

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TAVŞANLARDA ALT KAPAK EKTROPIYON MODELİNDE
MEİBOMİAN BEZ DEĞİŞİKLİKLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Dr.Fatma ÖZKAL

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Zafer ONARAN

Haziran 2019

KIRIKKALE

TUTANAKTIR

Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Göz Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde Doç. Dr. Zafer Onaran danışmanlığında yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Fatma Özkal'ın "Tavşanlarda alt kapak ektropiyon modelinde meibomian bez değişikliklerinin incelenmesi" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası " Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Fatma Özkal uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 26.06.2019

ÜYE

Doç. Dr. Zafer Onaran
Kırıkkale Üniversitesi

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Doç. Dr. Zafer ONARAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Dip. Tes. No: 102935

ÜYE

Doç. Dr. Berrak Ş. Gediz
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Ulucanlar Göz Hastanesi
(Kurum Dışı Üye)

Doç. Dr. Berrak Ş. Gediz
Göz Hastalıkları Uzmanı
Dip. Tes. No: 6448-74940
Sağlık Bakanlığı Uzmanlar Göz Hastanesi

Doç. Dr. Berrak Ş. Gediz
Göz Hastalıkları Uzmanı
Dip. Tes. No: 6448-74940
Sağlık Bakanlığı Uzmanlar Göz Hastanesi

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Nesrin B. Gökçınar
Kırıkkale Üniversitesi

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Yrd. Doç. Dr. Nesrin B. Gökçınar
Göz Hastalıkları AD.
Dip. No: 112378 Uz. Tes. No: 78926

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında klinik ve cerrahi bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve aktaran tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam Doç. Dr. Zafer Onaran'a, mesleki olarak eğitimime çok önemli katkıları olan ve mesleki becerelerini aktaran değerli hocalarım Doç. Dr. Nurgül Örnek'e, Doç. Dr. Erhan Yumuşak'a, Dr. Öğr. Üyesi Tevfik Oğurel'e, Dr. Öğr. Üyesi Nesrin Büyüktortop Gökçınar'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Veysel Burulday'a, tezime verdiği destek ve tüm zorluklarda yanımda olduğu için teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca yanımda olan canım aileme sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım .

Dr. Fatma Özkal

Haziran 2019, Kırıkkale

ÖZET

AMAÇ: Tavşanlara deneysel ekтроpiyon modeli uygulayarak ekтроpiyonun meibomian bezleri üzerine etkisini infrared meibografi ile ve histopatolojik olarak incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda 11 adet tavşanın her birinin bilateral alt göz kapakları çalışmaya dahil edildi. Tavşanların 3'ü kontrol grubunu oluşturdu. Kalan 8 adet tavşanın 3'ü 1.grubu, 5'i 2.grubu oluşturdu. Grup 1 ve grup 2'deki tavşanlara, alt kapak ekтроpiyon oluşturacak şekilde perioküler cilde suture edildi. Üçüncü hafta kontrolünde suturelerin gevşediği görüldü. Birinci ayda kontrol grubu ve 1. grubu oluşturan tavşanlar ötanazi yapılarak alt kapaklar eksize edildi. Meibomian bezleri meibografi ve histopatoloji ile değerlendirildi. İkinci grubu oluşturan tavşanların birinci ayda alt kapaklarına medial-lateral katotomi ve alt bacak kantoliz yöntemi ile kalıcı ekтроpiyon modeli oluşturuldu. İkinci ayda 2.grup tavşanlar ötanazi yapılarak alt kapaklar eksize edildi. Meibomian bezleri infrared meibografi ve histopatoloji ile değerlendirildi.

BULGULAR: Meibografi yüzdeleri (meibomian bez hasarı yüzdesi) ortalama değerleri kontrol grubu, Grup 1 ve grup 2'de sırasıyla $12,86 \pm 0.4$, $24,58 \pm 1.9$ ve $31,23 \pm 3.8$ olarak bulundu ve gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$). Meibografi derecesine göre grup1, grup 2 ve kontrol grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.01$). Histopatolojik incelemede ekтроpiyon olgularında duktal dilatasyon, asiner atrofi, asiniler arası fibrotik değişiklikler saptandı ve uzayan ekтроpiyonda bulgular anlamlı derecede artmış idi ($p < 0.01$). Meibomian bez hasarını gösteren artan meibografi yüzdeleri ile histopatolojik gradeleme arasında pozitif korelasyon saptandı ($R=0.903$, $p<0.001$). Meibografi derecesi ile histopatolojik gradeleme arasında pozitif korelasyon saptandı ($R=0.866$, $p<0.001$).

SONUÇ: Ekтроpiyonun ve uzamış ekтроpiyon süresinin meibomian bezi üzerinde artan olumsuz etkisi infrared meibografi ve histopatoloji ile doğrulanabilir. Ekтроpiyonun tedavisinde gecikmenin meibomian bezlerde hasara neden olacağının göz önünde bulundurulması faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tavşan, Ekтроpiyon, Meibomian bez, Meibografi,

ABSTRACT

PURPOSE: To investigate the effects of ectropion on meibomian glands using infrared meibography and histopathology by applying experimental ectropion model on rabbits.

MATERIALS AND METHODS: Bilateral lower eyelids of every one of 11 rabbits were included in the study. 3 rabbits were assigned to control group. 3 and 5 of the remaining 8 rabbits were assigned to group 1 and group 2, respectively. Periocular skin of rabbits in group 1 and group 2 were sutured to form lower lid ectropion. At the third week, it is observed that sutures were loosened. In the first month, by euthanizing rabbits assigned to control group and group 1, lower eyelids were excised. Meibomian glands were evaluated by meibography and histopathology. Permanent ectropion model was formed in rabbits of the second group by applying medial-lateral cathotomy to the lower eyelids and lower leg cantolysis method in the first month. In the second month, by euthanizing rabbits in group 2, lower eyelids were excised. Meibomian glands were evaluated by infrared meibography and histopathology.

RESULTS: It is found that the mean value of meibography percentages (percentage of meibomian gland damage) were $12,86 \pm 0.4$, 24.58 ± 1.9 , $31,23 \pm 3.8$ for control group, group 1, and group 2, respectively and there was a statistically significant difference among groups ($p < 0.01$). According to the degree of meibography, statistically a significant difference was found between group1, group 2 and control group ($p < 0.01$). Based on histopathological examination, the ductal dilatation, acinar atrophy, fibrotic changes between acinis were detected in ectropion cases and findings were significantly increased in prolonged ectropion ($p < 0.01$). There was a positive correlation between increased meibography percentages showing meibomian gland damage and histopathological grading ($R = 0.903$, $p < 0.001$). A positive correlation was found between meibography grade and histopathological grading ($R=0.866$, $p < 0.001$) .

