

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİKLİNİĞİMİZE BAŞVURAN NORMAL  
POPÜLASYONDA  
GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANI TESTİNİN  
GÜVENİLİRLİĞİ, TEKRARLANABİLİRLİĞİ VE YAŞA  
GÖRE DEĞİŞİMİ

TEZ YÖNETİCİSİ  
DOÇ. DR. MURAT ÖZDEMİR

DR. HASAN TEMİZDEMİR  
UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ - 2008

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince gerek mesleki bilgi ve deneyimleri gerekse sabır ve anlayıőıyla bana yol gösteren, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen anabilim dalı başkanımız, değerli hocam Doç. Dr. Gökhan ÖZDEMİR'e,

Oftalmoloji eğitimimde ve özellikle tez çalışmamın hazırlanmasında her zaman ilgi ve desteği ile yanımda olan, hoşgörüsüyle mesleki açıdan yetişmemde büyük emek harcayan değerli hocam Doç. Dr. Murat ÖZDEMİR'e,

Bu süreçte hastanemizde birlikte çalıştığım değerli doktor meslektaşlarım ve hastane personelimize,

Bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme, her zaman sevgi ve anlayıőıyla yanımda olan sevgili eşime ve biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr. Hasan TEMİZDEMİR

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLoların LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61

## TABLÖLAR

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1.</b> İnsan gözyaşı elektrolitleri .....	10
<b>Tablo 2.2.</b> Kuru göz sendromunun sınıflandırılması .....	19
<b>Tablo 2.3.</b> Kuru göz sendromunda yüksek riskli popülasyonlar .....	20
<b>Tablo 2.4.</b> Aköz komponent eksikliğinin nedenleri .....	22
<b>Tablo 2.5.</b> Müsin eksikliği nedenleri .....	22
<b>Tablo 2.6.</b> Kapak yüzey patoloji nedenleri .....	24
<b>Tablo 2.7.</b> Korneada filaman oluşturan nedenler .....	25
<b>Tablo 2.8.</b> Disfonksiyonel gözyaşı sendromu tedavi algoritmi .....	32
<b>Tablo 4.1.</b> Demografik veriler .....	35
<b>Tablo 4.2.</b> Farklı değişkenlere göre gözyaşı kırılma zamanı ölçümleri .....	37
<b>Tablo 4.3.</b> Yaş ve cinsiyetin gözyaşı kırılma zamanı ölçümlerine birlikte etkileri .....	40
<b>Tablo 4.4.</b> Tüm olgular üzerinden yapılan değerlendirmeler .....	43
<b>Tablo 4.5.</b> Cinsiyet grupları içerisinde yapılan değerlendirmeler .....	43
<b>Tablo 4.6.</b> Yaş gruplarına göre tekrarlanan ölçümler .....	44

## ŞEKİLLER

### Sayfa

**Şekil 4.1.** Yaş ile gözyaşı kırılma zamanı ölçümleri arasındaki saçılım grafiği ..... 38

**Şekil 4.2.** Yaş grupları arasında gözyaşı kırılma zamanı ölçümlerinin dağılımı ..... 39

**Şekil 4.3.** Kadın ve erkek cinsiyet grupları içerisinde yaş ile  
gözyaşı kırılma zamanı ölçümleri arasındaki saçılım grafiği ..... 41

**Şekil 4.4.** Kadın ve erkekler içerisinde yaş grupları arasında  
gözyaşı kırılma zamanı ölçümlerinin dağılımı ..... 42

## ÖZET

**Temizdemir H., Normal gözlerde gözyaşı kırılma zamanı testinin tekrarlanabilirliği ve yaşa göre değişimi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Tezi, Kahramanmaraş, 2008.** Bu çalışmada, kuru göz sendromu teşhisinde kullanılan gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) testinin aynı birey için gün içerisinde ve farklı günlerde tekrarlanabilirliğini ve yaşa bağlı değişimini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya kuru göz açısından normal olan 140 gönüllü dahil edildi. Olgular yaşlarına göre yedi gruba ayrıldı (Grup I: 12-20 yaş, grup II: 21-30 yaş, grup III: 31-40 yaş, grup IV: 41-50 yaş, grup V: 51-60 yaş, grup VI: 61-70 yaş, grup VII: 70 yaş ve üstü). Her grup 10 erkek ve 10 kadın olmak üzere toplam 20 kişiden oluştu. GKZ ölçümleri her olguda sabah 10.00'da (1. ölçüm), öğleden sonra 16.00'da (2. ölçüm) ve bir hafta sonra sabah 10.00'da (3. ölçüm) yapıldı. Her ölçüm zamanında GKZ ölçümü üç kez yapıldıktan sonra ortalama değer kaydedildi. Yaş grupları arasındaki farkın değerlendirilmesinde 1. ölçüm değerleri kullanıldı. Ayrıca olguların klimalı ortamda bulunması, sigara kullanması ve bilgisayar kullanması gibi özellikleri değerlendirildi. GKZ değerleri bakımından yaş grupları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). Grup I'in GKZ değerleri grup II'ye benzerken ( $p=0.958$ ), grup I ve II'nin GKZ değerleri diğer gruplarınkinden istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). Grup V'in GKZ değerleri grup IV'ünkinden istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Grup VI ve VII'nin GKZ değerleri grup V'inkine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.01$ ). Grup VII'nin GKZ değerleri grup VI'ninkinden istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0.008$ ). Buna göre; yaş ilerledikçe GKZ değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaldığı görüldü ( $p<0.001$ ). Kadın ve erkeklerin GKZ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0.098$ ). GKZ değerleri 1. ölçümde  $27.3\pm 10.84$  sn, 2. ölçümde  $28.2\pm 10.89$  sn, 3. ölçümde  $28.2\pm 10.13$  sn saptandı ( $p=0.002$ ). Aradaki 1 sn'lik fark istatistiksel olarak anlamlı görünse de klinik olarak anlamlı bulunmadı. Klimaya maruz kalma, sigara ve bilgisayar kullanımının GKZ değerleri üzerinde etkisi olmadığı saptandı ( $p=0.246$ ,  $p=0.060$  ve  $p=0.121$ ). Sonuç olarak, gözyaşının stabilitesini değerlendiren GKZ testi, sonuçları tekrarlanabilen, güvenilir ve kolay uygulanan bir testtir. Normal GKZ değerinin yaşla azalması, kuru göz tanısında göze alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Gözyaşı kırılma zamanı, yaş, tekrarlanabilirlik.

## ABSTRACT

**Temizdemir H., The Repeatability and Age-related Change of the Tear Break-up Time Test in Normal Eyes, Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Thesis of Ophthalmology, Kahramanmaraş, 2008.** In this study, we aimed to evaluate repeatability and change in tear break-up time (BUT) test used for the diagnosis of dry eye syndrome within the same day and different days and according to age. One hundred and forty volunteers who have no dry eye were included in the study. Cases were separated into seven groups according to their ages (Group I: 12-20 years, group II: 21-30 years, group III: 31-40 years, group IV: 41-50 years, group V: 51-60 years, group VI: 61-70 years, group VII: 70 years and above). Each group contained 20 cases, 10 men and 10 women. Tear BUT measurements were done at 10:00 AM (point 1) and 4:00 PM (point 2) on the same day and one week after at 10:00 AM (point 3) for each case. Tear BUT test was repeated three times and average rate of these measurements was noted for each measurement. Rates of the first measurement were used for the evaluation of the difference between the age groups. Besides, characteristics such as presence in an air-conditioned space, smoking and computer use were evaluated. In terms of tear BUT scores, statistically significant difference was determined between the age groups ( $p < 0.001$ ). While tear BUT scores of group I were close to group II ( $p = 0.958$ ), both of their tear BUT scores are higher than those of the other groups ( $p < 0.05$ ). Tear BUT scores of group V were lower than those of group IV ( $p < 0.05$ ). Tear BUT scores of group VI and VII are lower than those of group V ( $p < 0.01$ ). Tear BUT scores of group VII are lower than those of group VI ( $p = 0.008$ ). According to this, tear BUT scores decreased significantly with advancing age ( $p < 0.001$ ). There was no difference between tear BUT scores of women and men ( $p = 0.098$ ). Tear BUT scores were determined as  $27.3 \pm 10.84$  sec in the point 1 and as  $28.2 \pm 10.89$  sec in the point 2 and as  $28.2 \pm 10.13$  sec in the point 3 ( $p = 0.002$ ). Although the difference among the measurement points (approximately 1 sec) is statistically significant, clinically not. It is found that exposure to air-condition, smoking and computer usage do not affect tear BUT scores ( $p = 0.246$ ,  $p = 0.060$  and  $p = 0.121$ ). In conclusion, tear BUT test evaluating the stability of the tear film, is a repeatable, reliable and easily applicable test. Decrease of the normal tear BUT scores by aging should be taken into consideration in the dry eye diagnosis.

**Key words:** Tear break-up time, age, repeatability.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kuru göz, oftalmologların karşılaştığı sorunlar arasında ön sıralarda yer almakta ve gözyaşı tabakasının önemli işlevlerinin kısmen ya da tamamen aksamasına neden olmaktadır. Sık görülen bir tablo olmasına rağmen kuru göz tanımında, tanı yöntemlerinin kullanımında bazı karışıklıklar dikkati çekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Göz Enstitüsü'nün (NEI) 1993 ve 1994 yıllarında düzenlemiş olduğu çalışmalar sonucunda kuru göz için kapsamlı bir tanım yapılmıştır. Kuru göz veya keratokonjonktivitis sikka, gözyaşı tabakasının interpalpebral göz yüzeyinde harabiyete neden olan, rahatsızlıkla ilgili semptomlara yol açan gözyaşı eksikliği veya aşırı gözyaşı buharlaşması olarak tanımlanmaktadır. Bu tanıma uygun olarak; 2003'de Baltimore Wilmer Göz Enstitüsünde toplanan Delphi paneli hastalığa kuru göz yerine "disfonksiyonel gözyaşı sendromu" adını vermiş ve hastalığı ağırlık derecesine göre dört seviyeye ayırmıştır (1).

Kuru göz sendromu; gözyaşı film tabakasının eksikliği, gözyaşı kalite ve kantitesindeki anomali ve oküler iritasyonun bulunduğu kronik bir tablodur. Tabloda; yanma, batma, yabancı cisim hissi, göz kapaklarında yorgunluk ve gerginlik gibi şikayetlerle hastalar karşımıza çıkabilir.

Gözyaşı film tabakası; dış ortama karşı gözün korunmasında anatomik bir bariyerdir. Düz ve saydam olmasıyla optik açıdan normal görüntünün oluşmasında rolü vardır. Gözyaşı üretim eksikliği veya gözyaşının fazla miktarda buharlaşmasıyla kapak aralığına uyan bölgede semptomlara yol açarak hastaların yaşam kalitesini bozar.

Kuru göz sendromu her yaşta ve her iki cinste de görülebilir. İnsanlar hayatının bir döneminde geçici de olsa kuru göz sendromu ile karşılaşabilirler. Bilgisayar kullanımı, kuru hava, hava kirliliği, klimalar, kullanılan kozmetik ürünleri, uykusuzluk, bazı metabolizma ve deri hastalıkları, ilaç kullanımı, kontak lens kullanımı, araç kullanımı, stres ve birçok benzeri durum kuru göz oluşumuna neden olur.

Çalışmamızda, GKZ testinin değişik zaman dilimlerinde ve farklı yaş gruplarında tekrarlayan değerlendirmeler sonrası güvenilirliğini, tekrarlanabilirliğini ve yaşa göre değişimini değerlendirmeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

Gözyaşı sistemine ait ilk bilgiler, Galen tarafından M.S. II. yüzyılda gözyaşının iki bezden salgılandığı ve punktumlar yoluyla boşaldığı şeklinde bildirilmiştir. Onyedinci yüzyılda Steno tarafından gözyaşı bezinin kanalcıkları, onsekizinci yüzyıl sonunda ise Rosenmüller tarafından bugünkü anatomi tanımlanmıştır. Janin 1792'de gözyaşı bezinin gözyaşı ürettiğini tespit etmiştir. Martini 1844'de gözyaşı bezinin alınmasına rağmen gözün yine de ıslak kaldığını gözlemiş ve yardımcı mekanizmanın varlığını ortaya koymuştur. Onyedinci yüzyılda meibomius ve diğer yardımcı gözyaşı bezleri tarif edilmiştir (2).

Bechterew ve Cajal, gözyaşı bezinin inervasyonunu ondokuzuncu yüzyılda ortaya çıkarmışlardır. Goldzieher ise bezin parasempatik inervasyonunu tarif etmiştir. Crespi Jaume, 1942'de sempatik sistemin gözyaşı bezine gelen kan akımını düzenleyerek temel salgılamayı kontrol ettiğini ve hipersekresyonun parasempatik asinüs hücrelerine etkisi ile olduğunu bildirmiştir (2).

Valude, Bernheim ve Fleming, gözyaşının antimikrobiyal özelliğini ortaya çıkarmışlardır. Brockhuysen ise laktoferrinin bakteriyostatik etkisini gözlemlemiştir (2).

Antonelli, 1902'de floreseini, 1903'de Schirmer refleksi gözyaşı sekresyonunun tespiti için kurutma kağıdı şeritlerini, Wolf ise 1946'da gözyaşı film tabakasının 3 katlı olduğunu tanımlamıştır (3).

1921'de Marx, gözyaşı film tabakasının kırılma zamanını göstermiş, 1966'da Werb, Rose-Bengal boyasını kullanmıştır. 1969'da Van Bijsterveld, diagnostik test amaçlı % 1'lik Rose-Bengal solüsyonunu kullanmıştır (4).

1977'de Egbert, konjonktiva impresyon sitolojisini geliştirmiştir (5).

## 2.2. Gözyaşı Bezi Anatomisi

Gözyaşı, esas gözyaşı bezi ve konjonktivadaki yardımcı gözyaşı bezleri olan Krause ve Wolfring bezlerinin salgılarının bileşimi olarak konjonktiva ve korneayı örtecek şekilde gözün en önünde yer alır (6).

Esas gözyaşı bezi, orbitanın üst dış ön kısmında frontal kemikteki fossa glandulae lacrimalis içindedir. Lakrimal bez, 20x15x5 mm boyutlarında ve 1 gr ağırlığındadır. Embriyonun beşinci ayında gözyaşı bezini üst rektus kasının tendonu, pars orbitalis ve pars palpebralis olmak üzere ikiye ayırır. Pars orbitalis, pars palpebralisten daha büyüktür ve pars palpebralis musculus levator palpebrae superiorum tendonunun dış kısmındadır (7).

Geniş orbital parça badem şeklinde orbital çatının antero-lateral bölümünde frontal kemiğin lakrimal fossası içinde yer alır. Superior yüzey konveks olup gevşek bir şekilde bağ dokusu ile periosta bağlanır ve buna Soemmering ligamenti adı verilir. İnférieur yüzey levator palpebra superior aponevrozunun üstündedir. Anterior yüzeyi; orbita septumu, ince bir yağ tabakası, orbikularis kası ve göz kapağı derisi ile örtülü, posterior yüzeyi orbital yağ ile bitişiktir. Dışta dış rektus kası ile, içte levator kasının dış kenarı ile komşudur.

Palpebral parça orbital parçanın yaklaşık yarısı büyüklüğünde ve birçok lobülden oluşmaktadır. Levator aponevrozunun ön ve alt kısmında yer alır.

Gözyaşı bezi tubuloalveolar bir bezdir. Asinuslar merkezi kanalı çevreleyen ve hyalin bazal membran üzerine oturan iki hücre katından oluşmaktadır. Bazal tabaka hücreleri yassı ve kontraktildir, diğer tabakadaki hücreler ise silindirik ve salgılayıcı granüller içerirler. Stromada lenfoid elemanlar bulunmaktadır.

Gözyaşı bezi, gözyaşı aköz bileşeninin % 95'ini üretir. Gözyaşı bezinin 12 dolayındaki kanalı tarsın 5 mm kadar üstünden, konjonktivanın üst forniksine açılır. Orbital parçanın kanalları palpebral parçanın içinden geçtiklerinden dolayı palpebral parçanın alınması gözyaşı salgılanmasını çok etkiler (7,8).

Gözyaşı bezi trigeminal, fasiyal sinir ve sempatik sistem tarafından inerve edilir. Gözyaşı bezinin his siniri trigeminal sinirdir. Lakrimal bezin ana siniri trigeminal sinirin oftalmik parçasının bir dalı olan lakrimal sinirdir. Fasiyal sinir gözyaşı bezinin salgılama siniridir. Fasiyal sinir aracılığıyla gelen lifler parasempatik kökenlidir. Sempatik sinir ise

karotid pleksusundan postgangliyonik olarak başlar, gözyaşı arteri ile gözyaşı bezine ulaşır (9).

Yardımcı gözyaşı bezlerinin toplam hacimleri ve ağırlıkları esas gözyaşı bezinin 1/10'u kadardır. Sayıları 30-50 arasında olan yardımcı gözyaşı bezleri vardır. Histolojik yapıları benzer olan bu bezler, farklı anatomik lokalizasyonları nedeniyle farklı şekilde isimlendirilirler. Temel gözyaşını salgılayan Krause ve Wolfring bezleri, yardımcı gözyaşı bezleridir. Krause bezleri, 20-40 adet olup, üst konjonktiva forniksini lateral bölümünde substansiya propriyada yer alırlar ve üst fornikse açılırlar. Alt fornikte 6-8 adettirler ve forniks temporaline açılırlar. Wolfring bezleri, 2-5 adet olup üst tarsal plağın üst kenarında ve alt tarsal plağın alt tarafında yer alırlar. Bu bezler tübüler yapıdadır ve sadece aköz salgıyı salgırlar (8).

Meibomius ve Zeiss bezleri, gözyaşı film tabakasındaki en dış lipit katını oluştururlar. Meibomius bezleri; üst kapakta 30-40, alt kapakta 20-30 adet olan, tarsal plak içinde yerleşen ve sekresyonlarını kapak kenarına boşaltan bezlerdir. Sekresyon mekanizmaları holokrinidir. Bu bezler inervasyona sahip olmayıp hormonal olarak kontrol edilirler. Bu bezlerin sekretuar rolleri iki taraflıdır. Bir taraftan gözyaşı film tabakasının en dışında yer alarak buharlaşmayı engeller, diğer taraftan alt kapaktaki yüzey üzerine rivus lakrimalisin aşırı akışına karşı hidrofobik bir bariyer yaratırlar. Zeiss bezleri kapak kenarı ve karüküldeki kıl folikülleri ile ilişkili pilosebase asinoalveolar bezlerdir. Holokrin mekanizma ile sekresyon yapan bu bezlerin sekretuar inervasyonları yoktur ve aktivasyonları hormonal ya da lokal sekretuar mekanizmaların tesirindedir. Moll bezleri kirpik diplerinde bulunmakta olup; buharlaşmayı önleyici ve gözyaşının kapak kenarını aşarak akmasını engelleyici fonksiyona yardımcı olacak salgı yapmakla görevlidirler (10).

Goblet hücreleri, Manz bezleri ve Henle kripleri gözyaşı film tabakasının en alt kısmını oluşturan müsin salgırlar. Goblet hücreleri tarsın üst ve alt kenar konjonktivasında yer alırlar. Bulber konjonktivanın alt ve iç bölümünde çok fazladır. Diagnostik biyopsi için en ideal yer, daha yoğun olarak bulunduğu konjonktivanın inferonazal bölümüdür. Goblet hücreleri günde 2-3 mikrolitre müsin salgırlar. Henle kripleri, superior tarsal konjonktivanın üst üçte bir ve inferior tarsal konjonktivanın alt üçte birlik kısmında lokalizedir. Manz bezleri, limbal konjonktivada yuvarlak bir halka oluşturacak şekilde bulunurlar (8).

Gözyaşı bezinin dolaşımı; arteria oftalmikadan çıkan lakrimal arter ve üst lakrimal ven ile superior oftalmik venden oluşur. Bölgenin lenfatikleri orbital septumu geçtikten sonra kulak önü ve parotis gangliyonlarına dökülürler (7,11).

Gözyaşı yolları alt ve üst kapakların iç kenarındaki 1-2 mm çapındaki lakrimal punktuvarlar ile başlarlar. İç kantusa ulaşan gözyaşı kapak kapanması ile eş zamanlı olarak emme basma tulumba işlevi sayesinde 2 mm'lik punktuvarlardan sonra üst ve alt kanalliküllerin birleşmesi ile oluşan ana kanallikül aracılığıyla gözyaşı kesesine dolar. Buradan nazolakrimal kanala geçerek burun boşluğunda alt meatusa boşalır (7,9).

### **2.3. Gözyaşının Fiziksel ve Biyokimyasal Özellikleri**

Gözyaşı sıvısının hacmi 5-10 mikrolitredir. Bunun % 95'inden fazlası gözyaşı bezi tarafından üretilir. Schirmer 1903 yılında ilk kez insanlarda gözyaşı salgılama hızını 0.6-0.8 mikrolitre olarak saptamıştır (12).

Mishima ve arkadaşları, az miktarda konsantrasyonu bilinen floreseni alt fornikse koyup gözyaşı ile karışmasını sağlayarak floresenin gözyaşı ile seyrelme miktarını florofotometre ile ölçmüşler ve bu metotla gözyaşı hacmini  $7.0 \pm 2.0$  mikrolitre olarak bulmuşlardır. Saptadıkları gözyaşı salgılanma hızı 1.2 mikrolitre/dakika ve gözyaşının yenilenme miktarı % 16/dakika olarak tespit etmişlerdir (13).

1966'da Jones, bazal ve refleks sekresyon sözcüklerinin ayrımını ilk olarak tanımlamıştır. Jones'a göre bazal sekresyonu, yardımcı gözyaşı bezleri olan Krause ve Wolfring bezleri yaparken bunların bilinen bir inervasyonu yoktur. Refleks sekresyonu esas gözyaşı bezi salgılamak üzere otonom inervasyon ile kontrol edilmektedir (13). Refleks sekresyonun uyarılması; konjonktiva, kornea, nazal mukoza ve göz kapaklarının uyarılması ile oluşur. Ayrıca esneme, kusma ve öksürük de aynı yolla göz yaşarmasına neden olur. Aşırı ışııkta ortaya çıkan epiforada refleksin gidiş yolu optik sinirdir (7). Refleks sekresyon, topikal kornea ve konjonktiva anestezisi ile azalır (8). Temel gözyaşı sekresyonunun uyarımı veya temel gözyaşı sekretuar bezlerinin spesifik inervasyonu bilinmemektedir (14).

