversitesi Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye doi: 10.5835/jecm.omu.29.s2.003
- 107- Messmer EM: The pathophysiology, diagnosis and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 71–82. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0071
- 108- Yoo SE, Lee DC, Chang MH: The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 2005; 19: 258–63.

- 109-Sadrai Z, Hajrasouliha AR, Chauhan S, Saban DR, Dastjerdi MH, Dana R: Effect of topical azithromycin on corneal innate immune responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2525–31.
- 110-Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kim SH, McKay JW: Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. *Cornea* 2010; 29: 781–8.
- 111-Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al.: Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 2003; 22: 97–101.
- 112-Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al.: The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2050–64.
- 113-Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR: The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea* 2002; 21: 135–9.
- 114-Messmer EM: Preservatives in ophthalmology. *Ophthalmologie* 2012; 109: 1064–70.
- 115- Lee SY, Tong L: Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. *Optom Vis Sci* 2012; 89: 1654–61.
- 116-CraigJP, PurslowC, MurphyPJ, WolffsohnJS: Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Cont Lens Anterior Eye* 2010; 33: 83–7.
- 117-GotoE, ShimazakiJ, MondenY, et al.: Low-concentration homogenized castor oil eye drops for noninflamed obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2002; 109: 2030–5.

- 118-KhanalS,TomlinsonA,PearceEI,SimmonsPA:Effectofanoil- in-water emulsion on the tear physiology of patients with mild to moderate dry eye. *Cornea* 2007; 26: 175–81.
- 119- Calonge M. The treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45: 227–239
- 120- Albietz JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22: 8– 18.
- 121-Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC: Dry eye as a mucosal autoimmune disease. *Int Rev Immunol* 2013; 32: 19–41.
- 122- Stevenson W, Chauhan SK, Dana R: Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 90–100.
- 123- Marsh P, Pflugfelder SC: Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106: 811–6.
- 124-Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al.: A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 444–57.
- 125- Marsh P, Pflugfelder SC: Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106: 811–6.
- 126- Matsuda S, Koyasu S: Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000; 47: 119–25.

- 127- Yoshida A, Fujihara T, Nakata K: Cyclosporin A increases tear fluid secretion via release of sensory neurotransmitters and muscarinic pathway in mice. *Exp Eye Res* 1999; 68: 541–6.
- 128- Baiza-Duran L, Medrano-Palafox J, Hernandez-Quintela E, Lozano-Alcazar J, Alaniz-de la O J: A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1312–5.
- 129- Demiryay E, Yaylali V, Cetin EN, Yildirim C: Effects of topical cyclosporine a plus artificial tears versus artificial tears treatment on conjunctival goblet cell density in dysfunctional tear syndrome. *Eye Contact Lens* 2011; 37: 312–5.
- 130- Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al.: The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2050–64.
- 131- Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK: Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1489–96.
- 132- Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al.: Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000; 19: 492–6.
- 133- Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea* 2008; 27: 64–69.
- 134- Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 90–95.

- 135- Perry HD, Donnerfeld ED. Topical 0.05% cyclosporine in the treatment of dry eye. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5: 2099–2107.
- 136- Zilelioğlu G, Hoşal BM. Kuru göz tanı ve tedavisindeki son gelişmeler. *T.Klin Oftalmolji* 2004;13: 54–58.
- 137- MoscoviciBK, HolzchuhR, ChiacchioBB, et al.: Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea* 2012; 31: 945–9.
- 138- Sanz-MarcoE, UdaondoP, Garcia-DelpechS, VazquezA, Diaz- Llopis M: Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 776–83.
- 139- Auw-Hadrich C, Reinhard T: [Treatment of chronic blepharokeratoconjunctivitis with local calcineurin inhibitors]. *Behandlung der chronischen Blepharokeratokonjunktivitis mit lokalen Kalzineurininhibitoren. Ophthalmologie* 2009; 106: 635–8
- 140- SolomonA, RosenblattM, LiDQ, et al.: Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2544–57.
- 141- Kuzin II, Snyder JE, Ugine GD, et al.: Tetracyclines inhibit activated B cell function. *Int Immunol* 2001; 13: 921–31.
- 142- ShineWE, McCulleyJP, PandyaAG: Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003; 76: 417–20.
- 143- Yoo SE, Lee DC, Chang MH: The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 2005; 19: 258–63.
- 144- Sadrai Z, Hajrasouliha AR, Chauhan S, Saban DR, Dastjerdi MH, Dana R: Effect of topical azithromycin on corneal innate immune responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2525–31