CONCLUSIONS: Increased negative effects of ectropion and prolonged ectropion on meibomian gland can be verified by using infrared meibography and histopathology. It will be beneficial to consider that delay in ectropion treatment will cause damage to meibomian glands.

Key words: Rabbit, Ectropion, Meibomian gland, Meibography



KISALTMALAR

MGD Meibomian Gland Disfonksiyonu

TFL Tear Film Lipid Layer (Gz Yaşı Film Lipid Tabakası)

OCT Optik koherens tomografi



TABLolar

Tablo 1. Deney protokolünün uygulanışı.

Tablo 2. Meibomian bez kayıp alanın değerlendirilmesinde meiboskor .

Tablo 3. Meibomian bez histolojik derecelendirilmesi.

Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubu meibografi yüzde, meibografi derece ve histopatolojik derecelendirme verileri.

Tablo 5. Meibografi yüzdelerine göre kontrol grubu , grup 1 ve grup 2 değerleri.

Tablo 6. Çalışma ve kontrol gruplarının meibografi derecelerine göre dağılımı.

Tablo 7. Histopatolojik gradelemeye göre grupların dağılımı.

Tablo 8. Meibografi yüzdeleri ve meibografi dereceleri ile histopatolojik gradeleme arasındaki korelasyon değerleri.

ŞEKİLLER

Şekil 1. Meibomian bezinin şematik çizimi.

Şekil 2. Deney protokolünün uygulanması.



RESİMLER

- Resim 1.** Fetal dönemde göz kapaklarının olgunlaşması.
- Resim 2.** Kaş bölgesi ve göz kapaklarının yüzeyel yapısı.
- Resim 3.** Göz kapağı açıldığında görülen yapılar.
- Resim 4.** Üst kapak kesiti.
- Resim 5.** Orbita septum.
- Resim 6.** Tars düzlemlerinin yapısı.
- Resim 7.** Üst ve alt göz kapağının tarsal plaktaki meibom bez topografisi.
- Resim 8.** Meibomian bez fotoğraflaması ve bezin şematik gösterimi.
- Resim 9.** Sagittal düzlemde alınan tavşan göz kapağı kesiti.
- Resim 10.** Göz kapağının histolojik kesiti.
- Resim 11.** Üst ve alt göz kapağında meibomian bez histolojisi.
- Resim 12.** Meiboskor , Beş-derece üzerinden meibomian bezlerinin değerlendirilmesi.
- Resim 13.** Sedasyon anestezisi altında yan pozisyonda yatırılan tavşan.
- Resim 14.** İnfiltrasyon anestezisi uygulaması.
- Resim 15.** Alt kapakta kirpikli kenar santralinden ve perioküler ciltten geçen 5-0 keskin prolen.
- Resim 16.** Alt kapakta kirpikli kenar santralinden ciltten geçen 5-0 keskin prolen ile perioküler cilde sütüre edilmesi.
- Resim 17.** Alt kapak medial kantatomi uygulaması.

- Resim 18.** Medial kantatomi uygulanmış alt kapağın son hali.
- Resim 19.** Alt kapağa lateral kantotomi ve alt bacak kantoliz uygulaması.
- Resim 20.** Yapılan işlemler sonunda serbestleşen alt kapak.
- Resim 21.** Serbestleşen alt kapağın kirpikli kenar komşuluğundaki ciltten geçen 5-0 keskin prolene ile perioküler cilde suture edilmesi.
- Resim 22.** Kontrol grubu meibografik ölçümü.
- Resim 23.** Grup 1 tavşanlarından derece 2 meibografik ölçümü.
- Resim 24.** Grup 2 tavşanlarından derece 3 meibografik ölçümü
- Resim 25.** Kontrol grubu histolojik değerlendirme (grade 0) .
- Resim 26.** Grup 1; asinilerde hafif atrofi, hafif duktal dilatasyon, asiniler arasında gelişen fibrozis, subepitelyal polimorf hücre infiltrasyonu (grade 1).
- Resim 27.** Grup 2; duktus yapısında hafif dilatasyon, asinilerde belirgin atrofi, asiniler arasında gelişen fibrotik yapı (grade 2).
- Resim 28.** Grup 2; belirgin duktal dilatasyon, belirgin asiner atrofi, belirgin subepitelyal fibrozis, meibomian glandda belirgin azalma (grade 3).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEZ KABUL ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
RESİMLER DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA.....	46
6.KAYNAKLAR.....	54

1.GİRİŞ

Göz kapakları gözü dış etkenlerden korur, anatomik yapıları ve fizyolojik fonksiyonları ile oküler yüzeyin devamlılığını sağlamada önemli role sahiptir. Sağlıklı bir göz ve normal bir görme için tam kapanan, düzgün, sağlıklı göz kapakları şarttır. Meibomian bezler, alt ve üst kapaklarda tarsın içerisinde, vertikal olarak yerleşmiş modifiye sebace bezlerdir. Meibomian gland disfonksiyonu (MGD), kuru göz hastalığının en önde gelen nedenlerinden biri olmasının yanı sıra, oftalmologların klinikte sık karşılaştığı göz problemlerinden biridir. Tanım olarak, sıklıkla terminal duktus obstrüksiyonu ve/veya glandüler sekresyonda niceliksel veya niteliksel bir salgı değişikliği ile karakterize olan, meibomian bezlerin kronik ve difüz bir anomalisidir ve bu durum, gözyaşı tabakası değişiklikleri, irritasyon belirtileri, klinik olarak belirgin inflamasyon ve oküler yüzey hastalığı ile sonuçlanabilir. Meibomian bezler tarafından üretilen lipidler, aköz tabakanın buharlaşmasını engelleyerek ve yüzey gerilimini azaltarak gözyaşı tabakası stabilitesini sağlayan, gözyaşının yüzeyel lipid tabakasının ana bileşenleridir. Bu nedenle, meibomian lipidler gözyaşı tabakasının sağlığı ve bütünlüğü açısından büyük önem taşımaktadır. Patofizyolojide birçok faktör rol oynar ve hastalığın seyri genellikle ilerleyici bir süreci kapsar (1).