## 2.4. Gözyaşı Sıvısının Yapısı

1791'de Fucrow ve Van Quelan gözyaşının ilk kimyasal analizini yapmışlardır. Frederichs, gözyaşının % 98-99'unun su olduğunu ve 1 gr/lt protein içerdiğini bildirmiştir. Ridley, 1928'de gözyaşında yüksek konsantrasyonda lizozim olduğunu göstermiştir (3,7,10).

Gözyaşının bileşiminde su ile birlikte proteinler, lipitler, enzimler, metabolitler, elektrolitler bulunur.

Su: Gözyaşının % 98-99' unu oluşturur (7).

Proteinler: 60'dan fazla protein çeşidi bulunmaktadır. Proteinler gözyaşının yaklaşık % 0.4-1.0'ını oluşturur. Miktarı yaşla artar, ortalama 1.0 gr/lt'dir. Gözyaşında ağırlıklı olarak üç protein bulunur. Albümin total proteinin % 60'ıdır, kalan kısım globulin ve lizozim arasında eşit olarak dağılır (3). Gözyaşının total protein miktarı toplama yöntemine bağlıdır. Gözyaşının standart şekilde toplanması çok önemlidir. Değişik toplama metotları gözyaşı kompozisyonunu değiştirebilmektedir. Küçük bir kapiller pipetle uyarı verilmeden toplanan gözyaşındaki total protein miktarı 20 gr/lt iken, uyarı verilerek toplanan miktar ise 3-7 gr/lt'dir. Schirmer kağıdı ile alınan gözyaşında önemli miktarda albumin, Ig G ve transferrin gibi serum proteinleri bulunurken, kapiller tüple alınan örneklerde bu proteinler oldukça düşük konsantrasyondadır. Her iki metotla alınan gözyaşı örneklerinde lizozim ve laktoferrin aynı miktarda saptanmıştır (3,10).

Mc Evin ve arkadaşları, gözyaşı proteinlerini filtre kağıdı elektroforezi kullanarak üç komponente ayırmışlardır. Birinci komponent pH'sı 7.8 olup katoda doğru göç eden lizozimdir. İkinci komponent ise anoda göç eden albumindir ve daha hızlı göç eder. İntermediate komponent ise birbirinden ayrılmayan protein komponenti olarak düşünülür (3).

Lioted ve arkadaşları, elektroforetik çalışmalara dayanarak gözyaşı proteinlerini iki ana gruba ayırmışlardır. Grup A proteinlerinin konsantrasyonları düşük olup serum proteinlerine benzerler ve tüm gözyaşı proteinlerinin % 15'ini oluştururlar. Grup A proteinler; Ig G, albumin, alfa-1 antitripsin, alfa-1 antikimotripsin, transferin ve beta-2 mikroglobulindir. Seruloplazmin, haptoglobulin, çinko, alfa-2 glikoprotein grup A'da yer alır ancak sporadik olarak bulunur. Grup B proteinleri ise lakrimal bezde sentez edilen laktoferrin, lizozim ve Ig A'dır (3).

Albumin: En önemli protein fraksiyonudur. Elektroforetik olarak bir prealbumindir ve serum prealbuminine benzer şekilde hareket eder. Ancak serum prealbumine karşı hazırlanan antiserumla reaksiyon vermez. Bu nedenle “anodal gözyaşı proteini” ve “gözyaşı özgün prealbumini” isimleri verilmiştir. Molekül ağırlığı 15.000-19.000 daltondur. Serum albumin, gözyaşının minor bir komponentidir. Gözyaşı albumini genetik polimorfizm göstermektedir (3,10).

Lizozim: 1922 yılında Fleming tarafından tanımlanan lizozim gözyaşı protein komponentinin % 20-40'ını oluşturur. Gözyaşı düzeyi 1-2 gr/lt' dir. Esas ve yardımcı lakrimal bezlerin asiner ve tübüler epitelyal hücrelerinden salgılanırlar. Molekül ağırlığı 13.000-15.000 daltondur. İnsanlarda lizozim konsantrasyonu, gözyaşında diğer vücut sıvılarına nazaran daha fazladır. İnsan serumunda lizozim konsantrasyonu 4.0-13.0 mikrogram/ml'dir ve gözyaşındaki lizozim miktarı bunun yaklaşık 120 katıdır. Lizozim bakteriyolitik etki gösteren bir proteindir. Hücre duvarındaki peptidoglikanların N- asetil glikozamin ve N- asetil muramik asit bağlarını beta 1-4 bağından ayırması ile etkisi oluşur. Özellikle gram pozitif bakterilere etkilidir (3,10,15-17). Lizozim konsantrasyonlarında skatrizan konjonktivit, korneal ülserler, duman iritasyonu, trahom ve herpes simpleks keratitinde azalma olduğu saptanmıştır (17). Sjögren sendromlu olgularda ve uzun süreli praktolol tedavisi görenlerde gözyaşı lizozim konsantrasyonlarında azalma saptanmıştır. (12,18,19).

İmmunglobulinler: Plazma hücrelerince üretilirler. Gözyaşı sıvısında Ig A, Ig G, Ig E bulunur. Ig A, serum konsantrasyonunun beş katı kadar olup gözyaşı ve tükürükte çok fazla miktarda bulunmaktadır (3).

İmmunglobulin A (Ig A ): Gözyaşı sıvısındaki esas immunoglobulindir. Diğer dış salgılarda olduğu gibi gözyaşında da antijenik bir fragmana bağlıdır. İnsan gözyaşı bezinde Ig A interstisiyel plazma hücreleri tarafından sentez edilmektedir. Sentez edilen Ig A daha sonra hücrelerarası mesafeye geçmekte, sekretuvar komponente bağlanmakta ve sekretuvar Ig A olarak salgılanmaktadır. Konjonktivada Ig A ve plazma hücreleri substansiya propriyada bulunmaktadır. Sekretuvar komponent sadece yardımcı gözyaşı bezlerinin asinus epitelinde bulunmuştur. Bu da, konjonktiva salgısındaki sekretuvar Ig A sentez yerinin buralar olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda gözyaşındaki Ig A miktarı 150-370 mikrogram/ml olarak saptanmıştır (19,20). Gözyaşı toplama metoduna bağlı olarak Ig A değerleri değişmektedir.

İmmunglobulin G (Ig G): Normal gözyaşında çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Ancak göz yüzeyinin travmatize olduğu veya gözyaşının dikkatsizce alındığı durumlarda kolaylıkla tespit edilebilir.

İmmunglobulin E (Ig E): Gözyaşındaki Ig E konsantrasyonu 26-144 mg/ml arasında değişmektedir. Dev papiller konjonktivitli olgularda Ig E seviyesi yüksek oranda bulunmaktadır.

Laktoferrin: Gözyaşı proteinleri ara fraksiyonunda beliren, özgün olmayan savunmada yer alan, demir bağlayıcı bir proteindir (21). 1966 yılında Masson tarafından identifiye edilmiştir (21,22). Gözyaşı bezinin asiner epitelyal hücrelerinden salgılanır (3,10,21,22). Kuvvetle metal bağladığından bakteriyostatik etki gösterir (21,22). Son çalışmalarda laktoferrinin ayrıca antienflamatuvar özelliğinin olabileceği gösterilmiştir (22). Transferrinden 300 kat fazla demir bağlama kapasitesine sahip olup 82.000 dalton molekül ağırlığındadır. Laktoferrin, klasik C3 konvertaz kompleman sisteminin oluşumunu inhibe eder ve biyolojik aktif C3a ve C5a kompleman fragmanlarının oluşumunu önleyerek antienflamatuvar rol oynar. Gözyaşı düzeyi 1.45 mg/ml olarak bulunmuştur (21,22).

Beta-lisin: Hücre membranını etkileyerek antibakteriyel etkisini göstermektedir (23).

Transferrin: Gözyaşında var olduğu bildirilmiştir.

Seruloplazmin: Bakır taşıyıcı bir proteindir ve gözyaşında varlığı bildirilmiştir (23).

Glikoproteinler: Gözyaşı film tabakasındaki mukusta bulunmaktadır. Bunlar, kornea yüzeyinin kayganlığının sağlanmasında, hidrofobik yüzeyin hidrofilik hale çevrilmesinde, gözyaşı film tabakasının yayılması ve stabilizasyonunda rol alır. Mukus, konjonktivadaki goblet hücrelerinden salgılanır. Bu mukoid salgı epitel yüzeyine yapışır. Glikoproteinler; heksosamin, heksos ve sialik asit içeren karbonhidrat-protein kompleksleridir. Uyarılmadan kapiller pipet vasıtası ile toplanan gözyaşı sıvısında, glikoproteinlerin bir göstergesi olarak kullanılan protein içerisindeki heksosamin miktarı % 0.5-1.7 arasında değişmekte olup, heksosamin konsantrasyonu ise 0.05-3 gr/lt olarak bulunmuştur. Bu geniş limit muhtemelen gözyaşındaki mukus miktarını yansıtmaktadır.

Lipitler: Gözyaşı film tabakasının en dış kısmında bulunurlar. Meibomius ve Zeiss bezlerinin salgılarının yapılan analizinde tüm lipid çeşitleri, hidrokarbonlar, mum esterleri, trigliseridler, digliseridler, monogliseridler, serbest yağ asitleri, serbest kolesterol ve

fosfolipitler çeşitli oranlarda bulunur (24). Bununla beraber kişiden kişiye değişen lipit farklılıkları görülmektedir.

**Kolesterol:** Kanda olduğu gibi gözyaşındaki miktarı da 200 mg/dl bulunmuştur. Ancak daha sonraki çalışmalarda normal gözyaşında kolesterol seviyesi farklı olarak 20 mg/dl düzeyinde bulunmuştur. Kolesterol gözyaşı bezi tarafından salgılanan bir komponent olarak düşünülmez. Tüm biyolojik sıvılardaki lipitler gibi kolesterol de esas olarak alfa ve beta lipoproteinlerle taşınır. Normal gözyaşında protein içeriği çok azdır ve lipoproteinler mevcut değildir (2).

**Enzimler:** Gözyaşında en fazla bulunan enzim laktat dehidrogenazdır ve kaynağı kornea epitelidir. Az miktarda glikolitik enzimler bulunur ve konjonktiva tarafından salgılanmaktadır. Serumun 2-10 katı kadar lizozomal asit hidrolaz enzimi bulunur. Lizozomal enzimlerin ana kaynağı esas gözyaşı bezidir. Ayrıca esas gözyaşı bezinden salgılanan amilaz, peroksidaz, kollajenaz gibi enzimler gözyaşında bulunmaktadır. Kollajenaz enzimi; gözyaşında kornea ülserasyonu, kimyasal yanık, travma ve kuru göz gibi durumlarda görülebilir (2).

**Metabolitler:** Gözyaşı glikoz, laktat, üre, katekolaminler, histamin ve prostaglandinler gibi metabolitler içermektedir.

**Elektrolitler:** Gözyaşında sodyum, potasyum, klor, bikarbonat, hidrojen gibi elektrolitler bulunmaktadır.

Gözyaşının ortalama glukoz konsantrasyonu 2.5 mg/dl ve ortalama üre düzeyi 0.04 mg/dl'dir. Gözyaşında bulunan glukoz ve üre seviyeleri değişimi glukoz ve ürenin kan konsantrasyonlarındaki değişimlerine paralellik göstermektedir. Potasyum, sodyum ve klor gibi belirli elektrolitler gözyaşında kandan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Gözyaşı elektrolit düzeyleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**TABLO 2.1.** İnsan gözyaşı elektrolitleri (mmol/l) (25).

	<b>Na</b>	<b>K</b>	<b>Ca</b>	<b>Mg</b>	<b>Cl</b>	<b>HCO</b>
<b>Gözyaşı</b>	134-170	26-42	0.5	0.3-0.6	120-135	26
<b>Serum</b>	140	4.5	2.5	0.9	100	30



Normal koşullar altında gözyaşının ortalama pH'ı 7.25'dir. Gözyaşı pH'ı uzun süre göz kapaklarının kapalı olması gibi nispeten anaerobik durumlarda azalır, göz kapakları açık olduğunda ise karbondioksit kaybı ile artar. Korneal yaralanmalarda gözyaşında pH'da artma gözlenir. Sabah uyanıldığında pH değeri en düşük seviyededir.

Normalde gözyaşının ozmotik basıncı 295-309 mosm/lt'dir. Bu % 0.9 ile % 0.95 sodyum klorid solüsyonuna eşittir. Göz, % 0.6 ile % 1.3 sodyum klorid solüsyonuna eşit ozmotik basıncı tolere edebilir fakat bu sınırların dışındaki değerleri tolere edemez. Kuru gözü olan kişilerde gözyaşı hipertontiktir (16). Gözyaşının ozmotik konsantrasyonu korneanın optimal bütünlüğü için çok önemlidir. Total ozmotik basınç çözünmüş kristaloidlere bağlıdır. Yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin ozmotik basınç üzerine katkıları oldukça azdır. Ozmotik basınç gözyaşı akımı ile yakından ilişkilidir.

Gilbard ve arkadaşları, kuru gözlü hastalarda gözyaşı ozmolaritesinde artma gözlemlemişlerdir. Bunun gözyaşı üretiminde azalma mı yoksa buharlaşma sonrası gözyaşının konsantre olmasına mı bağlı olduğu tam olarak açığa çıkmamıştır (16).

## **2.5. Gözyaşı Fizyolojisi**

5-10 mikrolitre hacminde olan gözyaşının % 95'den fazlası lakrimal bezden, geri kalan kısmı yardımcı gözyaşı bezlerinden üretilmektedir. Gözyaşı filmi kornea üzerinde 5-10 mikrometredir, konjonktiva yüzeyinde ise biraz daha kalın olduğu düşünülmektedir (3,10).

Fonksiyonları; gözyaşı film tabakasının önemli fonksiyonları vardır:

- 1- Kornea epitel yüzeyindeki düzensizlikleri ortadan kaldırarak düzgün bir kırıcı yüzey temin eder.
- 2- Kornea ve konjonktiva epitelinin kurummasını önleyip nemli kalmasını sağlar.
- 3- Kapak ve oküler yüzey arasındaki kayganlığı sağlar.
- 4- Kornea ve konjonktivanın beslenmesi için oksijen ve kimyasal maddeler temin eder.
- 5- Kornea yüzeyini zararlı maddelerden mekanik olarak temizler.

6- İçerdiği antibakteriyel madde ve antikorlar vasıtasıyla enfeksiyonlara karşı korunma sağlar.

7- Yaralanma olaylarında avasküler korneaya akyuvarların ulaşmasını sağlar.

8- Dökülmüş epitel hücrelerinin ve diğer artıkların atılmalarına yardımcı olur.

### **2.5.1. Refleks ve Temel Sekresyon**

Refleks gözyaşı sekresyonu esas gözyaşı bezinin salgısıdır. Doğumdan sonraki birinci ayda başlar ve konjonktiva, kornea, iris, nazal mukoza, ağız mukozası ve göz kapaklarının uyarılmasıyla oluşur. Esneme, öksürük, kusma, aşırı ışık ve psişik durumlarda da refleks sekresyon oluşur. Topikal kornea ve konjonktiva anestezi ile azalır (8,26).

Temel sekresyon yardımcı gözyaşı bezlerinin fonksiyonudur. Normalde kornea ve konjonktiva fonksiyonları için yeterlidir. Doğumla beraber salgılanmaya başlar (26).

Gözyaşının normal hacmi yaklaşık olarak bir gözde 8 mikrolitredir. Esas ve yardımcı gözyaşı bezlerinden ortalama salınım yaklaşık dakikada 1.2 mikrolitredir (9).

### **2.5.2. Prekorneal Gözyaşı Film Tabakası**

Klasik bilgilere göre gözyaşı film tabakası lipit, aköz ve müköz tabakalardan oluşan üç katlı yapıdadır. Her bir tabakanın ayrı bir fonksiyonu vardır. Ancak anatomisi ve fizyolojisi göz önüne alındığında müköz tabaka yapışık bulunduğu kornea ve konjonktiva epiteliyle iç içe girmiştir (13).

**2.5.2.1. Yüzeyel lipit tabaka:** Gözyaşının en dış tabakası olup hava ile temas halindedir. Yaklaşık kalınlığı 0.1 mikrometredir. Meibomius ve Moll-Zeiss bezleri tarafından salgılanır. Primer olarak meibomius bezi tarafından salgılanmakta ve ester, triaçilgliserol, serbest sterol ve yağ asitleri içermektedir. Karışım yaklaşık 35°C'de erimektedir ve böylece canlı gözde devamlı sıvı haldedir. Wolf, lipit tabakanın varlığını ilk olarak ortaya koymuş, Brauning ve

arkadaşları ise 1972 yılında direkt olarak yüzeyel bir lipit tabakasının varlığını göstermişlerdir (13).

Lipit tabaka, alttaki aköz tabakadan bağımsız hareket etmektedir. Lipit, altta ve üstte meibomius bezinin ağzında bulunmaktadır. Gözyaşının lateral kantustan punktuma akma işlemine karışmamaktadır. Artık ve soyulmuş hücrelerin gözyaşı akımı ile sürüklendiği görülebilir ancak bu lipit tabakanın altında cereyan eder. Göz kapakları kapatıldığında aköz tabaka üzerindeki lipit tabaka sıkışır, aköz tabaka ise kornea üzerinde kalır. Göz kapakları açıldığında ise lipit tabakası yağın su üzerinde yayıldığı gibi aköz tabaka üzerinde yeniden yayılır. Bu yayılma hızı aköz tabakanın hiçbir zaman açıkta kalmaması için kapağın açılma hızından daha hızlı meydana gelmektedir. Kapağın kapalı olduğu sırada lipit tabaka kalınlaşır, açıldığı sırada ise inceler. Bu fenomen, yarıklı lamba ile gözyaşı film tabakası yüzeyinde renk değişikliği şeklinde gözlenir. Muayenede kalınlığı değişen yağlı tabakadan geçen ışığın meydana getirdiği (interferans) şekilleri görülür (2).

Lipit tabakanın önemli fonksiyonları vardır: Gözyaşı filminin dışa buharlaşmasını engeller. Buharlaşma ile total gözyaşında %10-25'i arasında kayıp oluşur. Lipit tabakanın yokluğunda 10 ile 20 kere daha fazla buharlaşma artmaktadır. Buharlaşma engellendiği zaman gözyaşının ozmotik basıncı % 0.09 sodyum klorid solüsyonuna eşit olur. Gözyaşı akışı artarsa buharlaşma etkileri azalır. Gözler kapalı olduğu zaman gözyaşının buharlaşması olmadığından, gözyaşı ile kornea ozmotik dengede bulunur. Gözler açıldığı zaman ise; kornea ile aközden gözyaşına ozmotik değişimin meydana gelmesi ve gözyaşının tonusunun artması ile buharlaşma oluşur. Akımın bu yönü buharlaşmanın gözyaşı filminin hipertonisitesini koruyuncaya kadar devam edecektir. Derinin daha polar lipitleriyle gözyaşının kontaminasyonunu önler. Yüzey gerilimini azaltır. Böylece gözyaşı su çeker ve aköz tabaka kalınlaşır. Buna Marangoni etkisi denir (27). Böylece gözyaşının vertikal stabilitesini sağlar ve gözyaşının alt kapak sınırına akımını engeller (8). Lipit tabakası göz kapakları ve eksternal yüzeyi yağlamaktadır.

**2.5.2.2. Orta aköz tabaka:** Aköz tabakanın, % 95'i esas gözyaşı bezinden ve % 5'i yardımcı gözyaşı bezlerinden salgılanır ve kalınlığı 7-8 mikrometredir. Toplam gözyaşı kalınlığının % 98'ini oluşturur. Protein, metabolit ve elektrolit içerir. Gözyaşı film tabakasının esas kısmıdır. Antibakteriyel metabolitler de içeren aköz tabaka, kornea metabolizmasını ve oksijenasyonunu sağlamaktadır (3,10).

Thoft ve arkadaşları, korneanın gözyaşı film tabakasındaki glukozdan beslenmediğini göstermişlerdir (28). Gözyaşı film tabakasındaki mevcut glukoz konsantrasyonu kornea epitelinin ihtiyacını karşılaması çok zordur. Kornea, glukozunu aközden temin etmektedir. Gassett ve arkadaşları, hiperglisemi ile gözyaşındaki yüksek glukoz konsantrasyonları arasında bağlantı saptamışlardır (29).

Lizozim; insan serumu, idrar, tükürük, gözyaşı, burun salgısı, vajinal salgı, seminal sıvı ve sütte bulunmaktadır. Gözyaşındaki lizozim konsantrasyonu serumdakinden yüksek olduğundan esas gözyaşı bezinin bu enzimi sentez kabiliyeti olduğu varsayılmıştır. Gillette ve arkadaşları, immünohistokimyasal lokalizasyon kullanarak esas ve yardımcı gözyaşı bezlerinin asinus ve duktus epitel hücrelerinde lizozimi göstermişlerdir (30). Bu bezlerin interstisyel dokusu boya almamaktadır. Bu bulgular, lizozimin gözyaşı bezi epitel hücrelerince üretildiği veya en azından konsantre edildiği hipotezini desteklemektedir. Lizozim, bakteriyel hücre duvarını eritirken beta-lizin primer olarak hücre membranını etkiler. Düşük gözyaşı lizozim düzeyleri Sjögren sendromunda diğer klasik göz bulgularından önce görülür. Diagnostik test olarak faydalıdır. Sistemik kortikosteroidler, glukoz, üre ve insülin, lizozim düzeyini azaltır. Yaş ile de lizozim düzeylerinde azalma olur. Sistemik epinefrin ve histamin alınımından sonra da lizozim seviyeleri artar. Kuru gözlü hastalarda da gözyaşı lizozim seviyesinde azalma gösterilmiştir (30).

Oksijen, muhtemelen korneanın gözyaşı film tabakasından aldığı tek metabolittir. Aköz tabaka, ayrıca oksijen-karbondioksit alışverişini ve kornea yüzeyel katlarının tüm metabolizmasını sağlar. Kornea endotelindeki gerekli oksijeni aköz hümörden, kornea epiteli oksijenini ise limbustaki kapillerler ve prekorneal gözyaşı filminden alır. Kornea metabolizması için gereken glukozun büyük çoğunluğu aköz hümörden salgılanırken minimal oranda da limbal damarlar ve gözyaşı filminden sağlanmaktadır (14).