- 145- Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, et al.: Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea* 2010; 29: 871–7
- 146- Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al.: Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 2003; 22: 97–101
- 147- McCulley JP, Shine WE: Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438: 319–26.
- 148- Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al.: The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2050–64
- 149- Guillon M, Maissa C, Wong S: Eyelid margin modification associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2012; 38: 319–25.
- 150- Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, et al.: Efficacy of a new warm moist air device on tear functions of patients with simple meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006; 25: 644–50.
- 151- Olson MC, Korb DR, Greiner JV: Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in patients with meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2003; 29: 96–9.
- 152- Purslow C: Evaluation of the ocular tolerance of a novel eyelid-warming device used for meibomian gland dysfunction. *Contact Lens Anterior Eye* 2013; 36: 226–31.
- 153- Finis D, Hayajneh J, Konig C, et al.: Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf* 2014; 12: 146–54.

- 154- Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR: The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea* 2002; 21: 135–9.
- 155- Cohen EJ: Punctal occlusion. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 389–90.
- 156- Dursun D, Ertan A, Bilezikci B, Akova YA, Pelit A: Ocular surface changes in keratoconjunctivitis sicca with silicone punctum plug occlusion. *Curr Eye Res* 2003; 26: 263–9.
- 157- Horwath-Winter J, Thaci A, Gruber A, Boldin I: Long-term retention rates and complications of silicone punctal plugs in dry eye. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 441–4.
- 157- Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG: Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea* 2007; 26: 805–9.
- 159- Ervin AM, Wojciechowski R, Schein O: Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD006775.
- 160- Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE: The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 619–26
- 161- Dimit R, Gire A, Pflugfelder SC, Bergmanson JP: Patient ocular conditions and clinical outcomes using a PROSE scleral device. *Cont Lens Anterior Eye* 2013; 36: 159–63
- 162- Geerling G, Collin JR, Dart JK: Ophthalmic experience with submandibular gland transplantation for severe dry eyes. *Laryngoscope* 2009; 119: 1445–6.
- 163- Boudin C, Irkeç M, Messmer EM, Benítez-Del-Castillo JM, Bonini S, Figueiredo FC, Geerling G, Labetoulle M, Lemp M, Rolando M, Van Setten G, Aragona P; ODISSEY European Consensus Group Members ,

Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol.* 2017 Apr 8. doi: 10.1111/aos.13436. [Epub ahead of print]

164-.Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. (2003): The relationship between habitual patient- reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 4753–4761.,

165- Mizuno Y, Yamada M & Miyake Y (2010): Association between clinical diagnostic tests and health-related quality of life surveys in patients with dry eye syndrome. *Jpn J Oph- thalmol* 54: 259–265.

166- , Fuentes-Paez G, Herreras JM, Cordero Y, Almaraz A, Gonzalez MJ & Calonge M (2011): Lack of concordance between dry eye syndrome questionnaires and diagnostic tests. *Arch Soc Esp Oftalmol* 86: 3–7.)

167-Arzu TAŞKIRAN ÇÖMEZ, Barış KÖMÜR, Elif ŞANAL, Hasan Ali TUFAN Gözyaşı Osmolaritesinin Oküler Yüzey Hastalık İndeksi© ve Diğer Gözyaşı Fonksiyon Testleri ile İlişkisiTurkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(2):455-63)

168-Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C et al. (2011): Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 151: 792–798 e791.

169- Milner, Mark S.; Beckman, Kenneth A.; Luchs, Jodi I.; Allen, Quentin B; Awdeh, Richard M.; Berdahl, John, Boland, Thomas S.; Buznego, Carlos; Gira, Joseph P., Goldberg, Damien F.; Goldman, David; Goyal, Raj K.; Jackson, Mitchell A.; Katz, James; Kim, Terry; Majmudar, Parag A. Malhotra, Ranjan P.; McDonald, Marguerite B.; Rajpal, Rajesh K.; Raviv, Tal; Rowen, Sheri; Shamie, Neda; Solomon, Jonathan D.; Stonecipher, Karl; Tauber, Shachar; Trattler, William; Walter, Keith A.; Waring, George O. IV; Weinstock, Robert J., Wiley, William F.; Yeu, Elizabeth Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment

Current Opinion in Ophthalmology:doi: 10.1097/01.icu.0000512373.81749.b7
Supplement Article

170-Korb DR (2000): Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 19: 483–486.