Hiperkeratinizasyon, asiner atrofi, inflamasyon ve bakteriler ile enfeksiyon, MGD patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Hiperkeratinizasyon, obstrüktif MBD'nin en önemli nedenidir ve inflamasyon olmaksızın bezlerde dilatasyon ve atrofiye yol açmaktadır. Epitelyal keratinizasyonu arttıran faktörler arasında ileri yaş, hormonal değişiklikler, ilaç ve kimyasalların toksik etkileri, meibomian lipidlerin yıkım ürünleri, epinefrin içeren göz damlaları ve kontakt lens kullanımı gibi dış etkenler sayılabilir (2,3). MGD için belirlenmiş risk faktörleri, "Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalışma Grubu Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri Belirleme Komitesi" raporunda oftalmik ve sistemik risk faktörleri olarak gruplandırılmıştır. Oftalmik risk faktörleri arasında aniridi, kronik blefarit (ön veya arka), kontakt lens kullanımı, demodeks infestasyonu, gevşek kapak sendromu, dev papiller konjonktivit, iktiyozis, Salzmann nodüler dejenerasyonu ve trahom sayılmıştır. Sistemik risk faktörleri ise; başta ileri yaş olmak üzere, rozasea, androjen yetmezliği gibi hormonal bozukluklar, Sjögren sendromu,

Stevens-Johnson sendromu, atopi, sikatrisiyel pemfigoid ve ektodermal displazi olarak sıralanmıştır (4).

MGD birçok teknik ile tanı konulabilmekle beraber meibografi bu yöntemlerden biridir. Meibografi ters çevrilmiş kapak kenarının, transillüminasyon biyomikroskopisi kullanılarak infrared fotoğrafının veya video imajının çekilmesi işlemidir. Meibografi ile MBD'da bez ağzlarını darlığı ya da tıkanıdığı veya bezlerdeki distansiyon ya da kanallardaki dilatasyon ya da bez yapılarının kaybı gösterilebilir (5-6).

Ektropiyon göz kapağı kenarının dışa doğru kıvrılarak, göz küresi yüzeyine bitişik duramamasıdır. Göz kapağının bir kısmının hafif derece tutulumundan kapağın ve/veya kapakların tamamının tutulumuna kadar farklı derecelerde olabilir (7-8). Genellikle alt göz kapağında daha sıktır ve sıklıkla alt kapak için kullanılan bir terimdir. Çünkü alt göz kapağı yerçekiminden ve mekanik güçlerden daha fazla etkilenir (9). Ayrıca alt göz kapağı tarsı vertikal olarak daha kısadır ve bunun sonucu olarak tarso-kantal yapılar daha gevşektir (8-10). Ektropiyon konjenital ve edinsel olarak sınıflandırılmaktadır. Konjenital ektropiyon nadir bir durum olup, genellikle göz kapağının doğuştan defektine bağlı olarak geliştiği için skatrisiyel ektropiyonun bir formu olarak da düşünülmektedir (8,11,12,13). Edinsel ektropiyonlar ise genellikle; involüsyonel, skatrisiyel, mekanik, paralitik olarak sınıflandırılmaktadır (8,14). İnvölüsyonel ektropiyon yaşa bağlı gelişen ektropiyon olup sadece alt göz kapağı etkilenir. Patogenezinde medial/lateral kantal tendon, tarsus gibi kapak destek yapılarının gevşemesi, aktinik cilt değişiklikleri rol oynar (15,16,17). Skatrisiyel ektropiyon, alt göz kapağındaki geçirilmiş cerrahi ya da yanık gibi nedenlere bağlı olarak cilt ve altındaki dokuların kontraktürü sonucu gelişir, sık karşılaşılan ektropiyon grubudur(18). Paralitik ektropiyon (nörojenik), sıklıkla fasiyal sinir paralizisi sonrası meydana gelir, ciddi paralizisi durumlarında üst ve alt göz kapaklar birlikte etkilenmektedir. Mekanik ektropiyon, göz kapağını mekanik olarak aşağı doğru çeviren tümör ve kistler nedeniyle meydana gelir (19,20).

Göz kapağı ile göz küresinin apozisyonun meibomian bezlerin homeostazisi için önemli bir faktör olduğu hipotezini doğrulamak için ektropiyonun ve uzamış ektropiyonun meibomian bezlerine etkilerini histopatolojik ve infrared meibografik olarak incelemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.GÖZ KAPAK EMBRİYOLOJİSİ

Fertilizasyondan sonra nöral katmanın en uç ön bölümünden beyin ve göz oluşur. Göz kapağı embriyolojisi insanlarda embriyolojik period ve fetal period olmak üzere iki perioda ayrılır. Embriyolojik period fertilizasyondan ile başlar ve 8.haftada tamamlanır. Fetal period ise 8. haftadan doğuma kadar uzanır (21).

Erken embriyolojik dönemde ektoderm dışta, endoderm içte ve mesoderm bu iki tabakanın arasında olmak üzere üç ana germ tabakası bulunmaktadır. Ektoderm başlangıçta tek hücre katmanı olup proliferasyon olarak periderm adı verilen skuamöz epitel tabakasını ve bazal tabakayı oluşturur . Daha sonra fetal hayatın 11.hafta civarında periderm tabakasının derin kısmında intermediate hücre tabakası oluşur. Bu katmandaki hücelere keratinosit denir ve dış tabakadaki matür epidermisin öncüsüdür (22,23).

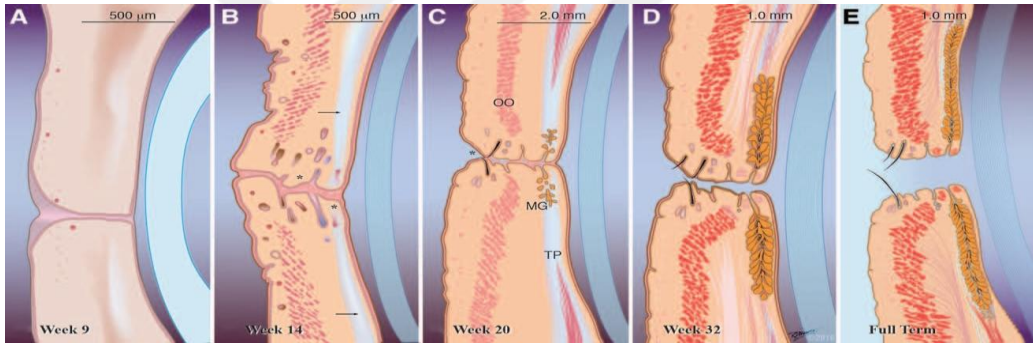
Göz kapağı hem sekonder mezenkimden ve hem de yüzey ektoderminden gelişir. Yüzey ektoderminden konjonktiva, cilt epiteli, saç folikülleri, Zeis bezleri, Moll bezleri ve meibomian bezleri gelişir. Mezenkimden ise tarsal plak, levator kas, orbikularis kas, orbital septum ve tarsal kas gelişir (21,24). Göz kapağının mezenkimal orijini kranial krest hücrelerinden, kan damarları endoteliumu ile orbita ve göz kapağı striat kasları mezodermal yapıdan orjin alır (24).

Göz kapağı gelişimi farklı fazlardan oluşur: göz kapağı oluşumu, füzyon, gelişme, separasyon ve göz kapağı yapılarının olgunlaşması gibi fazları vardır. Ancak fazların aynı anda bir arada var olabileceğinden, literatürde embriyonik ve fetal evreler olmak üzere daha basit bir kronolojik sınıflandırma tercih edilmektedir (21,24,25).