Optik bütünlük ve gözün normal fonksiyonu için prekorneal yüzeyinin gözyaşı sıvısı ile homojen olarak devamlı şekilde ıslanması gerekmektedir. Bu, gözyaşı filminin üç tabakası ile sağlanır. Kuru gözde korneada gözyaşı filminin düz kırıcı yüzeyi kaybolur ve görme keskinliğinde azalma görülür. Kuru gözlü hastalarda perimetride psödoskotomlar gözlenmiştir (31). Aköz tabaka ayrıca konjonktiva ve korneadan yabancı cisimleri ve hücre artıklarını uzaklaştırmaktadır (8).

Gözyaşının aköz fazındaki azalmaya karşı olarak mukus sekresyonu çoğalır ve gözyaşı vizkozitesinde artma olur. Gözyaşında mukus ince filamanlar halinde görülür. Gözyaşına

granüler bir görünüm veren lipit partiküller ve ölü hücreler bu filamanlar üzerinde oturarak mukus birikintilerini oluşturur. Hastaların temizlik kaygısı ile yaptıkları mini travmalar mukus oluşumunu artırır, buna mukus fishing sendromu adı verilir.

**2.5.2.3. İç müköz tabaka:** Müköz tabaka oldukça incedir. Bu tabaka, 0.02-0.05 mikrometre kalınlığında olup korneal epitel yüzey üzerine yayılmıştır (3,10). Konjonktivada goblet hücrelerinden, Henle ve Manz bezlerinden salgılanır. Gözyaşı film tabakasının en derindeki kısmıdır. İç müköz tabakasının en önemli fonksiyonu korneal epiteli hidrofobik özellikten hidrofilik özelliğe çevirmektir. Glikoprotein yapısında olan müsün epitelyal hücrelerin hücre membranları üzerine adsorbe olur ve mikrovilluslarla alınır. Bu yol hidrofobik yüzeyi hidrofilik yüzeye çevirir. Bu, korneal epitelin yeterince ıslanmasını sağlar. Müsün yokluğunda korneal epitel hücreleri hidrofobik olurlar ve gözyaşı ile yıkanamazlar. Konjonktivanın yıkıcı hastalıkları (skatrisyel pemfigoid) sıklıkla müsün sekretörlerine zarar verir ve müsün yetersizliğinden dolayı kuru göze sebep olur. Diğer yanda kronik enflamatuvar hastalıklar goblet hücrelerinde artış ile ilişkili olabilir (8).

Müköz tabakanın gözde önemli bir fonksiyonu daha vardır. Bu da gözyaşı film tabakasının stabilitesinin korunmasıdır. Gözün kırılması ile beraber üst kapak korneayı siler ve taze, temiz bir müköz tabakası ile yeniden örter. Müköz tabaka lipit tabakadan gözyaşının aköz tabakası vasıtası ile ayrılmıştır. Ancak göz kırıldıktan sonra lipit aköz tabakada difüzyona uğrar ve müköz tabakaya erişir. Bu lipit kontaminasyonu müköz tabaka hidrofobik olana kadar devam eder. Gözyaşı film tabakası parçalanır ve kornea yüzeyinde kuru bir saha ortaya çıkar. Lipiti maskeleyen ve bir sonraki göz kırpmaya kadar gözyaşı film tabakasının stabilitesini sağlamak için yeterince müsün bulunması gereklidir (32). Genelde normal bir gözde olan budur; kuru bir saha ortaya çıkmadan önce göz kırpmaya meydana gelmektedir.

### **2.5.3. Gözyaşı Bezinde Yaşla İlgili Değişiklikler**

1984'te Damato ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada 99 insan gözyaşı bezinin histolojisini incelemişlerdir (33). Salgılayıcı asinuslardaki atrofi ile asendan periduktal fibrozise bağlı sekonder sekretuar duktus obstrüksiyonu ve kan damarlarının lenfositik ve polimorfonükleer enflamasyonu ile tıkanıklığı arasında ilişki kurmuşlardır. Gelecek on yıllarda fibrozis daha fazla olma eğilimi göstermektedir. Duktus patolojisinin yaşlı bezlerde

ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. İncelenen bezlerin üçte ikisinde lenfosit infiltrasyonu saptanmıştır. Yaptıkları çalışma sonucu diğer kronik enflamatuvar hadiselerde olduğu gibi lenfosit infiltrasyonunun fibrozis ile ilgili olduğu tespit edilmiştir. Yazarların vardığı sonuç; tekrarlayan subklinik dakriyoadenit epizotlarının yaşam boyunca ortaya çıktığı, sekretuvar duktuslarda tıkanma ve bunun esas ve yardımcı gözyaşı bezlerinin fonksiyonel rezervlerinde azalma ile senil keratokonjunktivitis sikkaya neden olduğu şeklindedir.

#### **2.5.4. Gözyaşı Parçalanma Fenomeni**

Normalde gözyaşı film tabakası korneayı düzgün bir şekilde örtmektedir. Bu film tabakası her göz kırpma ile yenilenmektedir. Eğer göz kapakları açık olarak tutulur ve göz kırpma önlenirse gözyaşı film tabakasında birçok dağılmış delik meydana gelir. Her deliğin kuru görünen bir tabanı vardır. Başlangıçta oluşan bu delikler büyüyerek birleşir ve daha büyük delikler ortaya çıkar. İlk küçük deliğin ortaya çıkması için gereken süre erişkinde otuz saniyedir. On saniye altında kırılma zamanı patolojik olarak kabul edilir. Bu, yetersiz gözyaşı salgılanmasına veya yetersiz müesine bağlı olabilir.

Parçalanma fenomeni, prekorneal film tabakasında suyun buharlaşması ile incelmeye ve yüzey gerilimindeki değişikliğe bağlıdır. Göz kırpmanın hemen ardından gözyaşı film tabakası en kalındır (8.7 mikrometre). 2-3 saniye sonra incelmeye başlar, göz kırpma engellenirse 30 saniye sonra gözyaşı film tabakası yarı kalınlığına iner (12). Göz kırpmanın hemen ardından lipit, aköz tabakasına difüze olur ve müköz tabakasına erişir. Bu lipit geçişi müköz hidrofobik olana kadar devam eder. Gözyaşı film tabakası parçalanır ve kırılma meydana gelir.

Gözyaşı parçalanması ilk olarak korneada oluşur. Bu bölge kapak kenarlarındaki gözyaşı şeridinde en uzakta ve en ince olan sahadır. Parçalanma nadir olarak kornea dışı bir sahada görülür. Bunun nedeni gözyaşı film tabakasının kalınlığı veya kornea ve konjunktivanın yüzeyel hücrelerinin mikropikalları arasındaki küçük farklılıklar olabilir ve sıklıkla göz kırpmayı takiben yer değiştirir. % 40-65 arasında değişen nem oranının parçalanma zamanı üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (34). Aynı şekilde 18-24°C arasındaki ısı farklarının çok az etkileri vardır. Kapak aralığı ile kırılma zamanı arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Normal erişkinlerde iki göz kırpma arasındaki süre 5-10 saniye olarak bilinir. Bununla beraber, GKZ daha uzundur. Bu nedenle normal gözlerde kırılma zamanı göz

kırpma sıklığını etkilemediği düşünülmektedir. Eğer yeterli gözyaşı hacmi ve müsin yoksa gözyaşı iki göz kırpma arasındaki sürede parçalanır ve kuru göz ortaya çıkar (34). Korneadaki böyle kuru alanlar yerel iritasyon hissine yol açar ve göz kırpma mekanizmasının tetiği çekilmiş olur. Aköz ve müsin eksikliğinin bulunduğu birçok hastalıkta yabancı cisim hissi ve sık göz kırpma olağan şikayetlerdir. Ciddi olgularda bu kadar kısa parçalanma zamanı epitel hasarına ve kornea ülserine yol açabilir. Gözyaşı film tabakasında suyun buharlaşarak kaybolmasını önleyen ve parçalanma zamanını uzatan önemli bir faktör de lipit tabakadır.

### 2.5.5. Yüzey Gerilimi

Gözyaşı film tabakasının kornea ve konjonktiva üzerinde düzgün bir örtü meydana getirme kabiliyeti film tabakası ile epitel yüzeyi arasındaki adezyon enerjisi ile gerçekleşir. İnsan kornea epitel yüzey gerilimi  $28 \text{ dyn/cm}^2$ 'dir ve doku kültür ortamında yetiştirilen kornea epitel hücreleri ile aynıdır. Bu doku kültüründe yetiştirilmiş hücrelerin tarsal bez salgıları ile ilişkileri yoktur ve bu da göstermektedir ki; lipitlerin kornea epitel yüzeyindeki yüzey gerilimine etkileri çok az olmaktadır.

Müsin, yüzey aktif bir bileşiktir ve suda çözünür. Tarsal bezlerin salgılarının gözyaşı filminin epitel yüzeyini ıslatma kabiliyetine etkileri çok azdır. Müsin tamamen uzaklaştığında kornea yüzeyinde  $30 \text{ dyn/cm}^2$ 'nin altında yüzey gerilime sahip çözeltiler serbest olarak yayılırlar. Bu değerlerin üzerindeki ise yayılmazlar. Konjonktiva üzerine müsin ilavesi ile epitel yüzey gerilim değerlerinde hemen değişiklik ortaya çıkar ve yüzey gerilimi  $40\text{-}50 \text{ dyn/cm}^2$  olan normal gözyaşı film tabakası kolaylıkla yayılır (32). Gözyaşı film tabakasının tam ve düzgün bir yüzey oluşturması için konjonktiva müsininin aköz tabakada çözülmüş proteinlerin ve çözünür olmayan lipit tabakanın pozitif içe dönük yüzey basıncı gerektirir. Gözyaşı film tabakasındaki glikoproteinler kornea ve konjonktiva epitel yüzeyine adsorbe olarak düşük enerjili kornea yüzeyini yüksek enerjili yüzeye çevirme kabiliyeti sayesinde suya afinite artar, gözyaşı film tabakasının yüzey gerilimi azalır ve GKZ buna bağlı olarak uzar (34).

### 2.5.6. Gözyaşı Drenajı

Gözyaşı; kanaliküler sisteme drenaj, buharlaşma, epitelden içeriye sodyum pompası ile konjonktivaya absorpsiyonu yoluyla ortamdan uzaklaştırılmaktadır (35).

Drenajın % 75'i kanaliküler sistem yoluyla olur. Gözyaşı, salgılandıktan sonra korneal ve konjonktival yüzeyi nemlendirerek iç kantusa ulaşır. Orbikularis okuli kasının liflerinin balıksırtı benzeri dizilişi, göz kapaklarının aynı anda tüm uzunlukları boyunca kapanması yerine gözün dıştan içe doğru ilerleyici olarak kapanması, bir araba sileceği hareketi gibi gözyaşı sıvısının iç kantusa hareketini sağlamaktadır. Gözyaşı punktumlara ulaştığında göz kapağı kırpma döneminin açılış fazında kapiller etkiyle sıvısını kanalikül içine iter. Bu olayda kapağın nazal parçasına doğru basınç uygulanmaktadır (fermuar hareketi). Tam göz kapağı kapanması döneminde gözyaşı sistemi içindeki sıvı hacmi en aza inmiştir. Bu yöntemle dakikada 14-18 ml gözyaşı boşaltılır. Göz açıldığında kese ve kanallar normal durumuna döner. Elastisite sonucu gözyaşı kesesi büzülerek gözyaşını nazolakrimal kanala pompalar. Göz kırpmadan birkaç saniye sonra işlem tekrar başlar. Gözyaşı yolları bu sistemle dakikada 100 mm<sup>3</sup> gözyaşını boşaltabilir (9).

Gözyaşının % 25'i buharlaşma ile elimine edilir (0.85 mikrolitre/dakika).

Korneal yüzeyde gözyaşının yayılması şu faktörlere bağlıdır:

- 1- Normal göz kırpma refleksi: Göz kırpma aralıklarında gözyaşı filmi kırılır ve kuru noktalar oluşur. Bu durumda korneal sinirlerin uyarılmasına neden olur. İkinci bir göz kırpma ile preoküler gözyaşı filmi yeniden yayılır. Müsin alt kapaktan korneal epitelyuma getirilir. Fasiyal paralizi ve lagoftalmili (göz kapama yetersizliği) hastalarda korneal kuruluk gelişir.
- 2- Göz kapakları ve eksternal oküler yüzey arasındaki uyum ile prekorneal gözyaşı kornea yüzeyine pürüzsüz yayılır.
- 3-Müsinin yüzey hücreleri üzerine adsorpsiyonu için normal epitel gereklidir. Korneal skarlar, keratinizasyon ve epitelyopatiler korneal ıslanmayı engeller.



## 2.6. Kuru Göz

Son düzenlemeler sonucunda; gözyaşı tabakalarının interpalpebral göz yüzeyinde harabiyete neden olan, rahatsızlık ile ilgili semptomlara yol açan gözyaşı eksikliği veya aşırı gözyaşı buharlaşması kuru göz veya keratokonjonktivitis sikka olarak tanımlanmaktadır. Bu tanıma uygun olarak 2003 yılında Baltimore Wilmer Göz Enstitüsünde toplanan Delphi paneli hastalığa kuru göz yerine disfonksiyonel gözyaşı sendromu adını vermiştir (1).

Kuru göz sendromlarının beş grupta toplanmasını ilk öneren 1977 yılında Holly ve Lemp olmuştur. Buna göre:

- 1-Aköz gözyaşı eksikliği
- 2- Müsin eksikliği
- 3- Lipit tabakaya ait değişiklikler
- 4- Kapak yüzeyine ait değişiklikler
- 5- Epitelyopatiler

Bu sınıflamanın ardından, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Göz Enstitüsünün çalışmaları sonucunda kuru göz iki ana grupta sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma kuru göz hastalığını gözyaşı eksikliğine bağlı ve evaporatif (buharlaşmaya bağlı) olmak üzere iki ana gruba ayırmaktadır. Bu sınıflama aşağıda Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

ABD’de kuru göz sendromunun 4 milyondan fazla insanı etkilediği düşünülmektedir. Avustralya’da ise 40 yaş ve üzerindeki olgularda kuru gözün kadınlarda daha sık görüldüğü dikkati çekmiştir. Kadınlarda erkeklere göre daha erken prevalans artışı görülmekte ve ani artış kendisini 45 yaş dolaylarından itibaren yani kabaca menopoz dönemiyle birlikte göstermektedir. Değişik toplum ve ülkelerde değişik sıklık değerleri verilmekle birlikte 40 yaşın üzerinde % 6 dolaylarında bildirilen prevalans, 65 yaşından sonra % 10 ve üzerinde verilmektedir. Kuru gözün görülmesi açısından yüksek risk taşıyan popülasyonlar belirlenmiş ve Tablo 2.3’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Kuru Göz Sendromunun Sınıflandırılması

Kuru Göz Tipi	Ana Nedenler
- Gözyaşı Eksikliği	1. Sjögren Sendromu
	Primer Sekonder RA, SLE vb.
- Evaporatif Kuru Göz	2. Non-Sjögren gözyaşı hastalığı
	Yaşlanma Menapoz Medikamentoza Skatrisyel Hastalık Nörotrofik keratit
	Meibomius bezi hastalığı Kapaklara ait dağıtma/kırpma anomalileri Kontak lenslere bağlı Kronik alerji/toksisite Skatrisyel oküler yüzey hastalığı

### 2.6.1. Kuru Göz Sendromunda Patogenez

Kuru göz sendromunun patogenezi oldukça karışıktır. Kuru göz sendromunda altta yatan lokal veya sistemik sorun ne olursa olsun bütün göz hastalarında bazı ortak (global) özellikler bulunmaktadır.

Bunlar;

- 1- Karakteristik semptomlar kümesi
- 2- Oküler yüzey harabiyeti
- 3- Gözyaşı tabakası kararlılığında azalma
- 4- Gözyaşı hiperozmolaritesi

**Tablo 2.3.** Kuru Göz Sendromunda yüksek riskli popülasyonlar

---

İltihabi hastalıklar (damarsal, alerji, astma)

Otoimmün hastalıklar (Lupus, romatoid artrit, kolit)

Peri/post menapozal kadınlar ve hormon replasman tedavisi alanlar

Diyabetes mellitus

Sjögren sendromu

Kornea nakli

Geçirilmiş keratit veya kornea skatrisleri

Ekstrakapsüler/intrakapsüler geniş insizyonlu katarakt cerrahisi

LASİK

Sistemik ilaçlar (diüretikler, antihistaminler, antihipertansifler,  
ilaçları, psikotrop ilaçlar, kolesterol düşürücüler)

Parkinson

Kontak lens kullanımı

Çevresel faktörler (alerjenler, sigara dumanı, rüzgar, kuru hava, hava yolculuğu,  
kimyasallar, bazı kokular, bilgisayar kullanımı)

---

Kuru göz sendromunda global özelliklerin gelişmesini gözyaşı fonksiyonel ünitesinin işlevsel bozukluğu ile açıklamak mümkündür. Göz yüzeyinde ve lakrimal bezde normal bir immün denge bulunmaktadır. Diğer sistemlerdeki epitel hücrelerine benzer biçimde konjonktiva epitel hücreleri de ortama öz antijenlerini veya hücre proteinlerini salmaktadır.

Antijen-takdim edici hücreler tarafından işlenen bu proteinler yerel efektör T-lenfositlere ulaşmaktadır. Ancak çevrede bulunan düzenleyici T-lenfositler iltihabi olayların gelişmesine engel olmakta ve bağışıklık dengesini devam ettirmektedir. Bu bakımdan androjenlerin kritik bir rolü vardır. Androjenler TGF- $\beta$  yapımını artırarak ve gözyaşı bezi epitel hücrelerinde prolaktin yapımını azaltarak düzenleyici T-hücreleri desteklemektedirler. Bu kontrol sistemi ile düzenleyici T-lenfositler efektör T-lenfositlerin etkilerini dengelemekte, böylece gözyaşı bezi normal bir işlev yaparken göz yüzeyi sükunet halinde tutulmaktadır.

Yaşlanma ve androjen düzeylerinin azalmasıyla birlikte göz yüzeyindeki bağışıklık dengesi bozulmaktadır. Gözyaşı salgı ünitesine trofik destek sağlayan androjenlerin de azalmasıyla (örneğin; menopozda) gözyaşı bezinde iltihaba karşı koruyucu ortam değişime uğramaktadır. Bu ise, gözyaşı bezinin immünojenik iltihaba daha duyarlı hale gelmesi anlamını taşımaktadır. Fonksiyonel ünite de bu durumdan büyük ölçüde etkilenir ve gözyaşı bezine olan geri bildirim değişerek hastalık şiddetlenmektedir (1).

## **2.6.2.Kuru göz nedenleri**

2.6.2.1. Aköz gözyaşı eksikliği: Aköz tabaka, kornea önü film tabakasının iskeletini teşkil eder. Aköz gözyaşı büyük oranda esas gözyaşı bezinden daha az oranda Wolfring ve Krause'nin yardımcı gözyaşı bezlerinden salgılanır. Aköz eksikliği, kuru göz sendromları içinde en sık olanıdır ve Sjögren sendromu bunların içinde en önemli olanıdır (13). Çeşitli nedenlere bağlı olan aköz komponent eksikliği nedenleri tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Asetazolamid ve timolol maleatın aköz komponent üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (36).

2.6.2.2. Müsin Eksikliği: Müsin eksikliği, aköz eksikliğinden daha yoğun bir hastalık grubunu oluşturur. Müsin, primer olarak konjonktivadaki goblet hücrelerinden salgılanır. Müsinin küçük bir kısmının esas gözyaşı bezinden salgılandığına dair kanıtlar da mevcuttur. Bu göz önüne alındığında konjonktiva hasarına yol açan hastalıklar müsin eksikliği ile sonuçlanır. Müsin eksikliği nedenleri tablo 2.5'de gösterilmiştir.

---

**Tablo 2.4.** Aköz komponent eksikliğinin nedenleri (13)

---

Konjenital	Riley-Day Sendromu	
	Anhidrotik ektodermal displazi	
	Cri du chat sendromu	
	Adie sendromu	
	Multipl endokrin neoplazi	
Akkiz	Gözyaşı bezi travması	Cerrahi çıkarılma
		Yaralanma
		Radyasyon
	Gözyaşı bezinin enflamasyonu	Sjögren sendromu
		Kabakulak
		Primer Amiloidoz
		Trahom
	İnfiltrasyonlar	Lösemi/Lenfoma
	İlaçlar	Antihistaminikler
		Genel anestezipler
		Tiabendazol
		Antimuskarinikler
	Nöroparalitik hiposekresyon	Beyin sapı lezyonları
		Sfenopalatin gangliyon lezyonları

---

---

**Tablo 2.5.** Müsin eksikliği nedenleri (13)

---

Goblet hücre disfonksiyonu

A vitamini eksikliği

Goblet hücrelerinin tahribi

Alkali yanıkları

Skatrisyel pemfigoid

Trahom

İlaçlara bağlı

Praktolol

Ekotiofat iyodid

---

Kinoshita ve arkadaşları, normal ve skatrisyel pemfigoidli olan olgularda gözyaşı müsin seviyelerini değerlendirmişlerdir (37). Sonuç olarak, skatrisyel pemfigoidde müsin seviyelerinde anlamlı derecede azalma saptanmış olmakla beraber müsin benzeri glikoproteinler gözyaşında hala önemli derecelerde mevcuttur. Pemfigoidli hastalarda goblet hücre sayısı çok azalmıştır. Ancak bu azalma müsin benzeri glikoproteinlerdeki orta derecedeki azalma ile paralellik göstermemektedir (13).

2.6.2.3. Lipit tabakası değişiklikleri: Blefaritin çeşitli tiplerinde, meibomius bezi salgısının bileşiminde değişiklikler gözlenmiştir. Meibomius bezini istila eden bakteriler lipaz salgırlar. Lipazlar, normal lipitleri hidrolize uğrattırlar ve çeşitli tipte yağ asitleri oluştururlar. Bu serbest yağ asitlerinin kornea epiteline direkt olarak mı toksik olduğu yoksa sadece kuru sahaların oluşumuyla mı hasara uğrattıkları kesin olarak bilinmemektedir. Her iki mekanizma da blefaritte görülen yüzeyel noktasal boyanmanın oluşumunda rol oynayabilir (13).

2.6.2.4. Kapak yüzey patolojileri: Kapakların en önemli fonksiyonlarından biri göz kırpması sırasında oküler yüzeyin gözyaşı ile örtülmesini sağlamaktır. Kapakların bütünlüğünü veya oküler yüzeyle olan ilişkisini bozan her türlü patoloji kuru sahaların oluşması ile sonuçlanabilir. Kapak yüzey patoloji nedenleri tablo 2.6'da gösterilmiştir.