171- Versura P, Profazio V & Campos EC (2010): Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res* 35: 553–564.

172- Versura P, Cellini M, Torreggiani A, Profazio V, Bernabini B, Caramazza R. Dryness symptoms, diagnostic protocol and therapeutic management: a report on 1,200 patients. *Ophthalmic Res* 2001;33(4):221-7.

173-Bayhancan HA, Gurdal C, Takmaz T, Can İ. Comparison of Lissamine Green and Rose Bengal in dry eye diagnosis and correlation between patient symptoms and clinical tests]. *Turk J Ophthalmol* 2010;40(1):29-33

174-Karalezli A, Borazan M, Küçükerdönmez C, Akova AY. Comparison of the effect of different concentrations of topical sodium hyaluronate eye drops for the treatment of dry

175- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(5):615–621,

176- Benjamin D. Sullivan, Leslie A. Crews, Elisabeth M. Messmer, Gary N. Foulks, Kelly K. Nichols, Philipp Baenninger, Gerd Geerling, Francisco Figueiredo and Michael A. Lemp Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications *Acta Ophthalmol.* 2014: 92: 161–166

177-. Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, Asbell PA & Pfl

ugf- elder SC (2010): Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. Arch Ophthalmol 128: 94–101

178-Jimmy D Bartlett, Michael S Keith, Lavanya Sudharshan, Sonya J Snedecor. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review Clinical Ophthalmology 2015:9

179- Tuisku IS, Konttinen YT, Konttinen LM, Tervo TM. Alterations in corneal sensitivity and nerve morphology in patients with primary Sjogren's syndrome. Exp Eye Res. 2008;86(6):879–885.

180- Doreen Schmidl; Katarzyna Jadwiga Witkowska; Semira Kaya; Carina Baar; Henrik Faatz; Johannes Nepp; Angelika Unterhuber; René Marcel Werkmeister; Gerhard Garhofer; Leopold Schmetterer. The Association Between Subjective and Objective Parameters for the Assessment of Dry-Eye Syndrome IOVS j March 2015 j Vol. 56 j No. 3 j 1472)

181- Larmo PS, Jarvinen RL, Setälä NL, Yang B, Viitanen MH, Engblom JR, Tahvonen RL & Kallio HP (2010): Oral sea buckthorn oil attenuates tear film osmolarity and symptoms in individuals with dry eye. J Nutr 140: 1462–1468.

181- McAlinden C, Gao R, Wang Q, Zhu S, Yang J, Yu A, Bron AJ, Huang J. Rasch analysis of three dry eye questionnaires and correlates with objective clinical tests. Ocul Surf. 2017 Apr;15(2):202-210. doi: 10.1016/j.jtos.2017.01.005. Epub 2017 Feb 4.

182- Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50(8):3671-9

183-Yildiz EH, Fan VC, Banday H, Ramanathan LV, Bitra RK, Garry E, et al. Evaluation of a new tear osmometer for repeatability and accuracy, using 0.5-microL (500-Nanoliter) samples. Cornea 2009;28(6):677-80.

- 184-Özdemir M, Akcay M. [Three-minute Schirmer test]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(1): 146-9
- 185-Tomlinson A, Doane MG, McFadyen A. Inputs and outputs of the lacrimal system: review of production and evaporative loss. *Ocul Surf* 2009;7(4):186-98
- 186-Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6125-30.
- 187- Richard Potvin, Sarah Makari, Christopher J Rapuano. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature *Clinical Ophthalmology* 2015;9 2039–2047
- 188- Nelson JD & Farris RL (1988): Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 106: 484–487.
- 189-Kim D, Kim HJ, Hyon JY, Wee WR, Shin YJ. Effects of oral mucolytics on tear film and ocular surface. *Cornea*. 2013;32(7):933–938.
- 190- Sullivan BD, Crews LA, Sonmez B et al. (2012): Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials. *Cornea* 31: 1000–1008.
- 191- Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea*.2011;30(12):1289–1292.)
- 192-. Keech A, Senchyna M, Jones L. Impact of time between collection and collection method on human tear fluid osmolarity. *Curr Eye Res*. 2013; 38(4):428–436 ,