Göz kapağı füzyon sürecinde, 8. hafta civarında, düzleşen periderm hücreleri yuvarlak ve küboidal periderm hücrelerine dönüşerek proliferatif değişiklikler izlenmektedir. Periderm hücrelerinin proliferatif değişiklikleri karşı göz kapağı ile temas edene kadar devam eder. Her iki taraf arasında bir bağlantı kurulduğunda, bu periderm hücreleri tekrar yassılaşıp ve korneanın üzerini saracak şekilde bir tabaka oluşturur (26,27,28).

Göz kapağı yapılarının gelişimi, göz kapağı füzyon gelişiminin hemen ardından 9.haftada başlar. Bu haftada ilk görünen (40 ± 2 mm) orbikülaris oküli kasının orbital kısmıdır (26-29).

Meibomian bezi ilk görünümü de 11.hafta civarında gerçekleşir (21). Dermis ve üzerini örten epidermis arasında bir dizi sinyal sürecinden sonra, meibomian bez epitelyal plakları gelişir. Bağlanma kanalları ve salgı halokrin sebace asiniler farklılaşır. Meibomian yapının merkezi epitel silindiri ve duktal yapıları gelişir (21,29). Meibomian lümen epitelindeki keratohyalin granülleri izlenir (30). Meibom bezi dallanması ilk olarak 20.haftada gözlenir ve göz kapağı ayrışması da bu haftada olur (29,30,31). Başlangıçta, üst ve alt göz kapaklarının meibom bezlerinin uzunluğu yaklaşık olarak eşittir ve ancak daha sonra üst göz kapağı dış yüzeyindeki bezlerin alt kısımları büyüme gösterir (21).



Resim 1. Fetal dönemde göz kapaklarının olgunlaşması (21).

A. (9. Hafta) (40 ± 2 mm) Göz kapağı füzyonunun ardından yüzey epitelin altta yatan mezenkime yayılması .Ortaya çıkan ilk orbikülaris oküli kası.

B. (14. haftaya kadar) (121 ± 11 mm) Göz kapağı ayrı katmanlara ayrılmıştır. Göz kapağı kenarının yakınında ilkel kirpikler, yağ ve ter bezleri (*) görülür. İlkel tarsal plak oluşmuştur (ok).

C. (20. Hafta) (195 ± 15 mm). Her ne kadar göz kapakları hala görünür şekilde birleşik olsada, ayrılma mikroskobik seviyede anteriordan başlamıştır (*). Meibom bezi salınımı ilk önce gözlenir ve tarsal plak önemli ölçüde uzar. Orbikülaris oküli kası gelişmektedir. Göz kapağı kenarını delmek üzere olan olgunlaşmış kirpik kökleri de belirgindir.

D. (32 hafta) (301 ± 33 mm) Göz kapağı neredeyse tamamen gelişmiş bir görünüm alır. Meibomian bezlerinin uzunluğu artar ve tarsal plakanın uzunluğunun üçte ikisinde bulunur. Göz kapakları ayrılmış olup gözler hala gözle görülür bir şekilde kapalı görünmektedir.

E. (Tam dönem) Göz kapaklarının doğumda, yetişkin insandan farklı olmayan son görünüşü. OO, orbikularis okülü kası; MG, Meibomian bezleri; TP, tarsal plakası.

2.2.GÖZ KAPAĞI FİZYOLOJİSİ

Göz kapakları oküler yüzeyi devamlılığı sağlanır. Kapaklar gözleri korur, nemlendirir ve kornea yüzeyini sürekli temizler (32).

Göz kapağı ön ve arka lamel olarak ikiye ayrılıp; ön lamel cilt, orbikularis kası ve bezlerden oluşurken , arka lamel tars, konjonktiva, ve bezlerden oluşur. Göz kapağı temel hareketleri açılma ve kapanma şeklindedir. Göz kapaklarının açılması levator palpebra superior kası, alt kapak retraktörleri ve müller düz kası ile sağlanır. Kapanma ise kapak aralığını çepeçevre saran orbikularis okülü kası ile gerçekleşir (33).

Açılma: Levator palpebra superior kası üst göz kapağının ana retraktörü olup bu kasın kasılması ile üst kapak yerçekimine karşı bir hareket gerçekleştirir ve yukarı kalkar. Levator kası okülomotor sinirin (3. Kranyal sinir) superior dalı ile innerve edilmektedir. Bu dal aynı zamanda üst rektus kasını da innerve eder. Bu şekilde yukarı bakışlarda göz küresi göz kapaklarındaki yükselmeyi takip eder (34).

Üst kapakta minör retraktör olan Müller kası , üst göz kapağında 2 mm'lik bir yükselmeye neden olur. Müller kasındaki adrenerjik reseptörler başlıca α_2 olup, levator kasında β_1 adrenerjik reseptörler bulunmaktadır. Levator kasındaki adrenerjik reseptörlerin uyanıklık halinde, serumda katekolamin seviyeleri yüksek iken tonik göz kapağı pozisyonunun kontrolünde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (35,36).

Alt kapak retraktörleri aşağı bakışta göz kapağını aşağı çeker. Üst kapakta olduğu gibi alt kapak retraktörleri de gözün depresörleri, alt rektus ve alt oblik kasları ile çok yakın ilişki içerisinde. Alt kapak retraktörlerinde zayıflama veya yerinden ayrılma gibi durumlarında alt kapakta vertikal kararsızlık ortaya çıkar ve ektropiyon patofizyolojisinde rol oynayabilir (37).

Kapanma: Göz kapağında ana protraktör kas yedinci kranyal sinir tarafından innerve edilen orbikularis okuli kasıdır. Esas olarak göz kapaklarının kapatılmasından ve göz kırpmadan sorumlu olan bu kas anatomik olarak pretarsal, preseptal ve orbital olarak üçparçaya ayrılmıştır. Pretarsal orbikularisin derin ve yüzeysel başları lakrimal pompa mekanizmasına katkıda bulunur (37).

Orbiküler myofibriller tüm iskelet kasları içinde enküçük çaplı olanlardır. Ayrıca genelde kısa olmakla birlikte farklı uzunlukta myofibrillerdir. Bu uzunluk farkının göz kapağı fonksiyonunda ve yüz ifadesinde kullanılan kompleks hareketler açısından gerekli olduğu düşünülmektedir. Göz kapanması göz kırpma veyaspazm şeklinde olabilir. Orbikularis kasının pretarsal ve preseptal kısımları göz kırpmarefleksi ve istemsiz göz kapanmasından sorumlu iken, orbital kısım istemli göz kırpmadan sorumludur. Gözlerin kapanması durumunda göz küreleri 15 derece kadaryukarı doğru gider. Bu olay iki yanlı olup kapakların kapanması olanaksız olsa bile oluşur ve Charles-Bell Fenomeni olarak bilinir. Bu refleks kornealara uyku durumunda ek bir koruma getirmektedir (37,38).