2.6.2.5. Epitelyopatiler: Sağlam bir gözyaşı film tabakası için düzgün kesintisiz bir epitel yüzeyi gereklidir. Yüzeydeki herhangi bir düzensizlik gözyaşı film tabakasında da bir düzensizliğe neden olur. Böylece düzensiz veya kabarık bir saha gözyaşı film tabakasının hep aynı yerden parçalanmasına yol açar (13).

**Tablo 2.6.** Kapak yüzey patoloji nedenleri (13)

---

Kapak problemleri

Exposure keratit

Entropiyon

Ektropiyon

Semblefaron

Büyük kapak çentikleri

Lagoftalmi

Keratinize olmuş kapak kenarı

Yüzey düzensizlikleri

Limbus lezyonlarında dellen oluşumu

Sert kontak lens kullananlarda saat 3 ve 9 hizasında boya alma

Topikal anesteziğe bağlı epitelyopati

---

### 2.6.3. Kuru Gözde Semptomlar

Yabancı cisim hissi, kuruluk, kaşıntı, kızarıklık, yanma, batma, iritasyon, yoğun sekresyon, geçici görme azlığı, fotofobi, göz kapağında ağırlık hissi, yorgunluk ve ağrı kuru göz sendromunda en sık karşılaşılan semptomlardır. Özellikle sabah kalktığında kapaklarda birbirine yapışma vardır. Belirgin bir keratit varlığında hasta devamlı görme bulanıklığından, ağrı ve fotofobiden şikayetçidir. Ağrı, en fazla göz kırpması sırasında ve göz kapakları kapalı iken gözler hareket ettirildiğinde ortaya çıkar. Hastalar psikolojik stresler sırasında gözyaşları olmadığından yakınır. Sıklıkla baş ağrısı, gözlerde ağırlık ve yorgunluk hissi gibi özgün olmayan semptomlar vardır.

### 2.6.4. Kuru Gözde Fizik Muayene Bulguları

Fizik bulgular sırasıyla şunlardır:

1- Filamanlar

2- Menisküs yüksekliğinde azalma

3- Gözyaşı menisküsünde yüzen parçacıklar

4- Mukus iplikçikleri

5- Papiller konjonktivit

Filamanların oluşumu birçok etkene bağlı olmakla beraber; en sık göz kuruluğu ile bağlantılıdır. Filamanlar, kornea yüzeyinde asılı duran küçük kuyrukçuklardır ve genellikle 2 mm'den kısadırlar. Filamanın kesitinde PAS (+) merkezi çekirdek etrafında (müsin) epitel mevcuttur. Filaman oluşumunun patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber; korneanın sağlıklı bir epitel yüzeyi ile bağdaşmayacak derecede kuruması ile bazı yüzey hücrelerinin kuruduğu ve döküldüğü tespit edilmiştir. Bu, kornea yüzeyinde küçük bir çukura neden olur ve mukusla örtülü normal yüzey ile karşılaştırılırsa daha hidrofobiktir. Lipit ile kontamine olmuş mukus, bu çukurlara hidrofobik bağları ile yapışır. Kısa bir süre içerisinde yüzey epiteli mukus çekirdeği örter ve gerçek filaman oluşur. Filamanlar epitel hücrelerine tutunmuş



olduklarından bunların çekilmesi çok ağrılıdır. Fakat bu olay göz kırpma sırasında meydana gelir ve hastanın ağrı duymasına neden olur (13).

Normal insan gözyaşı menisküsünün yüksekliği yaklaşık 0.2-0.3 mm'dir.

**Tablo 2.7.** Korneada filaman oluşturan nedenler (13)

---

Yerel	Sistemik
Keratokonjunktivitis sikka	Diyabetes Mellitus
Superior limbik keratokonjunktivit	Psöriasis
Aerosol keratiti	Ektodermal displazi
Beta radyasyon	Atopik dermatit
Herpes simpleks virüs enfeksiyonu	Osler-Weber-Rendu hastalığı
Tekrarlayıcı erozyonlar	
Thygeson'un yüzeysel noktasal keratiti	
Katarakt cerrahisi	
Nörotrofik ve nöroparalitik keratit	
Göz kapaklarının uzun süre kapanması	
Üst kapak altında kalmış yabancı cisimler	

---

Kuru gözlü hastalarda, gözyaşı menisküsünde sıklıkla parçacıklar görülmektedir. Bu küçük parçacıklar alt ve üst kapak gözyaşı menisküsü boyunca taşınırlar. Bu parçacıklar muhtemelen iki kökenlidir. Bir kısmı kornea yüzeyinden dökülen ölü epitel hücreleri, bir kısmı ise lipit ile kontamine olmuş müsinine ait küçük fibrillerdir. Genellikle kuru gözlerde her zaman bulunmalarına rağmen patognomonik değildirler; çünkü bu küçük parçacıklar konjunktiva enfeksiyonları ve blefaritle de görülebilirler. Mukus iplikçikleri, lipit ile kontamine olmuş mukusun kendi üzerine katlanmasıyla ve kapakların kırpma hareketi ile fornikse sürüklenmesi sonucu oluşur. Aköz eksikliği durumunda sık olmasına rağmen müsin

eksikliğinde de görülebilirler. Eğer müsin ve fazla lipit birbirine karışırsa mukus iplikçikleri meydana gelir. Korneanın iritasyonu ile oluşan, spesifik bir reaksiyon olmayan ve tanı değeri bulunmayan papiller konjonktivit de görülebilir (12).

### **2.6.5. Kuru Göz Klinik Tanısında Kullanılan Testler**

**2.6.5.1. Kuru göz anketleri:** Kuru göz tanısına yardımcı olmak üzere çeşitli anketler geliştirilmiştir. Bu anketlerde hastalara kuru göz semptomları ve şiddeti sorulmaktadır. Anketlerin uygulanacağı topluma göre geçerlilik açısından değerlendirilmesi (validasyon) çok önemlidir. Bu kapsamda kullanılan anketlerin arasında McMonnies Kuru Göz Semptom Taraması ve Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDİ) sayılabilir. Nispeten yeni bir anket olan OSDİ kuru göz ile ilgili tahriş semptomlarını ve bunların görme işlevi üzerindeki etkilerini hızlı bir biçimde sorgulamaktadır ve ülkemiz için valide edilmiştir. OSDİ'nin önemli bir üstünlüğü aköz gözyaşı eksikliğini saptama açısından taraf tutma sorunundan uzak oluşudur (1).

**2.6.5.2. Gözyaşı Menisküsü:** Normalde hafif konvekstir ve devamlılık gösterir. Yaklaşık 1 mm yüksekliğinde olup, debris içermez. Gözyaşı eksikliğinde gözyaşı menisküsü devamlılığı bozulur, yüksekliği azalır ve debris gözlenir.

**2.6.5.3. Schirmer Testi:** 1903'te Schirmer tarafından geliştirilmiştir (2). Bu test, gözyaşı akımı ve aköz gözyaşı üretimini ölçmek için kullanılmaktadır. Kuru göz sendromunu tespit etmek için uygulanan öncelikli testtir. 5x35 mm'lik Watman'ın 41 nolu filtre kağıdı alt kapak forniksünün 1/3 dış kenarına katlanarak yerleştirilir, 5 dakika beklenir, değerlendirme kıvrımdan itibaren yapılır. Hastaya gözünü açması söylenir, hasta gerektiğinde gözünü kırpabilir (8).

Schirmer-1 Testi: Topikal anestezi yapılarak temel ve refleks sekresyonu ölçülür. Topikal anestezi ile sadece temel sekresyon ölçülür. 10-25 mm/5 dakika normal, 5-10 mm/5 dakika sınırda, 5 mm/5 dakika altı azalmış sekresyonu gösterir. Schirmer-1 testi en kullanışlı olanıdır ve klinik açıdan en değerli bilgiyi verir (4).

Schirmer-2 Testi: Topikal anestezi damlatıldıktan sonra aynı taraftaki burun deliği pamukla uyarılır. 15 mm/2 dakika altındaki değerler refleks sekresyondaki yetmezliği gösterir. Bu test nadiren kullanılır (38).

**2.6.5.4. Rose-Bengal Boyama Testi:** Rose-Bengal kırmızı bir anilin boyasıdır ve floresein türevidir (4.5.6.7 tetrakloro 2.4.5.7 tetraiyodo floresein sodyum). Floresein gibi gözyaşı film tabakasını boyamaz, bunun yerine gözyaşı menisküsünün tabanında çöker. Floreseinin tersine Rose-Bengal ölü ve kalkmış epitel hücrelerini boyar. Diğer yandan, floresein hasara uğramış epitel tabakasından geçer ve hücrelerarası mesafeye difüzyon ile girer. Rose-Bengal mukus ve filamanları boyarken, floresein sadece mukusu boyar. Rose-Bengal'in genelde % 1'lik solüsyonu kullanılır ve kuru göz tanısında değerli bir testtir. Tek dezavantajı damladıktan sonra iritasyon yapmasıdır. İritasyon, direkt olarak kornea yüzeyindeki mevcut epitel hasarı ve bir ölçüde damlanın büyüklüğü ile ilişkilidir. Kuru göz hastalarının değerlendirilmesinde Rose-Bengal kullanıldığında gözün medial, kornea ve lateral olmak üzere üç bölgeye ayrılır. Her üç bölge de ayrı ayrı boyanma miktarına göre 0-3 arasında değerlendirilir. Bu şekilde maksimum skor 9'dur. Bir gözde skorun 3 veya daha fazla olması patolojiktir. Rose-Bengal boyamada iki hata yapılabilir. Normalde pterijium ve pinguekula az miktarda boyanmaktadır. Rose-Bengal boyama Schirmer testinden önce yapılmazsa Schirmer kağıdının uygulandığı bölge boya tutar. Keratokonjonktivitis sikka için patognomonik olan şekil, konjonktivada tabanı limbusta iki üçgen şeklinde boyanma ve genellikle ciddi olgularda kornea boyunca kapak aralığına rastlayan bölgede iki üçgeni birleştiren banttır. Bu saha, gözün kapak aralığındaki açıkta kalan yüzeyine karşılık gelmektedir (4).

**2.6.5.5. Gözyaşı Kırılma Zamanı:** İlk kez Norn ve Lemp tarafından tanımlanmıştır (39). Preoküler gözyaşı film tabakasının stabilitesini değerlendirmek amacıyla uygulanan bir testtir. Floresein solüsyonu ile veya floresein emdirilmiş kağıt şeritler kullanılarak uygulanır. Floresein damla gözyaşını iki şekilde etkiler. Öncelikle hacim geçici olarak iki veya üç katına çıkar. Bu hacim artışı GKZ'nı etkilemez. Esas etki floreseinin yüzey aktivitesi ile ilgilidir ve kontaminasyona veya prezervatife bağlıdır. Sürfaktan varlığı gözyaşı parçalanmasını artırır. Böylece 10-40 saniye arasında normal GKZ değerleri elde edilir. 10 saniye altındaki değerler anormal gözyaşı ve mukus eksikliğini gösterir. Gözyaşı parçalanmasının nedenini açıklamak için pek çok hipotez mevcuttur. Lokal ayrılma, hasarlı epitelten lokal drenaj, mukus parçalanması veya yüzey tansiyon farkına bağımlı akım nedeniyle oluşan stabilizasyon

bozukluğu öne sürölmüştür. Akla yatkın bir hipoteze göre, lipit tabakadan difüzyon ile gelen lipitlere bağlı olarak müsın tabakanın hidrofobik karakter kazanması sonucu gözyaşı tutunamaz ve parçalanma meydana gelir (35).

Test, göze bir damla floresein damlatılarak yapılır. Boyanın dağılması için hastadan gözünü 2-3 kez kırpması istenir. Test yarıklı lamba ile yapılır ve hastadan karşıya düz bakarak gözünü kırpmaması istenir. Hastanın göz kapaklarına değmeden, biyomikroskobun mavi kobalt ışığı ile yeşil floresein tabakası içinde koyu renkli adacıklar olarak görünen gözyaşının parçalandığı sahalara aranır. GKZ, son kırpma ile ilk kuru noktanın gelişmesi arasında geçen süredir. Normal GKZ 10 saniye ve üzeri olarak kabul edilir. Oftalmik irrigasyon solüsyonları içindeki koruyucuların ve hatta floresein kağıdının kendisinin GKZ'nı suni olarak azalttığına dair kanıtları vardır. Bu koruyucuların bazılarının deterjan benzeri etkileri vardır ve yüzeysel lipit tabakasını parçalayarak GKZ'nın kısalmasına neden olurlar. Bunun için, koruyucu madde içermeyen floresein solüsyonunun kullanılması önerilmektedir.

**2.6.5.6. Floresein ile Boyama Testi:** Özellikle alt 1/3 kornea ve interpalpebral aralıkta noktasal epitelyal boyama değerlendirilir.

**2.6.5.7. Gözyaşı Lizozim Testi:** Sjögren Sendromu, keratokonjonktivitis sikka, duman iritasyonu, herpes simpleks infeksiyonu, bakteriyel konjonktivit ve protein-enerji malnütrisyonda gözyaşında lizozim değeri düşük saptanmıştır (13). Gözyaşı lizozim tayininde kullanılan en popüler yöntemlerden biri de agar difüzyonudur. Bu metotta, içerisinde *Mikrococcus lysodeikticus*'un uniform süspansiyonunu içeren bir agar jeli kullanılır. Bu bakterinin hücre duvarı lizozim tarafından tahrip edilir. Jelin içerisindeki küçük bir deliğe gözyaşı konulur. Jel, gözyaşı ile birlikte oda ısısı veya 37°C'de inkübe edilir. Enzim molekülleri agar jeli tabakasında ışınal olarak difüzyona uğrar, bakterinin hücre duvarını lizise uğratar ve şeffaf bir zon oluşturur. Solüsyondaki enzim konsantrasyonu ne kadar yüksekse, şeffaf zonun çapı o kadar büyüktür. Normal popölasyonda lizozim düzeyi 1.4 mikrogram/ml, kuru gözde 0.7 mikrogram/ml'dir. Lizozim sekresyonu her zaman aköz üretimi ile paralellik göstermez. Aköz miktarı azalmadan da lizozim miktarı azalabilir (30).

**2.6.5.8. Gözyaşı Laktoferrin Testi:** Gözyaşında lizozim ve laktoferrin konsantrasyonları arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Gözyaşı bezi fonksiyonunu göstermeleri bakımından alternatif testlerdir. Keratokonjonktivitis sikkalı hastalarda lakrimal bez dejenerasyonuna bağlı olarak laktoferrin düzeyi düşer ve bazı şiddetli olgularda gözyaşında tespit edilmeyebilir (10). Laktoferrin tayinininde günümüzde sıklıkla ELISA yöntemi ve radial immünodifüzyon yöntemi kullanılmaktadır. Gözyaşı laktoferrin düzeyi değişik araştırmacılar tarafından çalışılmış, farklı sonuçlar bildirilmiştir. Kijlstra ve arkadaşları (10,22) ELISA yöntemi ile normal gözlerde laktoferrin konsantrasyonunu 2.2 mg/ml, Mc Gill (10) ise aynı yöntemle 1.4 mg/ml olarak saptamışlardır.

**2.6.5.9. Floresein Seyrelme Testi:** Belirli hacimdeki iritan olmayan floresein damlası göze konular, gözyaşı ile karıştır ve floresein düzeyleri gözyaşı hacminin hesaplanmasında kullanılır. Yeni gözyaşı ile seyreltiğinden dolayı floresans zamanla azalır ve gözyaşının yenilenme hızı hesaplanabilir. Gözyaşı akımı florometri yöntemi ile floresein oranındaki azalma hesaplanır.

**2.6.5.10. Oküler Ferning Testi:** Glikoproteinin oda ısısında kristalizasyon göstermesi nedeniyle, mukus mikroskopla bakıldığında eğrelti otu manzarası gösterir. Bu görünüm mukus eksikliğinde elde edilmez.

**2.6.5.11. Gözyaşı Ozmolarite Tayini:** Ozmolarite normalde 295-309 mosm/ml olmasına rağmen, kuru gözde ozmolarite 330-340 mosm/ml'dir (16). Gözyaşı ozmolaritesindeki bu artışın epitel üzerine fazla etkisi bulunmadığı gözlemlenmiştir (13).

**2.6.5.12. Gözyaşı Müsin Ölçümü:** Dohlman ve arkadaşları, normal ve muhtemel müsin eksikliği olan gözlerde gözyaşında heksozamin miktarını ölçmek için bir yöntem tarif etmişlerdir (13). Sjögren sendromlu, skatrisyel pemfigoidli ve Stevens-Johnson sendromlu gözlerden gözyaşı örnekleri almışlardır. Sjögren sendromlu gözlerde normal gözyaşı heksozamin değerleri saptanırken, diğer hastalarda düşük heksozamin değerleri bulmuşlardır.

**2.6.5.13. Goblet Hücre Sayımı:** Virchow, normal insan konjonktivasında goblet hücre yoğunluğunun tayini için ilk tekniği tarif eden kişidir. Üst orbital ve tarsal alanlardan  $\text{mm}^2$ 'de 10 goblet hücresi, alt orbital ve tarsal alanlarda ise  $\text{mm}^2$ 'de 15 goblet hücresi saptanmıştır. Kuru gözlü olgularda goblet hücre yoğunluğunda  $2.11 (\pm 0.78)$  goblet hücresi/ $\text{mm}^2$ 'lik azalma olduğunu saptamıştır (13). Goblet hücre sayımında yeni metot, konjonktivadan selüloz asetat filtre kağıt impresyonlarıdır (5). Nelson ve arkadaşları bu metotla, normal ve kuru gözlü hastalarda goblet hücre sayılarını saptamışlardır (40). Keratokonjonktivitis sikkalı olgularda, epitelde ve bulber yüzeydeki goblet hücrelerinde önemli değişiklikler saptanmıştır.

**2.6.5.14. Gözyaşı Ig A Tayini:** Gözyaşındaki Ig A miktarı RID, EID, ELISA yöntemleri ile ölçülmüştür ve normal gözlerde, kontak lens kullanımına bağlı gelişen dev papiller konjonktivitte ve ayrıca uzun süreli kontak lens kullanan gözlerdeki miktarları bildirilmiştir (19,20). Bu çalışmalara göre kapiller tüplerle alınan gözyaşındaki Ig A değeri normal gözlerde 150-370 mikrogram/ml olarak bildirilmiştir.

**2.6.5.15. Konjonktiva İmpresyon Sitolojisi:** Konjonktivanın tabakalarının yüzeysel olarak değerlendirildiği muayene yöntemidir. Direkt mikroskopik inceleme ile epitel hücre morfolojisi ve goblet hücre yoğunluğu saptanabilir. Millipore selüloz asetat filtre kağıtları yüzeysel epitel hücrelerine kolayca yapışır. Üst bulber konjonktivaya limbustan iki milimetre uzaklıkta filtre kağıdı 3-4 saniye dokundurulur. Non-invaziv bir yöntemdir. Kuru gözde konjonktiva epitel hücrelerinde büyüme, nükleositoplazmik oranda düşüş, ayrılma, keratinizasyon ve bazofilik sitoplazma boyanması görülür. Ayrıca goblet hücrelerinde azalma ve küçülme mevcuttur (5).

**2.6.5.16. Konjonktiva Biyopsisi:** Şiddetli kuru göz olgularında yapılan konjonktiva biyopsilerinde yüzey altı veziküllerde ileri derece kayıp, mikrovillüslerin sayısında ve uzunluğunda düşüş tespit edilmiştir.

**2.6.5.17. Korneal Retansiyon Zamanı:** Preoküler gözyaşı filmi ve topikal göz damlalarının retansiyon zamanı birçok yöntem ile ölçülebilir. Lakrimal drenaj sistemi normal olan kişilerde floresein veya radyo izotopla gecikme zamanı ölçülebilir. Kuru gözde gözyaşı değişim hızında azalma olduğundan retansiyon zamanı uzar (41).

**2.6.5.18. Labial Aksesuar Tükürük Bezi Biyopsisi:** Aksesuar tükürük bezi lobulünden biyopsi örneği histopatolojik olarak değerlendirilir. Yaygın lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu Sjögren sendromunda gözlenir (42).

### **2.6.6. Kuru Gözde Tedavi**

Kuru göz sendromunun nedeni ne olursa olsun hasta tedavi hakkında bilgilendirilmelidir. Tedavi ile semptomların iyileşmesi, oküler yüzeyin bütünlüğünün sağlanması ve komplikasyonların önlenmesi amaçlanmalıdır. Kuru göze sebep olan sistemik bir hastalık varsa tedavi edilmelidir (43). Delphi paneli ağırlık derecelerine göre kuru göz olgularında tavsiye edilen tedavi yöntemleri Tablo 2.8'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.8.** Disfonksiyonel gözyaşı sendromu tedavi algoritmi

---

Seviye 1

Hasta eğitimi

Çevresel modifikasyon

Sistemik ilaçların kontrolü

Alerjinin kontrolü

Prezervanlı gözyaşları

Seviye 2

Preverzansız gözyaşları

Jeller ve gece merhemleri

Nütrisyonel destek

Siklosporin

Topikal steroidler

Sekretagoglar

Seviye 3

Oral tetrasiklinler

Enflamasyon kontrolü sonrası punktum tıkaçları

Seviye 4

Sistemik anti-enflamatuvar tedavi

Asetilsistein

Nemli ortam gözlükleri

Punktum koterizasyonu

---



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğimizde Ocak 2008- Haziran 2008 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Olgular, sağlıklı ve gönüllü hastane çalışanları ve bunların yakınları, öğrenciler ve hasta yakınları arasından rastgele seçildi. Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alındı.

Tüm olgulardan sistemik ve gözle ilgili şikayetler yönünden öyküleri alındıktan sonra; metabolik, romatolojik, dermatolojik, alerjik hastalıklar gibi sistemik hastalığı olanlar, hormon replasman tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kapsamına refraksiyon şikayeti haricinde oküler hastalığı olanlar, topikal ilaç kullanımı, kontak lens kullanımı, oküler travma ve cerrahi hikayesi olanlar alınmadı. Kuru göz semptomlarından herhangi birini tarifleyen hastalar, çalışmayı yanlış yönlendirebileceğinden dolayı çalışma dışı bırakıldı.