- 193-. Szalai E, Berta A, Szekanez Z, Szûcs G, Mõdis L Jr. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjõgren and Sjõgren syndrome dry eye patients □with the TearLab system. *Cornea*. 2012;31(8):867–871
- 194-Kallarackal GU, Ansari EA, Amos N, Martin JC, Lane C & Camilleri JP (2002): A comparative study to assess the clinical use of Fluorescein Meniscus Time (FMT) with Tear Break up Time (TBUT) and Schirmer’s tests (ST) in the diagnosis of dry eyes. *Eye (Lond)* 16: 594–600
- 195- Moore JE, Graham JE, Goodall EA, Dartt DA, Leccisotti A, McGilligan VE & Moore TC (2009): Concordance between common dry eye diagnostic tests. *Br J Ophthalmol* 93: 66– 72.
- 196-Amparo F, Jin Y, Hamrah P, Schaumberg DA, Dana R. What is the □value of incorporating tear osmolarity measurement in assessing patient response to therapy in dry eye disease? *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(1):69–77.e2.
- 197- Tomlinson A, Madden LC, Simmons PA. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res*. 2013;38(2): 229–236.
- 198- López-Miguel A, Tesón M, Martín-Montañez V, et al. Dry eye exacerbation in patients exposed to desiccating stress under controlled environmental conditions. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(4):788–798.e2.)
- 199-Fortes MB, Diment BC, Di Felice U, Gunn AE, Kendall JL, Esmaeelpour M, Walsh NP. Tear fluid osmolarity as a potential marker of hydration status. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1590-1597.
- 200- Foulks GN, Pflugfelder SC. New Testing Options for Diagnosing and Grading Dry Eye Disease. *AmJ Ophthalmol*. 2014;157:1122-1129.
- 201- Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom*. 2012;95:3-11.

- 202- Charlton JF, Schwab IR, Stuchell R. Tear hyperosmolarity in renal dialysis patients asymptomatic for dry eye. *Cornea*. 1996;15:335-339.
- 203- Thaysen JH, Thorn NA. Excretion of urea, sodium, potassium and chloride in human tears. *Am J Physiol*. 1954;178:160-164.
- 204- Van Haeringen NJ, Glasius E. Collection method dependent concentrations of some metabolites in human tear fluid, with special reference to glucose in hyperglycaemic conditions. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1977;202:1-7.
- 205- Walsh NP, Fortes MB, Raymond-Barker P, et al. Is whole-body hydration an important consideration in dry eye? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10):6622–6627.
- 206- Bunya VY, Langelier N, Chen S, Pistilli M, Vivino FB, Massaro- Giordano G. Tear osmolarity in Sjögren syndrome. *Cornea*. 2013;32(7): 922–927
- 207- Di Tommaso C, Valamanesh F, Miller F, et al. A novel cyclosporin a aqueous formulation for dry eye treatment: in vitro and in vivo evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2292–2299
- 208- Cho KJ, Mok JW, Choi MY, Kim JY, Joo CK. Changes in corneal sensation and ocular surface in patients with asymmetrical keratoconus. *Cornea*. 2013;32(2):205–210.
- 209- Yang Y, Abrams M, Garner W et al. (2012): An exploration of the relationships between tear osmolarity and other measures of dry eye signs and symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: ARVO e-Abstract 548.
- 210- Barbara Caffery, OD, PhD, FAAO, Robin L. Chalmers, OD, FAAO, Harue Marsden, OD, MS, FAAO, Greg Nixon, OD, FAAO, Ron Watanabe, OD, FAAO, Wendy Harrison, OD, PhD, FAAO, and G. Lynn Mitchell, MAS)

Correlation of Tear Osmolarity and Dry Eye Symptoms in Convention .Korean J Ophthalmol 2017;31(1):25-31

211- Mirinae Kim, Hyun Seung Kim, Kyung-Sun Na. Correlation between Tear Osmolarity and Other Ocular Surface Parameters in Primary Sjögren's Syndrome Korean J Ophthalmol. 2017 Feb; 31(1): 25–31. Published online 2017 Feb 2. doi: 10.3341/kjo.2017.31.1.25

212-Bhatnagar KR, Sapovadkar A, Gupta D, Jasani H. Dry eye: a rising occupational hazard. 2014;7 (1):13-18

213- Yokoi, Norihiko, Yoko Takehisa, and Shigeru Kinoshita. "Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye." American journal of ophthalmology 122.6 (1996): 818-824.