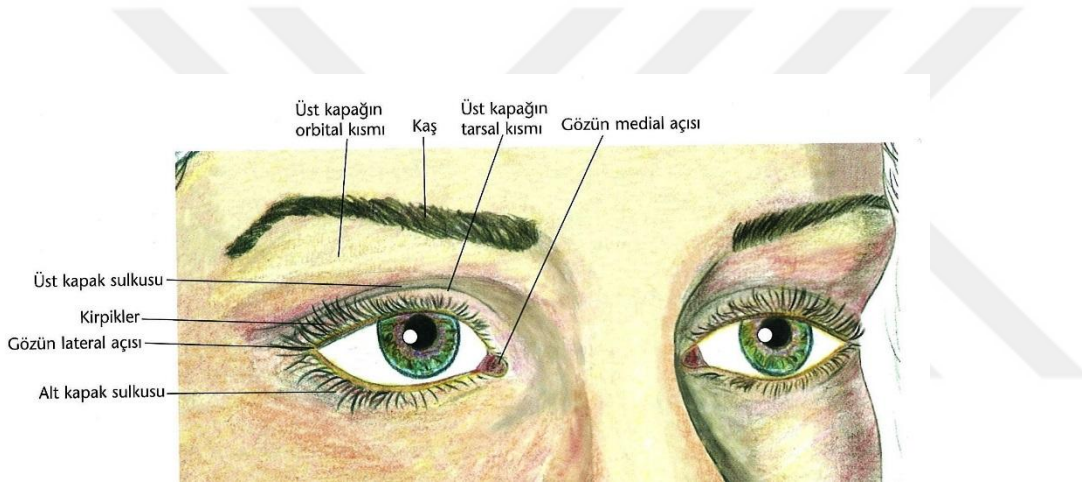
Göz Kırpma: Göz kırpma; spontan, refleks ve istemli olarak 3'e ayrılır. En sık olanı spontan göz kırpmadır. Tam mekanizması halen tartışmalı olsa da son dönem çalışmalar, spontan göz kırpmada esas mekanizmanın levator kasındaki gevşemeden çok orbikularis kasında kasılma olduğunu düşünülmektedir(38). Bu durumda alt kapak sabit kalmaktadır. Kapanma lateral kantustan medial kantusa doğru oluşur, bu hareket ayrıca lakrimal pompa mekanizmasının bileşenlerinden bir tanesidir. Süresi oldukça kısa (1/5sn) olup bu süre imaj süresinden kısa olduğu için spontan göz kırpmanın görme üzerinde rahatsız edici bir etkisi bulunmamaktadır. Sıklığı dakikada 10–20 arasında değişmekle birlikte kişiden kişiye değişir ve çevresel faktörlerden etkilenir. Spontan göz kırpma ile kornea ıslatılır, levator kası ve retina dinlenir ve retina pigmentlerinin rejenerasyonuna olanak sağlanır (39).

Refleks göz kırpma duyuşsal uyarın ile başlatılır. Uyarılar yüzeysel dokunma, ses, parlak ışık ve oküler veya korneal irritasyon şeklinde olabilir. Refleks göz kırpmanın nöral yollarından bir tanesi afferent olarak trigeminal sinirin efferent olarak fasyal sinirin oluşturduğu yoldur (kornea refleksi). Görsel olarak refleks kapanma afferent olarak optik sinirin görev aldığı bir durumdur. Beklenmeyen veya tehdit edici şekilde yaklaşan objeler refleks göz kırpmaya neden olur (tehdit refleksi). Bu reflekste kortikal ileti gereklidir. Fakat parlak ışık nedeniyle oluşan (kamaşma refleksi) ve afferent yolun yine optik sinir

olduğu refleks göz kırpmada kortikal ileti gerekli değildir. Güçlü bir sese tepki olarak afferent yolun 8. kranyal sinir olduğu refleks göz kırpmada bir diğer tiptir (38,39).

2.3.GÖZ KAPAK ANATOMİSİ

Göz küresini üstünden ve altından örterek gözleri koruyan , gözyaşı dağılımına yardımcı olan deri, kas ,diğer doku elemanlarından oluşmuş yapılara göz kapağı denir. Yatay yönelim gösteren göz kapakları orta kısımda daha geniş olup kenarda daha incedir. Alt kapak üst kapağa göre daha küçük ve daha hareketsizdir (40).



Resim 2. Kaş bölgesi ve göz kapaklarının yüzeyel yapısı (40).

Göz kapakları, göz küresinin ön yüzünün % 80 ' ini örter . Gözler kapandığında üst kapak alt kapağa göre daha çok hareket ederek göz küresinin ön yüzeyinin büyük bir kısmını kapatır. Diğer açıktaki kalan kısmını alt kapak kapatır. Sağlıklı bir insanda karşı hizasındaki bir noktaya bakarken üst kapak korneanın üst kenarını örterken alt kapak korneanın heman altında kalır (41).

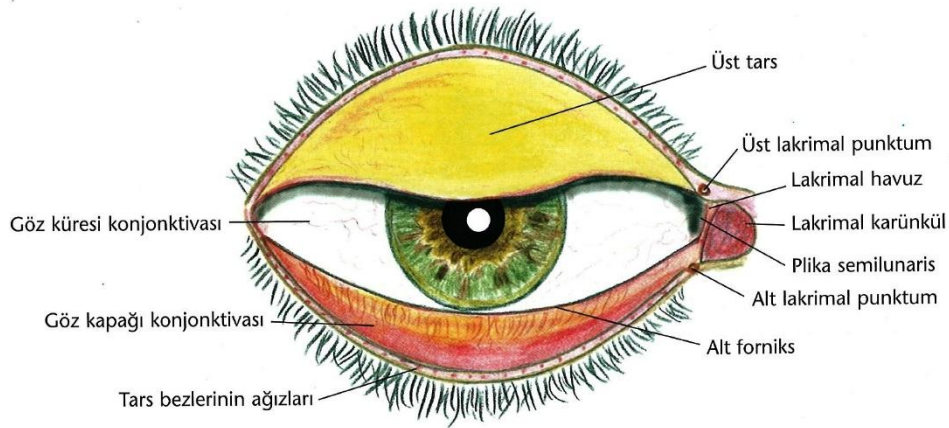
2.3.1.Göz Kapak Sulkusları

Göz kapak kenarlarına paralel sulkuslar bulunur. Levator palpebra kasının aponörotik liflerinin deriye yapıştığı yerde üst sulkus bulunur. Orbikularis oküli kası ile deri arasındaki bağlantıda alt sulkus bulunur. Üst kapak sulkus, alt kapak sulkusa göre daha belirgindir (40).