Bu değerlendirmeler sonucunda, prospektif çalışmamıza 70'i kadın, 70'i erkek toplam 140 olgu dahil edildi. Olgular yaşlarına göre; 12-20 yaş (Grup I), 21-30 yaş (Grup II), 31-40 yaş (Grup III), 41-50 yaş (Grup IV), 51-60 yaş (Grup V), 61-70 yaş (Grup VI) ve 70 yaş ve üstü (Grup VII) olmak üzere yedi gruba ayrıldı.

Çalışmaya alınan tüm olgulara tam bir göz muayenesi yapıldı. Tashihsiz ve tashihli görme keskinlikleri ölçüldü. Biyomikroskopik olarak ön ve arka segment muayeneleri yapıldı. Gereğinde pupil dilatasyonu yapılarak fundus muayenesi yapıldı. Bütün olgular aynı hekim (H.T) tarafından ve aynı cihazlar kullanılarak muayene edildi.

GKZ testi için, standart 1 mg sodyum floresein içeren (Fluorets, S & N Pharmaceuticals Ltd, Pinetown, Güney Afrika) kağıt şeritler kullanıldı. Koruyucu içermeyen bir solüsyonla hafif olarak nemlendirilerek, kağıt şeritler alt temporal bulber konjonktivaya uygulandı. Floreseinin gözyaşı film tabakasına düzgün bir şekilde yayılması için hastadan, gözünü birkaç kez kırpması istendi. Biyomikroskopun kobalt mavisi filtreli geniş ışık hüzmesi altında hastadan gözlerini kırpmadan karşıya bakması istendi ve gözyaşı film tabakası incelendi. Son göz kırpmadan sonra, ilk kuru nokta oluşmasına kadar geçen süre saptandı. GKZ ölçümleri her olguda sabah 10.00'da (1. ölçüm), öğleden sonra 16.00'da (2. ölçüm) ve bir hafta sonra sabah 10.00'da (3. ölçüm) yapıldı. Her ölçüm zamanında GKZ ölçümü üç kez yapıldıktan sonra ortalama değer kaydedildi. Yaş grupları arasındaki farkın

değerlendirilmesinde 1. ölçüm değerleri kullanıldı. Sağ ve sol gözler arasında farklılık olmaması nedeniyle, değerlendirmede sağ gözün GKZ'nı esas alındı. Kuru bölge hep aynı yerde çıkan olgular, değerlendirme dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen olguların ortam ve çalışma koşullarından bilgisayar kullanımı, sigara kullanımı ve klimaya maruziyete dair bilgiler kaydedildi.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. GKZ ölçümleri yönünden yaş grupları arasındaki farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile cinsiyet grupları, sigara, klima ve bilgisayara maruz kalanlarla kalmayanlar arasındaki farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda ise anlamlı farka neden olan grup veya grupları tespit etmek amacıyla Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Tekrarlayan GKZ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı Friedman testi ile değerlendirildi. Friedman test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda ise anlamlı farka neden olan ölçüm zamanlarını tespit etmek amacıyla Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Spearman'ın "rho" katsayısı hesaplanarak değerlendirildi.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.2. Etik Kurul Onayı**

Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurularak, 07.02.2008 tarih ve 2008/2-7 no'lu etik kurulu onayı alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen olguların yaş ortalaması  $44.82 \pm 19.457$  (11-86) yıl idi. Yetmiş erkek ve 70'i kadın olmak üzere toplam 140 olgu izlendi. Erkeklerin yaş ortalaması  $45.3 \pm 19.81$  (11-86) yıl iken, kadınların yaş ortalaması  $44.4 \pm 19.23$  (16-75) yıl idi. Olguların demografik özellikleri tablo 4.1'de verilmiştir.

Yaş ilerledikçe GKZ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ( $p < 0.001$ ). Buna göre; 12-20 yaş grubunun GKZ değerleri 21-30 yaş grubuyla benzer bulunurken ( $p = 0.958$ ), 12-20 yaş ve 21-30 yaş gruplarının GKZ değerleri 31 yaş ve üzerindeki tüm yaş gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek idi ( $p < 0.05$ ). Ellibir yaş ve üzerindeki tüm yaş gruplarının GKZ değerleri 31-40 yaş grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük idi ( $p < 0.05$ ). Altmışbir yaş ve üzerindeki tüm yaş gruplarının GKZ değerleri 41-50 yaş grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük idi ( $p < 0.01$ ). Ayrıca 70 yaş ve üstü grubunun GKZ değerleri 51-60 yaş grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük idi ( $p = 0.008$ ). Kadınlar ve erkekler arasında GKZ değerleri istatistiksel olarak benzer idi ( $p = 0.098$ ). Bilgisayara, klimaya ve sigaraya maruziyetin GKZ üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ( $p = 0.121$ ,  $p = 0.246$  ve  $p = 0.060$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.1.** Demografik veriler

<b>Değişkenler</b>	<b>Tanımlayıcı İstatistikler</b>
<i>Yaş (Ortalama <math>\pm</math> SS, yaş aralığı, yıl)</i>	$44.8 \pm 19.46$ (11-86)
<b>Cinsiyet</b>	
<i>Kadın olgu sayısı (%)</i>	70
<i>Yaş (Ortalama <math>\pm</math> SS, yaş aralığı, yıl)</i>	$44.4 \pm 19.23$ (16-75)

<i>Erkek olgu sayısı (%)</i>	70
<i>Yaş (Ortalama ± SS, yaş aralığı, yıl)</i>	45.3 ± 19.81 (11-86)
<b>Gruplar</b>	<b>Yaş Aralığı (yıl)</b>
<i>Grup I</i>	12-20
<i>Grup II</i>	21-30
<i>Grup III</i>	31-40
<i>Grup IV</i>	41-50
<i>Grup V</i>	51-60
<i>Grup VI</i>	61-70
<i>Grup VII</i>	>70
<b>Bilgisayar</b>	
<i>Kullanmayan olgu sayısı (%)</i>	131 (93.6)
<i>Kullanan olgu sayısı (%)</i>	9 (6.4)
<b>Klima</b>	
<i>Maruz kalmayan olgu sayısı (%)</i>	105 (75.0)
<i>Maruz kalan olgu sayısı (%)</i>	35 (25.0)
<b>Sigara</b>	
<i>Kullanmayan olgu sayısı (%)</i>	120 (85.7)
<i>Kullanan olgu sayısı (%)</i>	20 (14.3)

**Tablo 4.2.** Farklı değişkenlere göre gözyaşı kırılma zamanı ölçümleri

<b>Değişkenler</b>	<b>Alt Gruplar</b>	<b>Ortalama ± SS (sn)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş Grupları</b>	<i>12-20</i>	39.7 ± 8.01	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
	<i>21-30</i>	38.4 ± 5.65	
	<i>31-40</i>	30.9 ± 6.53 <sup>†,‡</sup>	
	<i>41-50</i>	26.6 ± 6.37 <sup>†,‡</sup>	
	<i>51-60</i>	23.0 ± 7.32 <sup>†,‡,¶,§</sup>	
	<i>61-70</i>	17.7 ± 5.39 <sup>†,‡,¶,§</sup>	
	<i>&gt;70</i>	14.7 ± 3.91 <sup>†,‡,¶,§,#</sup>	
<b>Cinsiyet</b>	<i>Kadın</i>	28.8 ± 11.63	0.098 <sup>b</sup>
	<i>Erkek</i>	25.7 ± 9.82	
<b>Bilgisayar</b>	<i>Kullanmayan</i>	27.0 ± 10.91	0.121 <sup>b</sup>
	<i>Kullanan</i>	31.9 ± 8.96	
<b>Klima</b>	<i>Maruz Kalmayan</i>	26.6 ± 10.10	0.246 <sup>b</sup>
	<i>Maruz Kalan</i>	29.4 ± 12.72	
<b>Sigara</b>	<i>Kullanmayan</i>	27.9 ± 10.97	0.060 <sup>b</sup>
	<i>Kullanan</i>	23.3 ± 9.28	

a Kruskal Wallis testi

b Mann Whitney U testi

† ≤20 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).

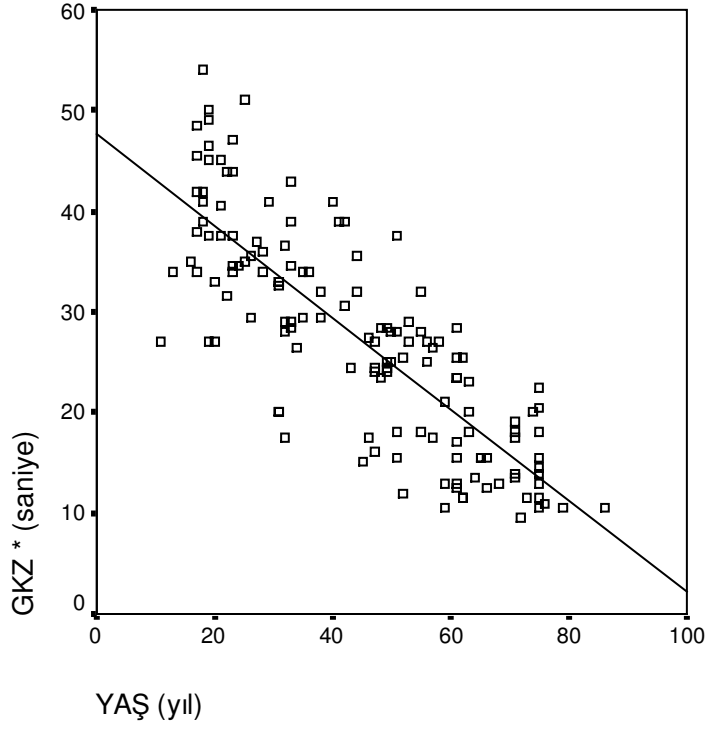
‡ 21-30 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).

¶ 31-40 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05).

§ 41-50 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01).

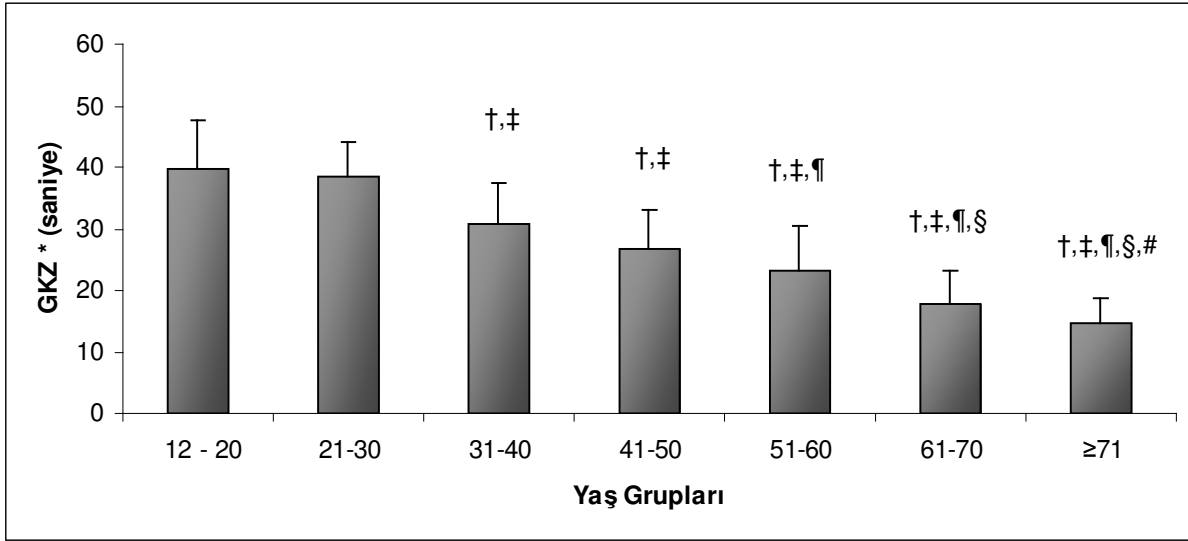
# 51-60 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01).

Yaş ile GKZ düzeyi arasında istatistiksel olarak ters yönlü anlamlı doğrusal korelasyon saptandı. Yaş ilerledikçe GKZ düzeyinde doğrusal olarak azalma görülmekte idi ( $r=-0.829$  ve  $p<0.001$ ).



**Şekil 4.1.** Yaş ile gözyaşı kırılma zamanı ölçümleri arasındaki saçılım grafiği

\*GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı



**Şekil 4.2.** Yaş grupları arasında gözyaşı kırılma zamanı ölçümlerinin dağılımı

\*GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı

† 12-20 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ).

‡ 21-30 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ).

¶ 31-40 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ).

§ 41-50 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.01$ ).

# 51-60 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.01$ ).

Erkek cinsiyet grubu içerisinde yaş ilerledikçe GKZ ortalamalarında da istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ( $p < 0.001$ ). Buna göre; 12-20 yaş grubunun GKZ değerleri 21-30 yaş grubuyla benzer bulunurken ( $p = 0.454$ ), 12-20 yaş ve 21-30 yaş gruplarının GKZ değerleri 41 yaş ve üzerindeki tüm yaş gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek idi ( $p < 0.05$ ). Otuzbir-kırk yaş grubunun GKZ değerleri 21-30 yaş grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük idi ( $p < 0.05$ ). Altmışbir yaş ve üzerindeki tüm yaş gruplarının GKZ değerleri hem 31-40 yaş grubuna hem de 41-50 yaş grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük idi ( $p < 0.05$ ). Ayrıca 70 yaş üstü grubunun GKZ değerleri 51-60 yaş grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük idi ( $p = 0.028$ ).

Kadın cinsiyet grubu içerisinde yaş ilerledikçe GKZ ortalamalarında da istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ( $p < 0.001$ ). Buna göre; 12-20 yaş grubunun GKZ değerleri 21-30 yaş grubuyla benzer bulunurken ( $p = 0.401$ ), 12-20 yaş ve 21-30 yaş gruplarının GKZ değerleri 41 yaş ve üzerindeki tüm yaş gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek idi ( $p < 0.05$ ). Otuzbir-kırk yaş grubunun GKZ değerleri 12-20 yaş grubuna göre

istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük idi ( $p<0.05$ ). Ayrıca 31-40 yaş grubunun GKZ değerleri 51-60 yaş grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek idi ( $p=0.030$ ). Altmışbir yaş ve üzerindeki tüm yaş gruplarının GKZ değerleri hem 31-40 yaş grubuna hem de 41-50 yaş grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük idi ( $p<0.05$ ).

Yaşı 12-20 arası olan erkeklerin GKZ ortalaması kadınlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0.007$ ). Ayrıca, 31-40 yaş arasında olan erkeklerin de GKZ ortalaması kadınlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0.036$ ). Geri kalan tüm yaş grupları içerisinde kadınlarla erkekler arasında GKZ ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yok idi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.3.** Yaş ve cinsiyetin gözyaşı kırılma zamanı ölçümlerine birlikte etkileri

Yaş Grupları (yıl)	Erkek GKZ Ortalama $\pm$ SS (sn)	Kadın GKZ Ortalama $\pm$ SS (sn)	$p^a$
12-20	35.2 $\pm$ 7.47	44.3 $\pm$ 5.80	<b>0.007</b>
21-30	37.1 $\pm$ 5.85	39.5 $\pm$ 5.52	0.182
31-40	28.2 $\pm$ 7.02 <sup>‡</sup>	33.9 $\pm$ 4.57 <sup>†</sup>	<b>0.036</b>
41-50	26.3 $\pm$ 5.21 <sup>†,‡</sup>	27.0 $\pm$ 7.73 <sup>†,‡</sup>	0.973
51-60	21.9 $\pm$ 7.01 <sup>†,‡</sup>	24.0 $\pm$ 7.83 <sup>†,‡,¶</sup>	0.720
61-70	18.6 $\pm$ 5.83 <sup>†,‡,¶,§</sup>	16.7 $\pm$ 5.03 <sup>†,‡,¶,§</sup>	0.631
>70	13.3 $\pm$ 3.44 <sup>†,‡,¶,§,#</sup>	16.2 $\pm$ 3.97 <sup>†,‡,¶,§</sup>	0.063
$p^b$	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	

a Yaş grupları içerisinde cinsiyetler arası karşılaştırmalar (Mann Whitney U testi).

b Cinsiyet grupları içerisinde yaş grupları arasında yapılan karşılaştırmalar (Kruskal Wallis testi).

†  $\leq 20$  yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ).

‡ 21-30 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ).

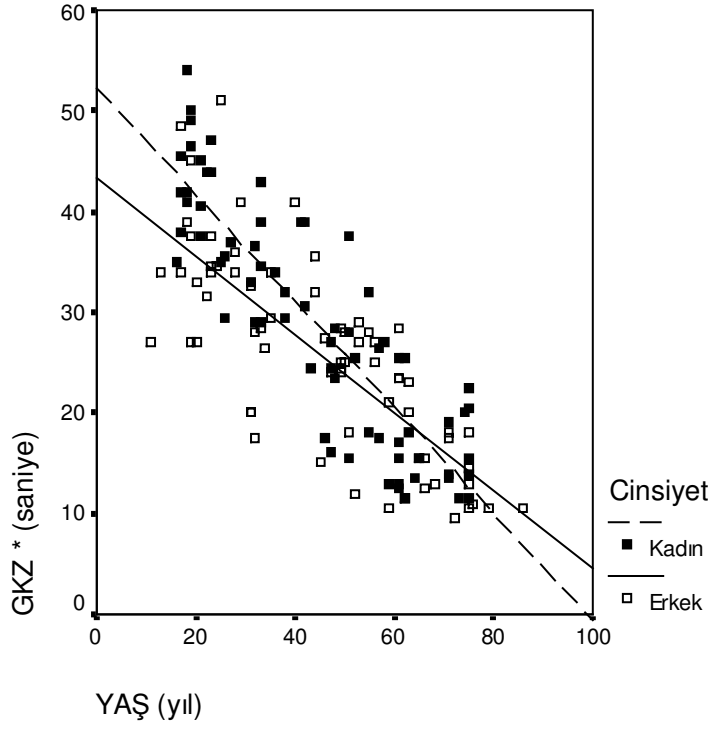


¶ 31-40 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ).

§ 41-50 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ).

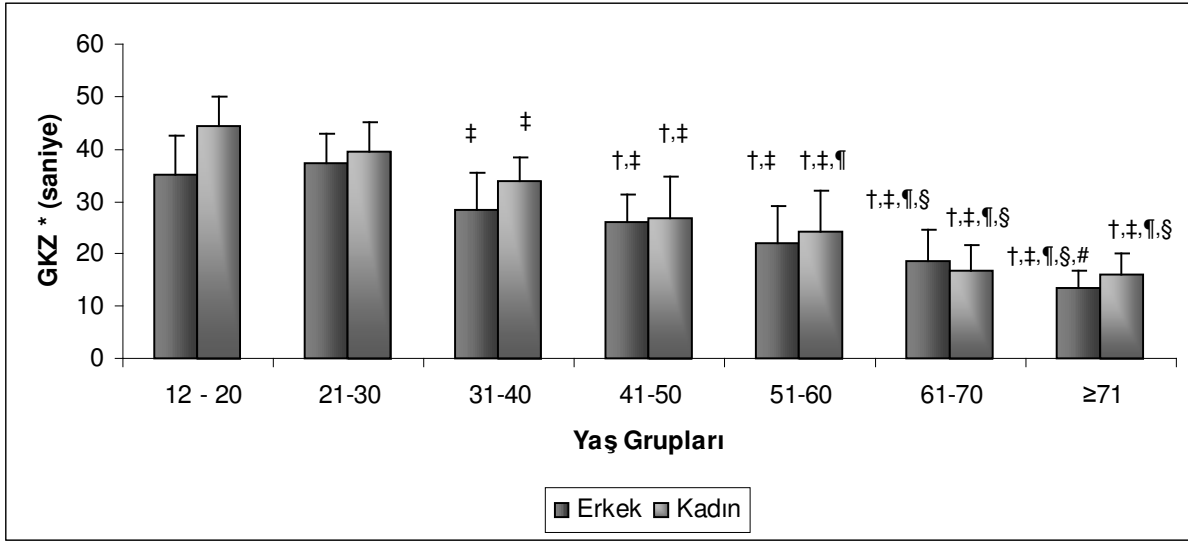
# 51-60 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ).

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı



**Şekil 4.3.** Kadın ve erkek cinsiyet grupları içerisinde yaş ile gözyaşı kırılma zamanı ölçümleri arasındaki saçılım grafiği

\*GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı



**Şekil 4.4.** Kadın ve erkekler içerisinde yaş grupları arasında gözyaşı kırılma zamanı ölçümlerinin dağılımı

\*GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı

† 12-20 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ).

‡ 21-30 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ).

¶ 31-40 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ).

§ 41-50 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ).

# 51-60 yaş grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ).

Tüm olgular içerisinde hem sağ gözde hem sol gözde hem de genel değerlendirme yapıldığında tekrarlayan GKZ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Birinci ölçüme göre sırasıyla; 2. ve 3.ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 4.4.** Tüm olgular üzerinden yapılan değerlendirmeler

Ölçümler	Birinci Gün	Birinci Gün	Birinci	p <sup>a</sup>	Çoklu Karşılaştırma		
	Sabah	Öğleden Sonra	Hafta		(p değerleri) <sup>b</sup>		
	Ölçümü (sn)	Ölçümü (sn)	Ölçümü (sn)		1-2	1-3	2-3
<b>Sağ</b>	27.1±10.85	28.0±11.00	28.0±10.16	0.014	0.012	0.006	0.612
<b>Sol</b>	27.5±11.05	28.3±10.95	28.3±10.31	0.030	0.028	0.007	0.494
<b>Genel</b>	27.3±10.84	28.2±10.89	28.2±10.13	0.002	0.008	0.002	0.333

a Friedman testi.

b Friedman test istatistiği önemli bulunduğunda yapılan ikili karşılaştırmalar.

Erkek cinsiyet grubu içerisinde tekrarlayan GKZ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Birinci ölçüme göre sırasıyla, 2. ve 3. ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ( $p < 0.01$ ). Kadın cinsiyet grubunda ise tekrarlayan GKZ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.155$ ).

**Tablo 4.5.** Cinsiyet grupları içerisinde yapılan değerlendirmeler

Cinsiyet	Birinci Gün	Birinci Gün	Birinci	p <sup>a</sup>	Çoklu Karşılaştırma		
	Sabah	Öğleden Sonra	Hafta		(p değerleri) <sup>b</sup>		
	Ölçümü (sn)	Ölçümü (sn)	Ölçümü (sn)		1-2	1-3	2-3
<b>Erkek</b>	25.8±9.82	26.8±10.09	26.7±9.05	0.008	0.009	0.010	0.495
<b>Kadın</b>	28.8±11.63	29.5±11.54	29.6±10.96	0.155	-	-	-

a Friedman testi.

b Friedman test istatistiği önemli bulunduğunda yapılan ikili karşılaştırmalar.