214-Yoshioka E1, Yamaguchi M1, Shiraishi A2, Kono T1, Ohta K1, Ohashi Y3. Influence of Eyelid Pressure on Fluorescein Staining of Ocular Surface in Dry Eyes. Am J Ophthalmol. 2015 Oct;160(4):685-692.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.06.028. Epub 2015 Jul 9.

215- New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society THE OCULAR SURFACE / JANUARY 2017, VOL. 15 NO. 1

216- Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. Am J Ophthalmol 2013;156:759-66

217- Tong L, Chaurasia SS, Mehta JS, Beuerman RW. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in Singapore. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51: 3449-54

218- Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. Ophthalmology 1995;102:302-9

- 219- Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, Shimazaki J. Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability. *Cornea* 2013;32:1211-8
- 220- Yokoi N, Uchino M, Uchino Y, et al. Importance of tear film instability in dry eye disease in office workers using visual display terminals: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:748-54
- 221-Battat L, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5
- 222- Rosenthal P, Borsook D. The corneal pain system. Part I: The missing piece of the dry eye puzzle. *Ocul Surf* 2012;10:2-14
- 223- Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-3063
- 224- Mori A, Oguchi Y, Goto E, et al. Efficacy and safety of infrared warming of the eyelids. *Cornea* 1999;18:188-93
- 225- Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K. Relationship of corneal pain sensitivity with dry eye symptoms in dry eye with short tear break-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:914-9
- 226- NS Abdelfattah Nizar Saleh MD; Dastiridou, Anna MD, PhD; Sadda, Srinivas R. MD; Lee, Olivia L. MD Noninvasive Imaging of Tear Film Dynamics in Eyes With Ocular Surface Disease .*Cornea* 34 Suppl 10, S48-S52. 10 2015.
- 227-Jianhua Wang, MD, PhD, Jayachandra R. Palakuru, MD, and James V. Aquavella, MD .Correlations among upper and lower tear menisci, non-invasive tear break-up time and Schirmer's test *Am J Ophthalmol*. Author manuscript; available in PMC 2009 May 1. Published in final edited form as:

228-Nichols KK1, Nichols JJ, Mitchell GL.The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*. 2004 Nov;23(8):762-70

229- Seray Aslan Bayhan, Hasan Ali Bayhan, Ersin Muhafız, İzzet Can

Evaluation of the Correlation Between Tear Meniscus Parameters and Conventional Dry Eye Tests *TJO* 43; 6: 2013

230-Tear meniscus measurement by spectral optical coherence tomography.Czajkowski G1, Kaluzny BJ, Laudenska A, Malukiewicz G, Kaluzny JJ. *Optom Vis Sci*. 2012 Mar;89(3):336-42. doi: 10.1097/OPX.0b013e318242042b.

231-Işıl Bahar SAYMAN MUSLUBAŞ,Alev KAHYA, Yusuf ÖZERTÜRK J . Meibomius Bezi Disfonksiyonu Olan Hastalarda Gözyaşı Fonksiyonu Test Sonuçları *Kartal TR* 2014;25(1):23-26 doi: 10.5505/jkartaltr.2014.51422

232- Arciniega JC, Nadji EJ, Butovich IA. Effects of free fatty acids on meibomian lipid films. *Exp Eye Res* 2011;93(4):452-9.

233- Goto E, Monden Y, Takano Y, Mori A, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Treatment of non-inflamed obstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm compression device. *Br J Ophthalmol* 2002;86(12):1403-7

234-. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR,Pearce EI, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):2006-49.

235-. Jester J.V., Rife L., Nii D., Luttrull J.K., Wilson L., Smith R.E. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1982;22:660–677.

236- Arita R., Itoh K., Maeda S. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology*. 2009;116:2058–2063 e1

237- Amy Nau .Prevalence of MGD in a Graduate Student Population , Korb & Associates; Korb Research 2016

238-Viso E, Rodriguez-Ares MT, Abelenda D, Oubi- na B & Gude F (2012): Prevalence of asymp- tomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 2601–2606.

239-Meadows JF, Ramamoorthy P, Nichols JJ, Nichols KK. Development of the 4-3-2-1 meibum expressibility scale. *Eye Contact Lens*. 2012;38(2): □86–92.

240-Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P et al. (2011): A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflam- matory marker in dry eye patients. *Acta Oph- thalmol* 89: e591–e597.

241-Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E, Aro- nowicz J, Agee S & McCulley JP (2011): Pilot, prospective, randomized, double- masked, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea* 30: 308–314