2.3.2.Kantus ve Kapak Yapıları

Üst ve alt kapak medial ve lateralde açı oluşturacak şekilde birleşirler .Bu yapıya kantus denir (40).

Lateral açıda üst ve alt kapaklar 60° ile birleşirken medial açıda lakrimal havuz denilen üçgen yapı kapakları ayırır. Bu yapının merkezinde lakrimal karüncül bulunur (40).



Resim 3. Göz kapağı açıldığında görülen yapılar (40).

Kapak kenarları temporalde daha keskin olduğu için göz yaşı rahatça mediale yönlenebilmektedir (40). Kapak kenar kalınlığı 2 mm olup yatay olarak 28-30 mm uzunluğundadır . Göz kapak aralığı santralde 9-10 mm olup mediale ve temporale doğru mesafe kısalır. Üst ve alt göz kapağının medial köşesinde herbirinde birer adet olmak üzere toplam 2 adet lakrimal punktum bulunmaktadır. Punktumlar sayesinde göz yaşı karüncüle iletilip oradan buruna direne olur. Alt punktum üst punktuma göre biraz daha lateralde yer alır. Göz kapakları ön ve arka lamellerden oluşur. Ön lamelde deri ve orbikularis okuli kası bulunurken , arka lamelde tars ve konjunktiva bulunmaktadır (41,42).

2.3.3.Kirpikler

Kapak kenarında çok sayıda kirpikler bulunur. Üst kapaktaki kirpikler beş-altı sıra dizilmiş ve sayısı yaklaşık 100-150 olup yukarı doğru kıvrımlıdır. Alt kapak kirpikler üç-dört sıra dizilmiş ve sayısı yaklaşık 50-75 olup aşağı kıvrımlıdır. Her bir kirpiğin zeis bezi olarak bilinen iki sebase bezi vardır. Kirpiklerin yakınında moll bezi olarak bilinen ter

bezleri vardır. Kirpikli kenarın arka lameline meibom bez ağızları açılır. Kirpikler göz yüzeyini korurlar (40).

2.3.4.GÖZ KAPAĞI YAPISI

Yüzeyden başlayarak

1- Deri

2-Deri altı doku

3-Orbikularis oküli

4-Orbita septumu

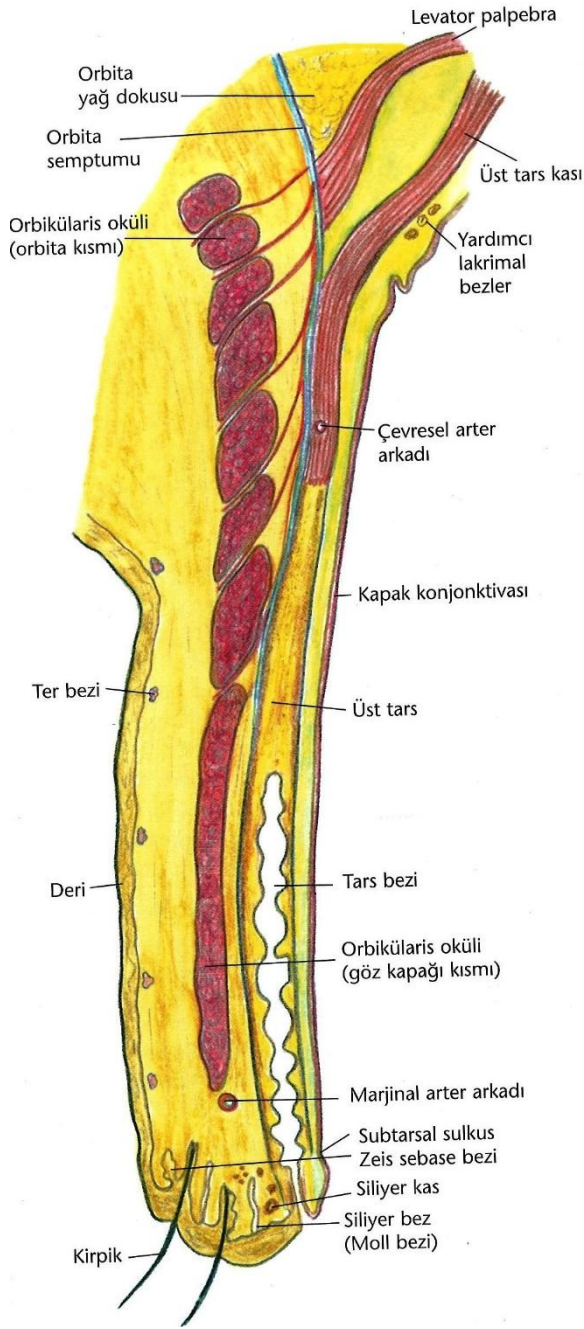
5-Tars

6-Konjuktiva

Üst kapakta alt kapaktan farklı olarak levator palpebralis kası vardır (41, 42).

2.3.4.1.Göz Kapağı Derisi Ve Deri Altı Dokusu

Göz kapağı derisi vücudun diğer bölgelerindeki derilere göre daha incedir. Göz kapağı derisi daha az yağ dokusu bulundurup oldukça esnektir. Üzerinde küçük kıllar ,sebase bezler ve ter bezleri bulunur. Kapak kenarında dermis tabakası kalın olup epidermis tabakasında melanositler mevcuttur. Deri kapak kenarından konjonktivayla birleşir. Çok sayıda elastik lifler içeren deri altı dokusu oldukça gevşektir (40).



Resim 4. Üst kapak kesiti (40).

2.3.4.2. Göz Kapağı Bezleri

Meibom bezleri diğer adıyla tars bezleri üst ve alt kapakta sarı çizgiler şeklinde kapak iç yüzünde görülür (40,43).

Kirpikli kapak kenarında deri ile konjonktiva arasındaki sınırdaki meibom bezlerinin ağızları bulunur. Holokrin yapıya sahip olan meibom bezleri bir çeşit sebase bezdir. Salgı sırasında tüm hücre yapısı dağılır. Meibom bezleri , göz kapağında dikey olarak uzanan büyük merkezi bir kanala sahip yaklaşık 10-15 adet etrafında bir sıra miyoepitel hücresiyle sarılı asinustan oluşur. Asinuslar içinde aktif olarak bölünen hücreler olup hücreler büyüdükçe yağ granülleriyle dolarlar. Salgı esnasında hücrenin çekirdeği küçülmeye başlar, hücre duvarı bozulur ve hücre dağılır. Aynı anda farklı bozulma evrelerinde olan hücreler olabilir ve bozulan hücreler meibom bezi ağızına doğru ilerler. Parasempatik innervasyonla uyarılan bu salgı oldukça yağlı bir yapıya sahip olup göz yaşı stabilitesini sağlamada oldukça önemli role sahiptir (40,43).