Her bir yaş grubu içerisinde tekrarlayan GKZ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4.6.** Yaş gruplarına göre tekrarlanan ölçümler

<b>Yaş Grupları (yıl)</b>	<b>Birinci Gün Sabah Ölçümü (sn)</b>	<b>Birinci Gün Öğleden Sonra Ölçümü (sn)</b>	<b>Birinci Hafta Ölçümü (sn)</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
<b>12-20</b>	39.8±8.01	40.8±5.97	40.5±5.80	0.297
<b>21-30</b>	38.4±5.65	39.1±5.07	37.7±3.49	0.681
<b>31-40</b>	31.0±6.53	32.8±6.13	32.5±4.93	0.064
<b>41-50</b>	26.6±6.37	27.2±8.06	27.9±6.92	0.252
<b>51-60</b>	23.1±7.32	24.2±6.78	24.9±6.07	0.120
<b>61-70</b>	17.7±5.39	18.7±5.18	18.6±4.79	0.143
<b>&gt;70</b>	14.8±3.91	14.6±3.75	15.2±4.02	0.520

a Friedman testi.

## 5. TARTIŞMA

Gözyaşı film tabakası, göz kapağıyla beraber gözü dış ortamdan gelebilecek zararlara karşı bariyer ve aynı zamanda ışığın kırılması için düzgün bir kırıcı ortam oluşturarak, optimal bir yüzey oluşturur. Bireyleri çevresel faktörlerin olumsuz etkilerinden korumak, kornea ve konjonktivayı kayganlaştırarak göz kapaklarının rahat hareketini sağlamak, korneayı beslemek ve göz yüzeyini dış etkenlere karşı savunmak gibi önemli görevleri bulunmaktadır.

Oküler gözyaşı filmi, optik sistemin en önündeki yüzeyidir ve havadan gözyaşına olan kırıcılık değişimi, gözyaşından filme olan değişimden daha fazladır. Korneal yüzey, devamlı ve homojen olarak gözyaşı ile ıslanarak gözün fonksiyonu olan görüntünün kaliteli biçimde sağlanmasını gerçekleştirmektedir (31). GKZ'ndaki kısalma gibi gözyaşı filmindeki herhangi bir düzensizlik de görme keskinliğinde önemli etkiler gösterebilir.

Gelişen teknolojiye paralel olarak çevresel faktörlere bağlı problemler artmakta ve en dıştaki savunma birimi olan gözyaşı film tabakasında kararsızlık olabilmektedir.

Gözyaşı film tabakasının değişik nedenlerle yetersiz hale gelmesi ile kuru göz sendromu denen tablo oluşur. Kuru göz sendromu; tedavide karşılaşılan problemler, çevresel faktörlerin olumsuz etkileri, yaş ve cinsiyet ayrımı yapmadan herkesi etkileyebilmesi, günlük normal fonksiyonları engellemesi ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesinden dolayı oldukça önemlidir. Gözyaşı film stabilizasyonunda ve dengesinde bozukluk, kuru göz gelişimi için kilit konumundadır. Bu da gözyaşında lokal veya genel hiperozmalariteye neden olur ve kornea ve/veya konjonktiva yüzeyel epitel hücrelerinde enflamasyon oluşturur.

Hekimlerin günlük hayatta sıklıkla karşılaştıkları, bazen gözden kaçan ve atlanan bir tablo olan kuru göz, farklı tablo ve şikayetlerle ortaya çıkmaktadır. Hastaların yakınmalarının kuru göz sendromuna bağlı olarak ortaya çıktığının doğrulanması ve ayırıcı tanının yapılabilmesi tedavinin başarısı için şarttır. Kuru göz sendromunun sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Bu tablo ve benzeri şikayetleri içeren durumlar oftalmologların karşılaştığı sorunlar arasında ön sıralarda yer almakta ve gözyaşı tabakasının önemli işlevlerinin kısmen veya bütünüyle aksamasına neden olmaktadır. Sık görülen bir tablo olmasına rağmen kuru göz tanımında ve tanı yöntemlerinin kullanımında bazı karışıklıklar dikkati çekmektedir.

Ciddi kuru gözlü olgularda tanıda güçlük olmamakla birlikte, gözyaşı salgısının orta derecede etkilendiği ve değişebildiği olgularda tanıda birçok problemle karşılaşılmaktadır. Hafif, orta veya ciddi tablolarda birçok testi bir arada yapmak gerekebilir. Ciddi tablolarda testlerden sadece birinin uygulanması sonucun negatif çıkmasına sebep olabilir. Bu yüzden oftalmologlar, bu tür şikayet ve bulgular yönünden tanı koymak amacıyla kolay uygulanabilecek, hasta ve hekim konforunu bozmayacak ve zaman açısından da rahatça kullanılabilir kuru göz teşhis yöntemi konusuna önem vermektedirler.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, gözyaşı film tabakası anomalilerinin beklenenden daha sık karşılaşılan bir problem olduğu ortaya konmuştur. Kuru göz sendromunun potansiyel komplikasyonları düşünülürse, teşhis yöntemlerinin bazı durumlarda kolay ve non-invaziv uygulanabilmesi önem kazanmaktadır.

Pratik kullanımda zaman alıcı birçok test klinisyenlerce kuru göz teşhis yöntemi olarak kullanılmaktadır. Literatürde kuru göz teşhisi için standart bir açıklama bulunmamaktadır. Genellikle karşımıza çıkan hafif ve orta derece hastalık durumlarında, kuru göz klinik testleri sonuçsuz ve zayıf tekrarlanabilir olmaktadır.

Gözyaşı bezleri, kornea, göz kapakları, gözyaşı, gözyaşı boşaltım sistemi ve birleştirici sinir refleksi halkalarının tam koordineli olarak çalışmalarının gözlemlenmesine bağlı olarak bu yapıların tümü son yapılan çalışmalarda 'fonksiyonel ünite' olarak adlandırılmaktadır. Bu ünite bir bütün olarak hareket ederek, gözyaşının etkili şekilde göz yüzeyine yayılmasını sağlayarak fonksiyonlarını yerine getirmektedir. Gözyaşı üretimi bir refleks ark ile kontrol edilir. Fonksiyonel ünite içerisindeki bir etki ile refleks ark çalışır ve gözyaşı üretimi düzenlenmiş olur. Buna benzer olarak; artmış buharlaşma, düşük nem veya kontak lens kullanımı sonucu oküler yüzeydeki iritasyon, lakrimal sekresyonda artmaya neden olur (44).

Yeterli kalitede gözyaşı; normal bir gözyaşı kompozisyonu, normal göz kapağı kapanması ve düzenli kırpmaya ile sağlanabilir. Bu faktörler gözü kurumaktan koruyan preküler gözyaşı filminin sürdürümünü kontrol ederler (45). İlk olarak Holly ve Lemp, kuru göz hastalığının modern tanımında gözyaşı filminin üç tabakalı olduğu kavramını dile getirmişlerdir. Bu tabakalardan biri veya birkaçındaki etkilenme ile gözyaşında kalitatif ve kantitatif değişiklikler ortaya çıkmaktadır (44,46). Bunlara ilaveten göz kapağı, kornea ve konjonktivadaki patolojik değişikliklerde sekonder olarak gözyaşı filminin normal fonksiyonunu etkileyebilir.

Tsubota ve arkadaşları, gözyaşı volümünü üç faktörün belirlediğini; bunların gözyaşının bezler tarafından üretilmesi, lakrimal sistemle drene edilmesi ve oküler yüzeyden buharlaşması olduğunu ve bunlardan buharlaşmanın diğerlerine nazaran daha az etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, çepeçevre kapalı bir gözlükle nem oranını artırıp gözyaşı buharlaşmasının azaldığını göstermişler ve klimalı ortamda buharlaşmanın değiştiğini izlemişlerdir. Ölçümlerindeki muhtemel farklılıkları hastanın ölçüm sırasındaki terlemesine, göz kırpma frekansına, gözdeki açıklığın ve çevre nem oranının değişimine bağlamışlardır (47).

Gary ve arkadaşları, gözyaşı buharlaşmasında çevresel koşulların, hormonal regülasyonun, kırpma sıklığının, palpebral alandaki açıklığın, gözyaşı film tabaka kompartmanları ve gözyaşı film lipit tabakasının rol oynadığını bildirmişlerdir (48).

Stabil gözyaşı film tabakası düzenli görme keskinliği için şarttır. Gary ve arkadaşları, kuru gözde oluşan görmede fluktuasyon gibi semptomların oluşabileceğini bildirmişlerdir (48). Gözyaşı filmi ile hava arasında gözün ilk ve en büyük güçteki kırıcılık değişimi olmaktadır. Bilindiği üzere gözün optik sisteminde kornea ve hava arasında yaklaşık 45 diyoptrilik bir değişim vardır. Gözyaşı film stabilite ve/veya volümünde ufak bir değişim retinal görüntünün kalitesinde önemli değişiklikler ile sonuçlanmaktadır (31,49).

Biz de çalışmamızda klimalı ortamda bulunmanın etkisini araştırdık. Bunun sonucunda, normal bireylerde klimalı ortamda bulunanlar ve bulunmayanlar arasında GKZ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gözlemledik.

Gözyaşı volümünün yaşla birlikte azaldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (50-52). Erişkin dönemde başladığı bildirilen lakrimal bezlerdeki atrofinin yaşla beraber artarak gözyaşı üretimini azalttığı açıklanmıştır (53).

Gözyaşı film stabilitesi yaş ile birlikte azalmakta ise de, bu durumla ilgili evrensel olarak kabul edilmiş bir model yoktur. Vanley ve arkadaşları ile Chopra ve arkadaşları yaşla birlikte GKZ değerinin değişiklik göstermediğini (54,55), Patel ve arkadaşları ile Cho ve arkadaşları yaşla birlikte GKZ değerinin azaldığını bildirmişlerdir (56,57). Gilbard ve arkadaşları, bir model aracılığıyla korneal epitelyal yüzeyde gözyaşı ozmolaritesinin etkilendiğini ve yaşa bağlı olarak azaldığını göstermişlerdir (58).

Yapılan bazı çalışmalarda GKZ'nın normal değerini 25-30 saniye olarak bildirirken, 15 saniyenin altını patolojik olarak kabul etmektedirler (39,59,60).

Norn, GKZ'nın 70 yaş altında yaşla ilgili olarak anlamlı fark göstermediğini bildirmiştir (61). Daha iyi klinik yorumlar için, farklı etnik gruplar ve farklı yaş dilimlerinde normal GKZ değerinin tespitinin gerekliliği düşünülmektedir (62). Genetik karakteristiklerin bile GKZ'nı etkilediği gösterilmiş olup, Patel ve arkadaşları kahverengi gözlerde GKZ değerinin mavi gözlerdekinden daha düşük olduğunu bulmuşlardır (63).

Patel ve arkadaşları, yaşlanma ile gözyaşı stabilitesinde ve kırıcılık indeksinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Bunun, gözyaşının yüzeydeki dağılımı ve göz kapaklarının kırpma ile gözyaşı filminin yenilenmesinin sekteye uğraması sonucu oluştuğunu düşünmektedirler (64). Lemp ve arkadaşları, gözyaşı müsin düzeyindeki azalmanın gözyaşı stabilitesini bozduğunu ileri sürmüşlerdir. İleri yaşlarda yetersiz kırpma sonucunda gözyaşının yetersiz yenilenmesinin de gözyaşı stabilitesini azalttığı düşünülmektedir (39,65). Bunlarla beraber; yaşla birlikte diğer biyokimyasal değişiklikler, gözyaşı üretimi ve akımının ileri yaşlarda azalmasının gözyaşı stabilitesinde azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir (50,53,66).

Yaşın artması ile gözyaşı volümünde, turnover oranında, temel gözyaşı akımında istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterilmiştir (51). Gözyaşı üretim oranının yaşa bağlı olarak azaldığı bilinmektedir. Çalışmalar bu azalmanın kadınlarda erkeklerden daha belirgin olduğunu fakat her iki cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığını göstermektedir (56). Yaş ve cinsiyet açısından gözyaşı kalite ve volümü ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Isenberg ve arkadaşları, bebeklerin postnatal ilk altı ayında gözyaşı lipit tabakasının erişkinlerden daha kalın olduğunu göstermiş ve bu kalın lipit tabaka sayesinde ince aköz tabakanın buharlaşmasının önlenerek stabilitesinin sağladığını bildirmişlerdir (67).

Yaşlanma ile beraber göz ile göz kapağı arasındaki yeterli temasın azalmasının da gözyaşının yetersizliği ve stabilitesindeki bozulmayı beraberinde getirdiği düşünülmektedir. Liu ve arkadaşları, gevşek göz kapağı sendromu olan hastalarda lipit tabakanın yetersizliği ile oküler yüzeyden buharlaşmanın arttığını ve gözyaşı film anormalliğinin ortaya çıktığını bildirmişlerdir (68).

Mohidin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, GKZ açısından erkek ve kadın cinsiyetleri arasında anlamlı fark izlenmemiş olup, yaşla beraber azalma tespit edilmiştir (69).

Biz de olguların on yıllık periyotlar halinde incelendiği çalışmamızda, daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak; yaş ilerledikçe GKZ değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu tespit ettik.



Sullivan ve arkadaşları ise meibomian bezi hastalığı olan anti-androjen tedavi alan erkeklerde GKZ değerini düşük olarak tespit etmişlerdir. Bunun üzerine Sjögren's sendromlu buharlaşmaya bağlı kuru gözlü kadınlarda androjen eksikliğini önemli bir etyolojik faktör olarak değerlendirdiklerini ileri sürmüşlerdir (70). Bu da, lakrimal bezlerin aynı zamanda hormonal etki altında oluşuna bağlanmıştır.

Kuru göz prevalansının yaşla beraber arttığını ve kadın cinsiyetinde daha sık izlendiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (71-78).

Yapılan çoğu çalışmada, GKZ açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı fark izlenmediği bildirilmiştir (39,54,56,79). Patel ve arkadaşları da literatür ile uyumlu olarak kadın ve erkek cinsiyeti arasında gözyaşı film stabilitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını göstermişlerdir (64).

Son zamanlarda meibomian bezlerinde androjen reseptörlerinin varlığı tespit edilmiş olup androjenlerin bu bezlerdeki lipit üretiminin kontrolü üzerine etkisi olduğu düşünülmüştür (80). Bunun sonucunda erkeklerde gözyaşı buharlaşmasının ve stabilitesinin daha iyi olması gerekmektedir.

Sex steroid hormonları lakrimal bez fonksiyonlarında önemli düzenleyici rol oynamaktadır. Androjen hormonların lakrimal bezde cinsiyete bağlı birçok değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (81,82). Östrojen ve prolaktin hormonlarının pro-enflamatuvar özelliklerinin olduğu ve otoimmün hastalarda da östrojen ve/veya prolaktin hormon düzeylerinin yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (83-87). Bunlar da bize GKZ değerinde cinsiyete bağlı değişiklik olabileceğini düşündürmektedir. Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıkların özellikle kadınlarda sıklık göstermesi de gözyaşında cinsiyete bağlı değişimi desteklemektedir. GKZ Sjögren Sendromunda sınıflama kriterleri arasında bulunmaktadır (88).

Bizim çalışmamızda da erkek ve kadın cinsiyetleri arasında GKZ değeri açısından anlamlı fark gözlenmedi.

Cho ve arkadaşları, etnik farklılıkların GKZ değerlerinin anlamlı olarak değişiklik göstermesinde rol oynadığını belirtmişlerdir (89).

Yapılan çalışmalarda etnik özelliklerin de gözyaşı stabilitesinde rol oynadığı bildirilmiştir. Patel ve arkadaşları, Çinliler, Afrikalılar, Hintliler ve Asyalılar arasında anlamlı olarak gözyaşı stabilitesinin sırası ile artış gösterdiğini tespit etmişlerdir (90).

Gözyaşı film tabakaları gözyaşının stabilitesinde önem göstermektedir. Lipit tabaka, gözyaşı filminin önemli komponenti olup; hem korneaya düz bir optik yüzey sağlamakta hem de gözyaşının buharlaşmasını yavaşlatmaktadır (91). Gözyaşı lipit tabakası, oküler yüzeyden buharlaşmayı önleyen en önemli bariyeri oluşturmaktadır. Bron ve arkadaşları, bu tabakanın kalınlığındaki azalma veya fonksiyonel yetersizliğin buharlaşmaya bağlı kuru göz tablosunu oluşturacağını bildirmişlerdir (92).

Meibomian bezlerince salgılanan lipit tabakanın sentezinin, kök hücrelere, nörolojik uyarılara ve hormonlara bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir. Üretilen lipit tabakanın sıvı formda olduğu ve göz kırpması ile hızla yayılıp fonksiyonel hal aldığı bildirilmiştir (93,94). Mathers ve arkadaşları, kuru gözlü hastalarda buharlaşmanın arttığını ve bunun hastalarda en fazla gözyaşı kaybına sebep olduğunu göstermişlerdir. Lipit tabaka sayesinde az miktarda buharlaşma ile kaybedilen gözyaşı, lakrimal bez tarafından kolayca kompanse edilebilmektedir. Kontak lens kullananlarda buharlaşmanın normale göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (95-97).

Meibomian bezi hastalığı olanlarda normal bireylere göre gözyaşı buharlaşma oranı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (98).

Gözyaşı buharlaşmasını ve stabilitesini en fazla gözyaşı filminin lipit tabakası etkilemektedir. Lipit tabaka, yaşın direkt olarak etkisiyle gözyaşı stabilitesindeki değişikliklerin esas nedenidir. Ayrıca yaşla birlikte gözyaşı sıvısında protein düzeyi azalmakta olup, bunun da biyokimyasal temele dayalı olarak gözyaşı filmi stabilitesindeki azalmanın sorumlusu olduğu düşünülmüştür (99).

Meibomian bezi hastalıklarının tedavisi sonucunda gözyaşı film lipit tabaka kalınlığı ve stabilitesi artmaktadır. Craig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, meibomian bezi hastalığı olanlarda, tedavi alan hastaların GKZ, almayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (100). Gözyaşı lipit tabakası kalınlığının artmasının gözyaşı stabilitesini artırdığı, bunun da kuru göz tedavisinin seçimini etkilediği tespit edilmiştir. Goto ve arkadaşları lipit tabakasını destekleyen emülsiyonlarla yaptıkları çalışmada, GKZ'nin arttığını ve gözyaşı stabilitesinde pozitif etki gösterdiğini bildirmişlerdir (98). Gelecekteki tedavi seçenekleri arasına

meibomian bezlerin mekanik olarak ve ilaçla tedavisi gibi gözyaşı film lipit tabakası kalınlığı ve stabilitesini artıran çalışmaların da girmesi gerekmektedir.

Son yapılan çalışmalar gözyaşı film tabakasının iki kattan oluştuğunu; primer olarak mukus tabakası ve bunu örten bir lipit tabakanın olduğunu göstermişler ve üç katlı teorisinin revizyonunun gerektiğini bildirmişlerdir (101).

Nichols ve arkadaşları, GKZ'nı gözyaşının stabilitesini değerlendiren ve klinisyenlerce de % 40 oranında kullanılan bir test olarak bildirmişlerdir (102). Korb ve arkadaşları ise; GKZ testini % 19 oranında tercih edilen bir değerlendirme yöntemi olarak bildirmişlerdir (103) ve bu durum 'The National Eye Institute/ Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye'da kabul edilen genel açıklama ile uyumlu bulunmuştur (104).

Kolay ve non-invaziv bir yöntem olan GKZ testi gerek hasta ve hekim, gerekse zaman ve maliyet açısından uygun bir teşhis yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu testin tekrarlanabilirliği ve yaşa göre değişimi hakkında çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle teşhis yönteminin tanıdaki fayda ve güvenilirliğini araştırmak ve toplumumuzda normal bireylere ait yaşa bağlı değişimlerini gözlemlemek gerekmektedir.

GKZ testi, gözyaşı film fizyolojisinin önemli bir indeksi ve gözyaşı filminin klinik değerlendirmesinde kalitatif ve kantitatif testlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu test, gözyaşı filminin viskozitesi, yüzey gerilimi ve geometrisine bağlıdır (105). Gözyaşı film kararsızlığında birçok faktör rol oynamaktadır. GKZ testi klinik olarak gözyaşı film stabilitesini değerlendiren bir testtir. Standart prosedür uygulandığında bile, GKZ değerleri kişiler arasında ve aynı kişide sapmalar göstermektedir (54,61).

Goren ve arkadaşları, GKZ testinin duyarlılığını % 36 olarak tespit etmişlerdir (106). Birçok çalışma sonucunda, kuru göz teşhisinde GKZ için değer 8 veya 10 saniyenin altı olarak kabul edilmektedir (89,104). Nichols ve arkadaşları ise bu değeri 10 saniye olarak belirtmişlerdir (107).

Lipit tabakanın heterojen dağılımı, azalmış gözyaşı film kalınlığı ve gözyaşındaki hatalar gözyaşı kırılması olayını açıklayan faktörler olarak bildirilmiştir (108).

Mengher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GKZ testinin floresein ile yapılmasında değerler daha düşük çıktığı bildirilmiştir (109).

Cho ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda, GKZ değerlendirilirken biyomikroskopta korneanın geniş ışık hüzmesi ile izlenmesinin dar ışık hüzmesi ile izlenmeden daha iyi olacağı ve farklı değerlendirici tarafından kıyaslandığında ölçüm yapan kişiler arasında anlamlı fark izlenmediği ortaya çıkmıştır (110).

Nichols ve arkadaşları yaptıkları çalışmada iki ölçüm yaparak ortalama aldıklarını belirtirken; üç veya beş ölçümün ortalaması alınmasının gerekliliğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (107). Stella ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, GKZ için üç ölçüm ortalaması aldıklarını belirtmişlerdir (62). Rengstorff, ardışık üç kez ölçülen GKZ değerinin tek ölçümden daha güvenilir olduğunu savunmuştur (111).

Bron ve arkadaşları, normal bireylerde GKZ'nın kişiler arasında ve hatta aynı kişide günün farklı zamanlarında ölçülen değerlerin farklılık gösterebileceğini bildirmişlerdir (112).

Gözyaşında kırılmanın meydana geldiği alanın kuru göz semptomlarını etkilediği ve santral korneanın periferik korneadan daha hassas olduğu bildirilmiştir. Gözyaşında santral yerleşimli meydana gelen kırılma ile görme de etkilenmektedir. Kuru gözde gelişen görme rahatsızlığı ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur (108,113-116).

Hem düşük gözyaşı hacmine hem de yüksek gözyaşı buharlaşmasına bağlı olarak gelişen kuru göz teşhisinde, gözyaşı stabilitesinin değerlendirilmesi iki tip kuru göz için de iyi bir göstergedir. Günümüzde gözyaşı film stabilitesinin değişimi için en yaygın olarak GKZ testi yapılmaktadır. Floresein kullanımı ile değerlendirme arasındaki geçen zaman, inceleyen kişinin ustalığı gibi birçok faktör bu değerlendirmenin sonuçlarını etkilemektedir (117).

Floresein kullanıldığında yapılan GKZ'nın doza bağımlı olarak değişebildiği, floreseinle boyamanın gözyaşı stabilitesini bozabileceği ve hatalı sonuç verebileceği bildirilmiştir (118,119).

Stodtmeister ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, GKZ testinin en doğru olarak 1 mikrolitrelik % 5 sodyum-floreseinle ve floresein tatbikinden hemen sonra bir dakikalık zaman diliminde yapılabildiğini bildirmişlerdir (120). Cho ve arkadaşları ise; yaptıkları çalışmada floreseinin GKZ'nı etkilemediğini göstermişlerdir (121).

Ayrıca kullanılan floreseinin ölçümde ne kadar etkili olduğu da tartışmalıdır. Bir kez boyama yapılan çalışmalar olduğu gibi, her ölçümde ayrı ayrı boyama yapılan çalışmalar da mevcuttur (39,54,55,111,122).

GKZ değerlendirirken ölçümden önce ne kadar göz kırpma yapılacağı konusunda fikir birliği mevcut değildir. Çoğu araştırmacı, sayı vermeden birkaç kez veya ardışık kırpma olarak tariflemektedirler (39,54).

Cho ve arkadaşları, koruyucu içermeyen oxybuprocaine kullanımının gözyaşı stabilitesini etkilemediğini GKZ'nın anlamlı olarak değişmemesiyle göstermişlerdir. Koruyucu içermeyen oxybuprocaine kullanımından 5 dakika sonra ve kontrol olarak yapılan serum fizyolojik kullanımından 30 saniye sonra GKZ değerlerinde anlamlı değişiklik olmayıp ölçüm yapılabileceğini göstermişlerdir (123).

Johnson ve arkadaşları, GKZ testinde strip veya pipetle yapılan ölçümler arasında anlamlı fark olmadığını ve tekrarlanabilir olduğunu göstermişlerdir (124).

GKZ değerlerinin palpebral açıklıkla ve göz kırpma ile değiştiği düşünülerek yapılan çalışmalar mevcuttur. Cho ve arkadaşları, palpebral açıklık ile GKZ değerlerinin anlamlı fark göstermediğini bildirmişlerdir (125). Yap'ın yaptığı bir çalışmada, göz kırpma ile GKZ değeri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiş ve gözyaşı stabilitesinin normal istemsiz meydana gelen göz kırpmanın uyarılmasında önemli rol oynadığı belirtilmiştir (126). Göz aralığının da gözyaşı kırılmasında etkili olabileceği düşünülmüş ve GKZ ile açıklık değerlendirilmiştir (39,55,61,127). Ancak genel kabul, ölçüm sırasında hastanın gözünü açabildiği kadar açması ve bu şekilde ölçüm yapılmasının doğru olduğudur (125).

Bizim çalışmamızda, standart uygulama açısından ölçümler aynı hekim tarafından, aynı ortam şartları ve aynı aletlerle gerçekleştirildi. GKZ değeri için üç ardışık ölçümün ortalaması alınmış olup; sağ ve sol gözler arasında farklılık olmaması nedeniyle değerlendirme açısından sağ göz esas alınmıştır. Yine optimum değerlendirme açısından kornea geniş ışık huzmesi ile aydınlatılarak incelenmiştir. Koruyucu içermeyen sıvı ile nemlendirerek kullanılan 1 mg'lık floreseinli kağıtlarla yaptığımız çalışmada, hastaya gözünü birkaç kez kırpmasını ve açabildiği kadar açmasını söyleyerek değerlendirme yaptık.

Kuru göz teşhis yöntemleri arasında günümüzde hala altın standart olarak kullanılabilecek yöntem gösterilememiştir. Kuru göz tablosunun şiddeti ile korele olarak teşhisi zor olabilmekte ve birden çok testle doğrulanması gerekebilmektedir. Bu testlerin tekrarlanabilirliği konusunda yapılmış çalışmaların çoğu da testlerin tekrarlanabilir olarak değerlendirilemediğini göstermektedir. Nichols ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GKZ

açısından iki ölçümün ortalamasının sonucu iyileştirdiğini ve % 95 oranında tekrarlanabilir olduğunu göstermişlerdir (128).

Cho'nun yaptığı bir çalışma da GKZ açısından farklı günlerde tekrarlanan ölçümlerin arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (129).

Vanley ve arkadaşları, GKZ testinin normal bireylerde değişkenlik gösterdiğini bildirmişlerdir. GKZ değerinin 5 ile 100 saniye arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Bu farklı değerlerin aynı bireyde bir aylık zaman içinde tekrarlandığında değişkenlik gösterebildiğini gözlemlemişlerdir ve sonuç olarak GKZ testi tekrarlandığında farklı değerler izlenebileceğini bildirmişlerdir (54).

Bizim yaptığımız çalışma sonucunda, tüm olgular ve erkek cinsiyet grubu içerisinde tekrarlayan GKZ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Kadın cinsiyet grubu içerisinde ise tekrarlayan GKZ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.155$ ). Her bir yaş grubu içerisinde de tekrarlayan GKZ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Çalışmamız kapsamında incelenen değerler göstermektedir ki; tekrarlayan GKZ değerlerinde tüm olgular ve erkek cinsiyet grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunsa da klinik açıdan bu fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca kadın cinsiyet grubu ve her bir yaş grubu içerisinde istatistiksel fark bulunmaması bize bu testin tekrarlanabilir olduğunu düşündürmektedir.

Göz kapakları yaşlanmayla düzenini kaybederek normal göz kırpma fonksiyonunu yerine getirememekte ve gözyaşı filminin oküler yüzeyde yeterince yenilenmemesi sebebiyle buharlaşmanın artmasına neden olmaktadır (130). Göz kırpma gözyaşının yayılmasını sağlayarak korneal bütünlüğün korunmasında önemli rol oynamaktadır. Eğer kırpma engellenirse gözyaşı giderek incelik ve kornea üzerinde gözyaşı kırılma alanları belirir. Kuru gözlü bireylerde GKZ değeri düşüktür ve göz kırpma frekansı anlamlı olarak fazla bulunmuştur (131).

Göz kırpma aktivitesi; dikkat, stres, anksiyete gibi faktörlere bağlıdır ve kortikal kontrol altındadır. Göz kırpma frekansı oküler yüzey hasarında artarken kornea anesteziinde azalmaktadır (132,133). Holly yaptığı çalışmada, kuru nokta oluşumunun korneadaki sinir uçlarını irite ederek spontane göz kırpma aktivitesini oluşturduğunu ileri sürmüştür (134). Böylece göz kırpmının kortikal ve oküler yüzey kontrolü altında olduğu bildirilmiştir (131).

Göz kırpma frekansı ile GKZ arasındaki ilişki için yapılan çalışmalarda az oranda korele yada hiç korele olmadığı bildirilirken (122,135,136); Yap ve arkadaşları güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmektedirler (126). Bu farklılık da denek sayısı ve değerlendirme tekniklerinin farklı olmasına bağlanmıştır (131).

Gözyaşı film tabakası bütünlüğü, göz kırpma esnasında göz ile göz kapağının ilişkisi ile çok yakından bağlantılıdır. Bu ilişki, yaşlanma ile beraber göz kapağı yapısının bozulmasına bağlı olarak etkinliğini kaybedip gözyaşının bütünlüğünü ve kararlılığını etkilemektedir. Görme düzeyi, ortam ısı ve nem oranı, çevresel ışıklandırma göz kırpma frekansını etkilemektedir. Bu nedenle iş ortamı ve yoğunluğu gibi dışa bağlı faktörler göz kırpmayı etkileyerek gözyaşının stabilitesini etkileyebilmektedir. Görsel çalışma yapanlarda göz kırpma frekansı azalmakta ve göz kapağı açıklığı artmaktadır. Bunun sonucunda gözyaşı buharlaşması artar ve gözyaşı stabilitesi bozularak gözyaşında kırılma meydana gelir. Bu etkenler sonucunda GKZ değeri düşük olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Yüksek nem oranının göz kırpma frekansını azalttığı ve göz çevresinde yöresel ısı azalması olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, kuru ve sıcak ortamlarda, GKZ nemli ve soğuk ortamlara göre düşük olarak tespit edilebilir.

Gün içerisinde ortamın sıcaklık artışı ile beraber göz şikayetleri artmaktadır. Bu, ofis çalışanlarında öğleden sonra gözyaşı stabilitesinde azalma olarak karşımıza çıkmaktadır. Zaten kuru göz hastalarında günün ilerleyen bölümlerinde şikayetlerin arttığı da bilinmektedir.

Çoğunlukla istemsiz olarak gelişen göz kırpma, gözyaşı fonksiyonu ve kalitesi için önem taşımaktadır. Normalde 5-10 saniyelik aralarla istemsiz yapılan periyodik kırpma gözyaşı filminin yapısal bütünlüğünü sağlamaktadır (137). Goto ve arkadaşları, kırpma olayını gözlemleyip önemini araştıran çalışma yapmışlardır. Gözyaşı stabilitesinde oluşabilecek düzensizliği kuru göz için bir işaret olarak belirtmişlerdir (138). Stabil bir gözyaşı oluşturmak üzere tam bir göz kırpma ile gözyaşının tüm elemanları oküler yüzeyde düzgün şekilde yayılmaktadır. İki göz kırpma arasında oküler konfor, temiz bir vizyon ve mikrobiyal ajanlara karşı etkili bir savunma stabil gözyaşı ile olmaktadır.

Günümüzdeki gelişmeler ve yapılan çalışmalar; kendine özgü subjektif ve objektif bulgularla kuru gözü taklit eden, ofis çalışanlarında görülen göz yüzeyi patolojisi 'office eye

syndrome' tanımını ortaya çıkarmıştır. Bunun da, uzayan periyotlarda göz kırpmadan çalışma sonucunda lipit tabakada incelme sebebiyle oluştuğu düşünülmektedir (139).

Franck ve arkadaşları, ofis ortamında çalışanlarda GKZ'nı anlamlı olarak az bulmuşlardır (140). Franck'in yaptığı başka bir çalışmada ise, kuru gözlerde olduğu gibi ortamda bulunan iklimsel problemlerle ilişkili gözdeki iritasyonun gözlerde objektif patolojik değişikliklere sebep olabileceğini bildirmektedir (141).

Çevre ile ilgili olarak gelişen göz şikayetlerinin epidemiyolojik çalışmalarında; kuruluk, yanma, batma ve kaşıntı hissi, ağrı, gerilme, bulanık görme gibi göz şikayetleri sıklıkla bildirilmektedir. Bu semptomlar kuru göz ile ilişkili ve oküler yüzey etkilenmesi sonucu meydana gelen değişiklikler olarak değerlendirilmektedir. Bu şikayetlerin çevresel koşullar, ofis ekipmanları ve meslek ile ilgili olarak geliştiği; gözyaşı kırılmasının özellikle termal olaylar, yüksek ortam sıcaklığı, düşük nem oranı ve çevresel kirlilik gibi ortamla ilgili faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Göz kırpma değişikliklerinin de çalışma düzeni ile birlikte gözyaşı kırılmasına etkilediği bildirilmektedir.

Günümüzde çalışmalar, ofis ortamlarında çalışanların artması ile buna bağlı şikayetlerin arttığını göstermektedir. Gözde iritasyon şikayeti önemli ve sık rastlanılan bir durumdur. Böyle ortamlarda çalışanlarda, oluşan tablo kişide önemsenmeyen şikayetlerden başlayarak, ağır kuru göz bulguları, görme kalitesinde bozulmalar gibi değişik tarzda şikayetler ile çalışma performansını önemli derecede etkileyebilmektedir. Bu durumda çalışma ortamı, termal durumlar ve çalışma aralıkları önem kazanmaktadır. Modern ofis ortamlarının gözde kuruluk oluşturduğu çalışmalarla desteklenmektedir.

Gözde iritasyon, günümüz ofis çalışanlarında nedeni tam olarak bilinmemekle beraber sık karşılaşılan bir semptomdur. Yüksek preoküler nem oranı gözyaşının kurumasına engel olmaktadır. Yaygın bilgisayar kullanımı gözyaşı filminde değişikliklerle gözde kuruluğuna neden olmaktadır. Bu, bilgisayar kullananlarda göz kırpmanın azalmasıyla birlikte gözyaşı kalınlığı azalması ve aköz tabakanın incilmesi ile oluşmaktadır. Wolkoff ve arkadaşları, gözde iritasyon ile ofis çalışmalarında sık karşılaşıldığını, bunun özellikle yoğun bilgisayar kullanımına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Prekorneal gözyaşı filmindeki bu artmış duyarlılık ve düzensizliği en aza indirmek için çalışma alanı ve çalışma aralıklarının planlanarak düzenlenmesi gerekliliği savunulmaktadır (142).



Matsumoto ve arkadaşları, ılık hava veren aygıt kullanan hastalar ile ılık kompresle tedavi alanlar karşılaştırıldığında GKZ'nı, bu aygıtı kullananlarda anlamlı olarak daha uzun bulmuşlardır (143). Korb ve arkadaşları da artmış perioküler nem oranının gözyaşı lipit tabaka kalınlığında artışla etkisini gösterdiğini bildirmişlerdir (144).

Televizyon izleme, okuma, bilgisayar kullanımı gibi göz kırpma frekansının azaldığı durumlarda, gözyaşı film tabakası stabilitesinde azalma meydana geldiği ve görme keskinliğinde azalma olduğu gözlenmiştir. Çocukları da içeren normal gözyaşı fonksiyonu olan kişilerde; kontak lens kullanımının, hava ve demiryolu yolculuğu ile klimalı ortamda bulunmanın gözyaşı stabilizasyonunu önemli ölçüde değiştirdiği gösterilmiştir (31).

Bu çalışmalarla korele olarak, çoklu kısa ara dinlenmeler, ortam ısısının kontrolü ve klimaya maruziyetin de önem gösteren etkenler olduğu bizim tarafımızdan da düşünülmekte ise de; yaptığımız çalışmada klimaya maruz kalma, sigara ve bilgisayar kullanımı gibi etkenlerin GKZ'nda anlamlı bir değişmeye neden olmadığını gözlemledik.

Kontak lens kullanımı, dermatolojik hastalıklar, alerjik hastalıklar ve metabolizmayı etkileyen sistemik hastalıklar gözyaşında değişikliklere neden olabilmektedir. Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan ve olmayan, yaş ve cinsiyet açısından benzer hastalar değerlendirilmiş; böbrek yetmezliği olanlarda GKZ'nın düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (145).

Diyabetes mellitus; diyabetik retinopati, katarakt, glokom, refraktif değişiklikler, okülomotor sinir felci, göz kapaklarının kronik enflamasyonu ve keratopati gibi çeşitli oküler komplikasyonlara neden olmaktadır. Diyabetes mellituslu hastalarda keratoepitelyopati sıklığı ve ciddiyeti normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (146,147).

Diyabetli hastalarda gözyaşı fonksiyon parametreleri hakkında çelişkili sonuçlar izlenmektedir. Bazı çalışmalarda total ve refleks gözyaşı sekresyonu anlamlı olarak azaldığı fakat temel gözyaşı sekresyonu ve GKZ değerinde değişim olmadığı izlenmiştir (148,149). Saito ve arkadaşları ise total ve refleks gözyaşı sekresyonunun diyabetik retinopatinin evresi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (148). Kyung-Chul ve arkadaşları, GKZ'nı da içeren tüm gözyaşı fonksiyonlarının diyabetik hastalarda daha düşük olduğunu bildirmişler ve bunun da zayıf metabolik kontrol, diyabetik nöropati varlığı ve ileri evre diyabetik retinopatiye bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (150). Özdemir ve arkadaşları ile Nepp ve arkadaşları, anormal gözyaşı fonksiyon testlerinin zayıf metabolik glukoz kontrol, panretinal argon lazer

fotokoagülasyon ve proliferatif diyabetik retinopati ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (147,151). Diyabetlilerde temel gözyaşı sekresyonu ve GKZ değerinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (151-153). Goebels'in yaptığı çalışmada ise, diyabetikler ile diyabeti olmayanlar arasında GKZ açısından anlamlı fark izlenmediği bildirilmiştir. Aynı çalışma sonuçlarına göre; diyabeti olan ve olmayan aynı yaş ve cinsiyet grupları karşılaştırıldığında uyarılmamış gözyaşı akışında fark olmadığı gösterilmiştir. İnsülin bağımlı diyabetlilerde temel gözyaşı akımı ve GKZ değerinin normal olduğu bildirilmiştir (149).

Oftalmoloji dışında çeşitli ilaç kullanımı da gözyaşı üretiminde azalmaya neden olabilmektedir. Aspirin, beta blokörler, gangliyon blokörler, fenobarbital ve benzodiyazepin gibi sedatifler, fenotiyazin gibi nöroleptikler, diyazepam gibi trankilizanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri gibi antidepresifler ve birçok ilacın gözyaşı üretimini azaltarak gözyaşı kompozisyonunu değiştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (154,155).

Oküler yüzey, vücudun dış ortama en fazla maruz kalan mukozal yüzeyidir. Bu yüzey; sıcaklık değişimi, nem oranı, rüzgar, ultraviyole radyasyon, alerjenler ve hava kirliliğini oluşturan iritan küçük maddeler ile devamlı olarak karşı karşıya kalmaktadır.

Sigara içenlerde ve hava kirliliği olan bölgelerde yaşayanlarda göz şikayetleri prevalansının yüksek olarak izlendiği birçok çalışmada bildirilmiştir. GKZ değerleri bu çalışmalarda normal popülasyona göre daha düşük olarak tespit edilmiştir. Sigara içenlerde GKZ değeri düşüklüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (156,157). Ancak bizim çalışmamızda, sigara kullanımının GKZ değerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermediği saptandı. Bu, bize normal bireylerde sigara ve hava kirliliğine karşı gözyaşı stabilitesinde etkilenme olmadığını düşündürmektedir.

## 6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmada, GKZ testinin tekrarlanabilir ve güvenilir olduğunu saptadık. GKZ değerlerinin yaşla ters orantılı olarak azaldığını gözlemledik. GKZ değerleri açısından kadın ve erkek cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik.

Normal bireylerde, klimalı ortamda bulunma, sigara kullanımı ve bilgisayar kullanımının GKZ sonuçları üzerinde anlamlı değişikliğe sebep olmadığını gözlemledik.

Sonuç olarak, GKZ testinin gözyaşı stabilitesinin değerlendirilmesinde güvenilir bir test olduğunu, ancak ilerleyen yaşla testin normal değerlerinde azalma olduğundan kuru göz şüpheli olgularda bu durumun göz önüne alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. İrkeç M: Kuru Göz. Türk Oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi 27. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Ankara, Türkiye, Nisan 2007.
2. Milder B, Weil BA: The Lacrimal system. Appleton Century Crofts, Connecticut, First ed., 1983, 3-109.
3. Farris RL; Tear analysis in contact lens wearers, **Trans Am Ophthalmol Soc** 1985; 82: 501-45.
4. Van Bijsterveld OP; Diagnostic Tests in Sicca Syndrome, **Arch Ophthalmol** 1969; 82: 10-4.
5. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM; A Simple Conjunctival Biopsy, **Am J Ophthalmol** 1977; 84: 798-801.
6. Adler HD: Physiology of the Eye. The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1953, 29-37.
7. Bengisu Ü: Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık, 4. baskı, İstanbul, 1998, 39-50.
8. Kanski JJ: Klinik Oftalmoloji. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001, 1989, 56-93.
9. Özçetin H: Klinik Göz Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2003, 20-37.
10. Van Haeringen NJ; Clinical Biochemistry of Tears, **Surv Ophthalmol** 1981; 26: 84-96.
11. Fırat T: Göz Hastalıkları. Cilt 1, Emel Matbaacılık, Ankara, 1980; 21-59.
12. Üstündağ C: Kuru Gözlerde ve Sjögren Sendromunda Gözyaşı Fonksiyon Testlerinin Tanı Değeri, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 1991.
13. Smolin G, Thoft RA: The Cornea. Second ed., Little, Brownand Co., Boston/Toronto, 1987, 38-52.
14. Katowitz AJ, et al.: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology, 1990-91; 1, 149-53.
15. Sen DK, Sarin GS; Immunoassay of Tear Lysozyme in Conjunctival Diseases, **Br J Ophthalmol** 1982; 66: 732-5.

16. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2nd; Osmolarity of Tear Microvolumes in Keratoconjunctivitis Sicca, **Arch Ophthalmol** 1978; 96: 677-81.
17. Eylan E, Ronen D, Romano A, Smetana O; Lysozyme Tear Level in Patients with Herpes Simplex Virus Eye Infection, **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1977; 16: 850-3.
18. Boersma HG, Van Bijsterveld OP; The Lactoferrin Test for the Diagnosis of Keratoconjunctivitis Sicca in Clinical Practice, **Ann Ophthalmol** 1987; 19: 152-4.
19. Coyle PK, Sibony PA; Tear Immunoglobulins Measured by ELISA, **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1986; 27: 622-5.
20. Sen DK, Sarin GS, Mathur GP, Saha K; Biological Variation of Immunoglobulin Concentrations in Normal Human Tears Related to Age and Sex, **Acta Ophthalmol** 1978; 56: 439-44.
21. Gillette TE, Allansmith MR; Lactoferrin in Human Ocular Tissues, **Am J Ophthalmol** 1980; 90: 30-7.
22. Kijlstra A, Jeurissen, SH, Koning KM; Lactoferrin Levels in Human Tears, **Br J Ophthalmol** 1983; 67: 199-202.
23. Bron AJ; Duke-Elder Lecture. Prospects for the Dry Eye, **Trans Ophthalmol Soc U K.** 1985; 104: 801-26.
24. Tiffany JM; Individual Variations in Human Meibomian Lipid Composition, **Exp Eye Res** 1978; 27: 289-300.
25. Katowitz AJ, et. al.: Orbit, Eyelids, and lacrimal system. American Academy of Ophthalmology, 1990-91; 9, 202-11.
26. Welham RAN; The Lacrimal Drainage Apparatus. In: Ed. Miller S. Clinical Ophthalmology. Wright Co, Bristol, 1987, 391-411.
27. Holly FJ; Tear Film Physiology and Contact Lens Wear. I. Pertinent Aspects of Tear Film Physiology, **Am J Optom and Physiol Opt** 1981; 58: 324-30.
28. Thoft RA, Friend J; Corneal Epithelial Glucose Utilization, **Arch Ophthalmol** 1972; 88: 58-62.