Zeis sebase bezleri her bir kirpikte yaklaşık 2 adet olup kirpik foliküllerine açılır. Yapı olarak meibom bezlerine benzese de bir veya iki adet asinus içerir. Zeis sebase bezi salgıladıkları yağ ile kirpiklerin kurumaması ve kırılmasını engeller (40).

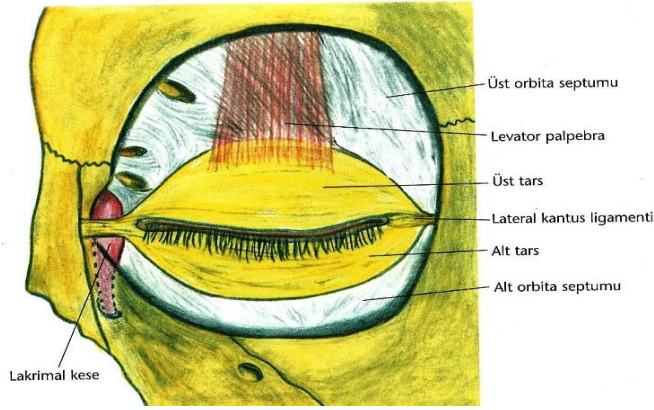
Spiral şeklinde olan moll bezleri bir çeşit ter bezi olup folikül ve kapak kenarlarına açılır. Salgısı sitoplazmanın bir kısmından oluşan apokrin yapıya sahip olup zeis bezi kanalına veya doğrudan kirpiklerin arasından kapak kenarına boşalır (40).

2.3.4.3.Orbikularis Oküli Kası

Göz kapağını çepeçevre sarar ve 7. kranial sinir tarafından uyarılır. Gözü kapatmada primer öneme sahip olan bu kas çizgili yapıdadır (44).

2.3.4.4.Orbita Septumu

Orbita septumu göz kapaklarını orbita çukurundan ayıran fibröz yapıdır. Orbita septumu ile levator aponöroz, üst tars kenarının 3-5 mm süperiorunda birleşirler (43).



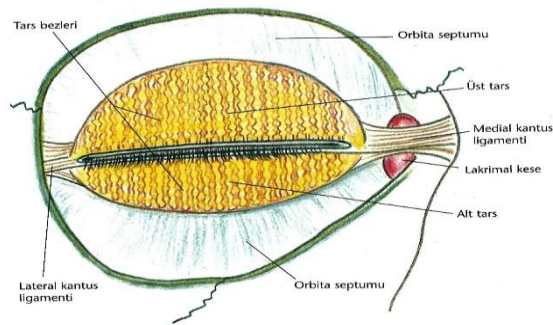
Resim 5. Orbita septumu (40).

Orbita septumu alt kapakta alt orbita kenarındaki periost ve periorbita bileşiminden başlayıp anterior ve süperiora doğru, inferior tarsın 4-5 mm altına kadar ilerler ve burada alt kapak retraktörleriyle birleşir.

Orbita septumu üzerinde yer alan orbikularis oküli kasının derin fasyasıdır. Orbita septumu içinde sinir, damar ve levator palpebra kasının aponörotik lifleri bulunur. Lakrimal bezin göz kapağı kısmını içinde bulundurur (40).

2.3.4.5. Tars

Orbital septum kapak içinde kalınlaşarak kapağa şekli veren yoğun bağ dokusundan oluşan tars düzlemlerini oluşturur. Üst tars alt tarse göre daha büyük olup arka kısmını konjunktiva kaplar (40). Üst tars en yüksek olduğu orta kısımda dikey olarak 10-12 mm kadar, alt kapak tarsı ise 3-5 mm kadardır. Alt ve üst göz kapağı tars düzleminin yatay uzunluğu 25-30 mm , kalınlığı ise 1 mm dir (40,41,42).



Resim 6. Tars düzlemlerinin yapısı (40).

Üst kapakta tarsi sempatik innervasyonu olan müller kası ve 3.CN ile innerve edilen levator kasının apenevrozu tutunur. At kapakta bulunan tarsi sempatik innervasyonu olan alt kapak retraktörleri tutunur (44).

2.3.4.6.Konjonktiva

Göz kapak iç yüzeyini ve limbusa kadar glob yüzeyini kaplayan mukoz membrandır. Damarsal yönden zengin olan konjonktiva dokusu içinde bulunan goblet hücreleri salgıladıkları mucus ve aksesuar lakrimal bezlerin salgıları, göz yaşı film tabakasının esansiyel bileşenlerindedir (40).

2.3.4.7.Göz Kapaklarının Damarları

Göz kapakları zengin kanlanma ve yoğun anastomozlara sahiptir. İnternal karotit arterin dalı olan oftalmik arter orbital septum geçerek kapağı besler ve derin arter sistemi oluşur. Eksternal karotit arterin dalı fasiel arter dallarına ayrılır. Fasiel arterin dalı olan anguler arter medial kantusun 6-8 mm medialinde ve lakrimal kesenin 5 mm önünde orbikularis okülü kasının içine girerek orbital septum delerek oftalmik arterin dorsal nazal dalıyla anastomoz yapar (40).

Göz kapağı kan akımını drene eden venöz sistem de arter sistemine benzer. Yüzeyel venöz sistemde anguler ven derin venöz pleksusu oluşturan oftalmik vene veya fasiel vene drene olur. Derin venöz pleksusu oluşturan oftalmik ven kavernöz sinüse drene olur (40).

2.3.4.8.Göz Kapaklarının Sinir İnnervasyonu

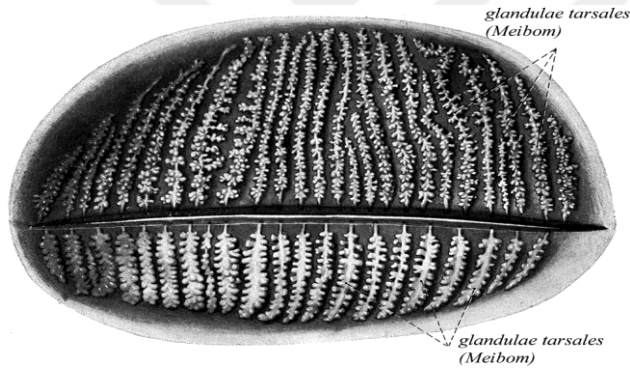
Üst kapak duysal innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik dalından sağlanır. Alt kapak duysal innervasyonu medialde trigeminal sinirin oftalmik dalından, lateralde ise trigeminal sinirin maxiller dalından sağlanır (44).