29. Gasset AR, Braverman LE, Fleming MC, et. al.; Tear Glucose Detection of Hyperglycemia, **Am J Ophthalmol** 1968; 65: 414-20.
30. Gillette TE, Greiner JV, Allansmith MR; Immunohistochemical Localization of Human Tear Lysozyme, **Arch Ophthalmol** 1981; 99: 298-300.
31. Rieger G; The Importance of the Precorneal Tear Film for the Quality of Optical Imaging, **Br J Ophthalmol** 1992; 76: 157-8.
32. Lemp MA, Holly FJ, Iwata S, Dohlman CH; The Precorneal Tear Film. I. Factors in Spreading and Maintaining a Continuous Tear Film Over the Corneal Surface, **Arch Ophthalmol** 1970; 83: 89-94.
33. Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR; Senile Atrophy of the Human Lacrimal Gland: The Contribution of Chronic Inflammatory Disease, **Br J Ophthalmol** 1984; 68: 674-80.
34. Records RE: The Tear Film. In: Biomedical Foundations of Ophthalmology. Duane TD, Jaeger E. Rev. Ed., Harper and Row Publisher Inc, Philadelphia 1997; 2:3, 1-22.
35. Holly FJ; Tear Film Physiology, **Int Ophthalmol Clin** 1987; 27: 2-6.
36. Başarar T, ve ark.: Timolol Maleatın Gözyaşı Sekresyonu Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması. **Türk Oftalmoloji Gazetesi**, 1987; 17, 407-11.
37. 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: 1284-7.
38. Tsubato K; The Importance of the Schirmer Test with Nasal Stimulation, **Am J Ophthalmol** 1991; 111: 106-8.
39. Lemp MA, Hamil JR Jr; Factors Affecting Tear Film Breakup in Normal Eyes, **Arch Ophthalmol** 1973; 89: 103-5.
40. Nelson JD, Hanover VR, Cameron JD; Cellulose Acetate Impressions of the Ocular Surface. Dry Eye States, **Arch Ophthalmol** 1983; 101: 1869-72.
41. Tabbara KF, Wagoner MD; Diagnosis and Management of Dry-Eye Syndrome, **Int Ophthalmol Clin** 1996; 36: 61-75.

42. Nelson JD; Diagnosis of Keratoconjunctivitis Sicca, **Int Ophthalmol Clin** 1994; 34: 37-56.
43. Foulks GN; The Now and Future Therapy of the Non-Sjögren's Dry Eye, **Adv Exp Med Biol** 1998; 438: 959-64.
44. Rolando M, Zierhut M; The Ocular Surface and Tear Film and Their Dysfunction in Dry Eye Disease, **Surv Ophthalmol** 2001; 45: 203-10.
45. Brewitt H, Sistani F; Dry Eye Disease: The Scale of the Problem, **Surv Ophthalmol** 2001; 45: 199-202.
46. Holly FJ, Lemp MA; Tear Physiology and Dry Eyes, **Surv Ophthalmol** 1977; 22: 69-87.
47. Tsubota K, Yamada M; Tear Evaporation From the Ocular Surface, **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1992; 33: 2942-50.
48. Foulks GN; The Correlation Between the Tear Film Lipid Layer and Dry Eye Disease, **Surv Ophthalmol** 2007; 52: 369-74.
49. Rolando M, Iester M, Macri A, Calabria G; Low Spatial-contrast Sensitivity in Dry Eyes, **Cornea** 1998; 17: 376-9.
50. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB; Tear Film Changes Associated with Normal Aging, **Cornea** 1996; 15: 229-34.
51. Hirase K, Shimizu A, Yokoi N, et. al.; Age-related Alteration of Tear Dynamics in Normal Volunteers, **Nippon Ganka Gakkai Zasshi** 1994; 98: 575-8.
52. Hamano T, Mitsunaga S, Kotani S, et al.; Tear Volume in Relation to Contact Lens Wear and Age, **Claeo J** 1990; 16: 57-61.
53. Norn MS; Tear Secretion in Normal Eyes. Estimated by a New Method: The Lacrimal Streak Dilution Test, **Acta Ophthalmol** 1965; 43: 567-73.
54. Vanley GT, Leopold IH, Gregg TH; Interpretation of Tear Film Breakup, **Arch Ophthalmol** 1977; 95: 445-8.

55. Chopra SK, George S, Daniel R; Tear Film Break-up Time (B.U.T.) in Non-contact Lens Wearers and Contact Lens Wearers in Normal Indian Population. **Indian J Ophthalmol** 1985; 33: 213-6.
56. Patel S, Farrell JC; Age-related Changes in Precorneal Tear Film Stability, **Optom Vis Sci** 1989; 66: 175-8.
57. Cho P, Yap M; Age, Gender and Tear Break-up Time, **Optom Vis Sci** 1993; 70: 828-31.
58. Gilbard JP, Carter JB, Sang DN, et. al.; Morphologic Effect of Hyperosmolarity on Rabbit Corneal Epithelium, **Ophthalmology** 1984; 91: 1205-12.
59. Moudgil SS, Singh M, Parmar IP, Khurana AK; Tear Film Flow and Stability in Herpes Simplex Keratitis and Chronic Blepharitis, **Acta Ophthalmol** 1986; 64: 295-7.
60. Khurana AK, Moudgil SS, Ahluwalia BK, Parmar IP; Study of Tear Film Flow and Stability in Chronic Dacryocystitis, **Acta Ophthalmol** 1987; 65: 300-2.
61. Norn MS; Desiccation of the Precorneal Film. I. Corneal Wetting Time, **Acta Ophthalmol** 1969; 47: 865-80.
62. Briggs ST; Tear Breakup Time in Normal Saudi Population: Age and Gender, **Int Contact Lens Clin** 1998; 25: 137-41.
63. Patel S, Laidlaw S, Mathewson L, et. al.; Iris Color and the Influence of Local Anaesthetics on Pre-corneal Tear Film Stability, **Acta Ophthalmol** 1991; 69: 387-92.
64. Patel S, Boyd KE, Burns J; Age, Stability of the Precorneal Tear Film and the Refractive Index of Tears, **Cont Lens and Anterior Eye** 2000; 23: 44-7.
65. Cope C, Dilly PN, Kaura R, Tiffany JM; Wettability of the Corneal Surface: a Reappraisal, **Curr Eye Res** 1986; 5: 777-85.
66. De Roeth AF; Low Flow of Tears. The Dry Eye, **Am J Ophthalmol** 1952; 35: 782-7.
67. Isenberg SJ, Del Signore M, Chen A, et. al.; The lipid Layer and Stability of the Preocular Tear Film in Newborns and Infants, **Ophthalmology** 2003; 110: 1408-11.
68. Liu DT, Di Pascuale MA, Sawai J, et. al.; Tear Film Dynamics in Floppy Eyelid Syndrome, **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2005; 46: 1188-94.



69. Mohidin N, Bay TC, Yap M; Non-invasive Tear Break-up Time in Normal Malays, **Clin Exp Optom** 2002; 85: 37-41.
70. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et. al.; Androgen Deficiency, Meibomian Gland Dysfunction and Evaporative Dry Eye, **Ann N Y Acad Sci** 2002; 966: 211-22.
71. Moss SE, Klein R, Klein BE; Prevalence of and Risk Factors for Dry Eye Syndrome, **Arch Ophthalmol** 2000; 118: 1264-8.
72. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et. al.; The Epidemiology of Dry Eye in Melbourne, Australia, **Ophthalmology** 1998; 105: 1114-9.
73. 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.
74. Caffery BE, Richter D, Simpson T, et. al.; CANDEES. The Canadian Dry Eye Epidemiology Study, **Adv Exp Med Biol** 1998; 438: 805-6.
75. 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.
76. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR; Prevalence of Dry Eye Syndrome Among US Women, **Am J Ophthalmol** 2003; 136: 318-26.
77. Albietsz JM; Prevalence of Dry Eye Subtypes in Clinical Optometry Practice, **Optom Vis Sci** 2000; 77: 357-63.
78. Versura P, Profazio V, Cellini M, et. al.; Eye Discomfort and Air Pollution, **Ophthalmologica** 1999; 213: 103-9.
79. Shapiro A, Merin S; Schirmer Test and Break-up Time of Tear Film in Normal Subjects, **Am J Ophthalmol** 1979; 88: 752-7.
80. Sullivan DA, Rocha EM, Ullman MD, et. al.; Androgen regulation of the meibomian gland. **Adv Exp Med Biol** 1998; 438: 327-31.
81. Azzarolo AM, Mircheff AK, Kaswan RL, et. al.; Androgen Support of Lacrimal Gland Function, **Endocrine** 1997; 6: 39-45.

82. 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: 1261-5.
83. Allen SH, Sharp GC, Wang G, et. al.; Prolactin Levels and Antinuclear Antibody Profiles in Women Tested for Connective Tissue Disease, **Lupus** 1996; 5: 30-7.
84. Johnson EO, Moutsopoulos HM; Neuroendocrine Manifestations in Sjögren's Syndrome. Relation to the Neurobiology of Stress, **Ann N Y Acad Sci** 2000; 917: 797-808.
85. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, et. al.; Menopause and Tear Function: the Influence of Prolactin and Sex Hormones on Human Tear Production, **Cornea** 1998; 17: 353-8.
86. Nagler RM, Pollack S; Sjögren's Syndrome Induced by Estrogen Therapy, **Semin Arthritis Rheum** 2000; 30: 209-14.
87. Taiym S, Haghghat N, Al-Hashimi I; A Comparison of the Hormone Levels in Patients with Sjögren's Syndrome and Healthy Controls, **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2004; 97: 579-83.
88. Carsons S; A Review and Update of Sjögren's Syndrome: Manifestations, Diagnosis and Treatment, **Am J Manag Care** 2001; 7: 433-43.
89. Cho P, Brown B; Review of the Tear Break-up Time and a Closer Look at the Tear Break-up Time of Hong Kong Chinese, **Optom Vis Sci** 1993; 70: 30-8.
90. Patel S, Virhia SK, Farrell P; Stability of the Precorneal Tear Film in Chinese, African, Indian and Caucasian Eyes, **Optom Vis Sci** 1995; 72: 911-5.
91. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et. al.; Functional Aspects of the Tear Film Lipid Layer, **Exp Eye Res** 2004; 78: 347-60.
92. Bron AJ, Tiffany JM; The Contribution of Meibomian Disease to Dry Eye, **Ocul Surf** 2004; 2: 149-65.
93. McCulley JP, Shine WE; The Lipid Layer of Tears: Dependent on Meibomian Gland Function, **Exp Eye Res** 2004; 78: 361-5.
94. Korb DR, Baron DF, Herman JP, et. al.; Tear Film Lipid Layer Thickness as a Function of Blinking; **Cornea** 1994; 13: 354-9.

95. Mathers WD, Daley TE; Tear Flow and Evaporation in Patients with and without Dry Eye, **Ophthalmology** 1996; 103: 664-9.
96. Mathers WD, Binarao G, Petrol M; Ocular Water Evaporation and the Dry Eye. A New Measuring Device, **Cornea** 1993; 12: 335-40.
97. Mathers W; Evaporation from the Ocular Surface, **Exp Eye Res** 2004; 78: 389-94.
98. Goto E, Endo K, Suzuki A, et. al.; Tear Evaporation Dynamics in Normal Subjects and Subjects with Obstructive Meibomian Gland Dysfunction, **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2003; 44: 533-9.
99. Mackie IA, Seal DV; Diagnostic Implications of Tear Protein Profiles, **Br J Ophthalmol** 1984; 68: 321-4.
100. Craig JP, Blades K, Patel S; Tear Lipid Layer Structure and Stability Following Expression of the Meibomian Glands, **Ophthalmic Physiol Opt** 1995; 15: 569-74.
101. Chen HB, Yamabayashi S, Ou B, et. al.; Structure and Composition of Rat Precorneal Tear Film. A Study by an in vivo Cryofixation, **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1997; 38: 381-7.
102. Nichols KK, Nichols JJ, Zadnik K; Frequency of Dry Eye Diagnostic Test Procedures Used in Various Modes of Ophthalmic Practice, **Cornea** 2000; 19: 477-82.
103. Korb DR; Survey of Preferred Tests for Diagnosis of Tear Film Disorders and Dry Eye, **Cornea** 2000; 19: 483-6.
104. Lemp MA; Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. **Clao J** 1995; 21: 221-32.
105. Proust JE, Arenas E, Petroustos G, Pouliquen Y; The Lacrimal Film, Structure and Stability, **J Fr Ophtalmol** 1983; 6: 963-9.
106. Goren MB, Goren SB; Diagnostic Tests in Patients with Symptoms of Keratoconjunctivitis Sicca, **Am J Ophthalmol** 1988; 106: 570-4.
107. Nichols JJ, Nichols KK, Puent B, et. al.; Evaluation of Tear Film Interference Patterns and Measures of Tear Break-up Time, **Optom Vis Sci** 2002; 79: 363-9.

108. Liu H, Begley CG, Chalmers R, et. al.; Temporal progression and Spatial Repeatability of Tear Breakup, **Optom Vis Sci** 2006; 83: 723-30.
109. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ; Effect of Fluorescein Instillation on the Pre-corneal Tear Film Stability, **Curr Eye Res** 1985; 4: 9-12.
110. Cho P, Brown B, Chan I, et. al.; Reliability of the Tear Break-up Time Technique of Assesing Tear Stability and the Locations of the Tear Break-up in Hong Kong Chinese, **Optom Vis Sci** 1992; 69: 879-85.
111. Rengstorff RH; The Precorneal Tear Film: Breakup Time and Location in Normal Subjects, **Am J Optom Physiol Opt** 1974; 51: 765-9.
112. Bron AJ; Diagnosis of Dry Eye, **Surv Ophthalmol** 2001; 45: 221-6.
113. Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, et. al.; Characterization of Ocular Surface Symptoms from Optometric Practices in North America, **Cornea** 2001; 20: 610-8.
114. Chan-Ling T; Sensitivity and Neural Organization of the Cat Cornea, **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1989; 30: 1075-82.
115. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S; The European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. Sensitivity and Specificity of Tests for Ocular and Oral Involvement in Sjögren's Syndrome. **Ann Rheum Dis** 1994; 53: 637-47.
116. Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K; Results of a Population-based Questionnaire on the Symptoms and Lifestyles Associated with Dry Eye, **Cornea** 1999; 18: 408-11.
117. Goto T, Zheng X, Klyce SD, et. al.; Evaluation of the Tear Film Stability After Laser in Situ Keratomileusis Using the Tear Film Stability Analysis System, **Am J Ophthalmol** 2004; 137: 116-20.
118. AbelsonMB, Ousler GW 3rd, Nally LA, et. al.; Alternative Reference Values for Tear Film Break up Time in Normal and Dry Eye Populations, **Adv Exp Med Biol** 2002; 506: 1121-5.
119. Mishima S, Gasset A, Klyce SD Jr, et. al.; Determination of Tear Volume and Tear Flow, **Invest Ophthalmol** 1966; 5: 264-76.

120. Stodtmeister R, Kessler KF, Schlörer J; Tear Film Break-up Time with Different Stains, **Klin Monatsbl Augenheilkd** 1983; 183: 110-4.
121. Cho P, Brown B, Lau C; Effect of Fluorescein on the Tear Stability of Hong Kong-Chinese, **Optom Vis Sci** 1996; 73: 1-7.
122. Prause JU, Norn MS; Relation between Blink Frequency and Break-up Time?, **Acta Ophthalmol** 1987; 65: 19-22.
123. Cho P, Brown B; The Effect of Benoxinate on the Tear Stability of Hong Kong-Chinese, **Ophthalmic Physiol Opt** 1995; 15: 299-304.
124. Johnson ME, Murphy PJ; The Effect of Instilled Fluorescein Solution Volume on the Values and Repeatability of TBUT Measurements, **Cornea** 2005; 24: 811-7.
125. Cho P, Leung L, Lam A, Choi A; Tear Break-up Time: Clinical Procedures and their Effects, **Ophthalmic Physiol Opt** 1998; 18: 319-24.
126. Yap M; Tear Break-up Time is Related to Blink Frequency, **Acta Ophthalmol** 1991; 69: 92-4.
127. Brown B, Cho P, Yap MK; Mechanical Manipulation of the Lids and Tear Break-up Time Measurements in Hong Kong Chinese, **Ophthalmic Physiol Opt** 1993; 13: 233-8.
128. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K; The Repeatability of Clinical Measurements of Dry Eye, **Cornea** 2004; 23: 272-85.
129. Cho P; Reliability of a Portable Noninvasive Tear Break-up Time Test on Hong Kong Chinese, **Optom Vis Sci** 1993; 70: 1049-54.
130. Van Haeringen NJ; Aging and the Lacrimal System, **Br J Ophthalmol** 1997; 81: 824-6.
131. Al-Abdulmunem M; Relation between Tear Breakup Time and Spontaneous Blink Rate, **Int Contact Lens Clin** 1999; 26: 117-20.
132. Collins M, Seeto R, Campell L, Ross M; Blinking and Corneal Sensitivity, **Acta Ophthalmol** 1989; 67: 525-31.
133. Gilbard JP, Farris RL; Ocular Surface Drying and Tear Film Osmolarity in Thyroid Eye Disease, **Acta Ophthalmol** 1983; 61: 108-16.

134. Holly FJ; Formation and Rupture of the Tear Film, **Exp Eye Res** 1973; 15: 515-25.
135. Patel S, Henderson R, Bradley L, et. al.; Effect of Visual Display Unit Use on Blink Rate and Tear Stability, **Optom Vis Sci** 1991; 68: 888-92.
136. Goldestein R, Walrath LC, Stern JA, Strock BD; Blink Activity in a Discrimination Task as a Function of Stimulus Modality and Schedule of Presentation, **Psychophysiology** 1985; 22: 629-35.
137. Zhang YL, Matar OK, Craster RV; Analysis of Tear Film Rupture: Effect of Non-Newtonian Rheology, **J Colloid Interface Sci** 2003; 262: 130-48.
138. Goto E, Tseng SC; Kinetic Analysis of Tear Interference Images in Aqueous Tear Deficiency Dry Eye Before and After Punctal Occlusion, **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2003; 44: 1897-905.
139. Franck C; Fatty Layer of the Precorneal Film in the 'Office Eye Syndrome', **Acta Ophthalmol** 1991; 69: 737-43.
140. Franck C, Palmvang IB; Break-up Time and Lissamine Green Epithelial Damage in 'Office Eye Syndrome'. Six-month and One-year Follow-up Investigations, **Acta Ophthalmol** 1993; 71: 62-4.
141. Franck C; Eye Symptoms and Signs in Buildings with Indoor Climate Problems ('Office Eye Syndrome'), **Acta Ophthalmol** 1986; 64: 306-11.
142. Wolkoff P, Nojgaard JK, Franck C, Skov P; The Modern Environment Desiccates the Eyes?, **Indoor Air** 2006; 16: 258-65.
143. 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.
144. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, et. al.; Effect of Periocular Humidity on the Tear Film Lipid Layer, **Cornea** 1996; 15: 129-34.
145. Ozdemir M, Bakaris S, Ozdemir G, et. al.; Ocular Surface Disorders and Tear Function Changes in Patients with Chronic Renal Failure, **Can J Ophthalmol** 2004; 39: 526-32.

146. Inoue K, Kato S, Ohara C, et. al.; Ocular and Systemic Factors Relevant to Diabetic Keratoepitheliopathy, **Cornea** 2001; 20: 798-801.
147. Nepp J, Abela C, Polzer I, et. al.; Is there a Correlation between the Severity of Diabetic Retinopathy and Keratoconjunctivitis Sicca?, **Cornea** 2000; 19: 487-91.
148. Saito J, Enoki M, Hara M, et. al.; Correlation of Corneal Sensation, but not of Basal or Reflex Secretion, with the Stage of Diabetic Retinopathy, **Cornea** 2003; 22: 15-8.
149. Goebbels M; Tear Secretion and Tear Film Function in Insulin Dependent Diabetes, **Br J Ophthalmol** 2000; 84: 19-21.
150. Yoon KC, Im SK, Seo MS; Changes of Tear Film and Ocular Surface in Diabetes Mellitus, **Korean J Ophthalmol** 2004; 18: 168-74.
151. Ozdemir M, Buyukbese MA, Cetinkaya A, Ozemir G; Risk Factors for Ocular Surface Disorders in Patients with Diabetes Mellitus, **Diabetes Res and Clin Pract** 2003; 59: 195-9.
152. Dogru M, Katakami C, Inoue M; Tear Function and Ocular Surface Changes in Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus, **Ophthalmology** 2001; 108: 586-92.
153. Aragona P, Giuffrida S, Di Stefano G, et. al.; Ocular Surface Changes in Type 1 Diabetic Patients, **Adv Exp Med Biol** 2002; 506: 667-72.
154. Crandall DC, Leopold IH; The Influence of Systemic Drugs on Tear Constituents, **Ophthalmology** 1979; 86: 115-25.
155. Van Haeringen NJ, Glasius E; Lysosomal Hydrolases in Tears and the Lacrimal Gland; Effect of Acetylsalicylic Acid on the Release from the Lacrimal Gland, **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1980; 19: 826-9.
156. Basu PK, Pimm PE, Shephard RJ, Silverman F; The Effect of Cigarette Smoke on the Human Tear Film, **Can J Ophthalmol** 1978; 13: 22-6.
157. Wieslander G, Lindgren T, Norback D, Venge P; Changes in the Ocular and Nasal Signs and Symptoms of Aircrews in Relation to the Ban on Smoking on Intercontinental Flights, **Scand J Work Environ Health** 2000; 26: 514-22.