2.3.4.9.Göz Kapak Lenf Drenajı

Yüzeyel lenf drenajı deri ve orbikularis okülü kasından, derin lenf drenajı ise tars ve konjuktivadan lenfi drene eder. Drene olan lenfler derin parotis lenf düğümlerine ve submandibular lenf düğümlerine oradan da derin servikal lenf düğümlerine dökülür (40).

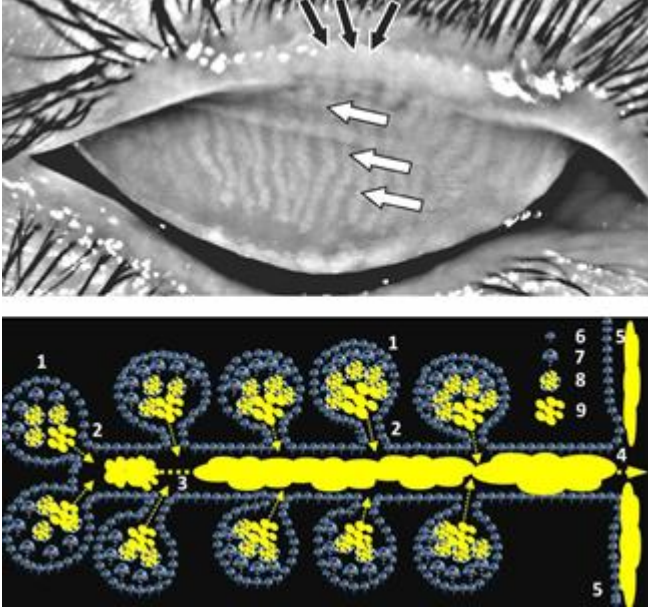
2.4.MEİBOMİAN BEZ

Meibomian bezleri göz adneksinin bir parçası olup ilk kez 1666'da (Meibom, 1666) tarif edildi (45). Meibomian bezler, insan ve hayvanda üst ve alt göz kapağında tarsal plaka boyunca uzanır. Tarsal plak üst kapakta alt kapağa göre daha geniş alanda seyredir. İnsanların üst göz kapağında 20 ile 40 arasında, alt kısmında 20 ile 30 arasında bulunur. Meibom bez anatomi ve salgılama mekanizmaları, yağ bezlerinininkilerine benzemektedir. Lipit bakımından zengin sekresyon (meibum olarak adlandırılır), bir kanal sistemi ve göz kapağı kenarına yerleştirilmiş bir delikle biten bir merkezi kanal vasıtasıyla meibom bezden oküler yüzeye eksprese edilir. Meibum ve sulu gözyaşı göz kırpma sırasında gözyaşı filmini oluşturmak için karışır. Gözyaşı filmi, üst tabakası çoğunlukla meibumdan oluşurken, oküler yüzey epiteli yüzüne bakan kısmı sulu tabakalı bir yapıdır. Meibomian bezlerinin üst kapaktaki salgı kapasitesi alt kapaktakinden daha fazladır (45).



Resim 7. Üst ve alt göz kapağının tarsal plaktaki meibom bez topografisi (45).

Meibom, fosfolipidlerden oluşan bir polar faz ve mum, kolesterol ester ve trigliseridlerden oluşan bir nonpolar fazdan oluşmaktadır (46).



Resim 8. Meibomian bez fotoğraflaması ve bezin şematik gösterimi(45).

Üst: İnsan üst göz kapağının yüksek kontrastlı fotoğrafçılık tekniği ile beyaz oklarla işaretlenmiş uzun beyazımsı yapılar olarak görülen normal meibomian bezler.

Alt: Meibomian bezinin şematik gösterimi: 1 - asini; 2 - kanallar; 3 - meibum ile doldurulmuş olan merkezi kanal; 4 - orifis; 5 - kapak kenar boşluğuna ve sonra oküler yüzeye akan salgılanmış meibum; 6 - farklılaşmamış meibom bezi bezi epitel hücreleri; 7 - kısmen farklılaşmış meibositler; 8 - tamamen farklılaşmış, lipid damlacıkları olan olgun meibositler (sarı); 9 - yaşam döngüsünün son aşamasında yırtılmış meibositler tarafından salınan lipid içeriği.

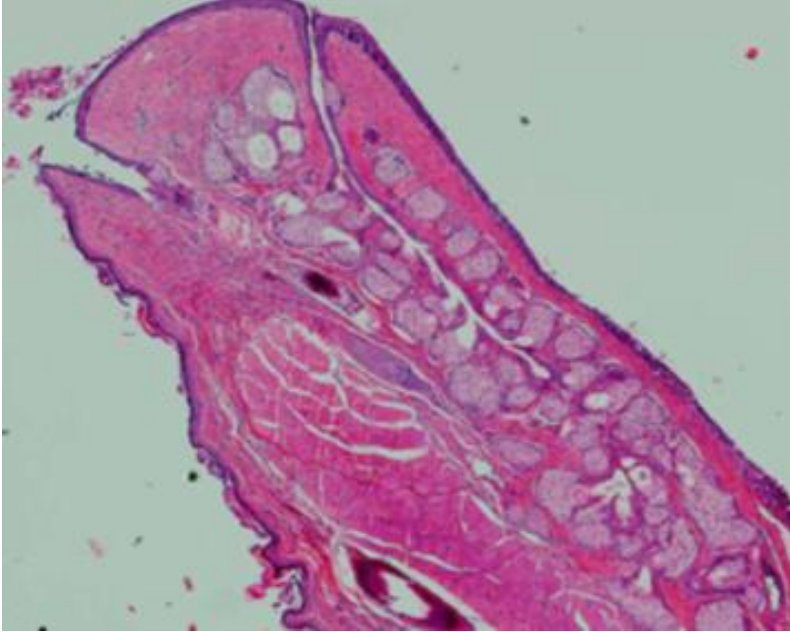
2.4.1.Meibomian Bez Histolojisi

Asinus: Meibomian bezlerinin salgı üretiminden sorumlu küresel şekilde meibosit olarak adlandırılan salgı hücreleri ile doludur (48).

Asinusların sınırında meibositlerden daha küçük ve koyu renkte bazal hücreler bulunur. Parafine gömülmüş preparatlarda asinus merkezinde bulunan meibositlerin stoplazmasında yoğunlaşan lipid birikimi nedeniyle daha köpüklü ve soluk görünürler. Meibom bez yapısı ortasında bir ucu açık bir ucu kapalı kanal şeklinde duktus dediğimiz yapı bulunur. Duktus yapılarına hücre ve salgılardan oluşan asini dediğimiz yapılar açılır.

Hücrelerden üretilen salgılar kapak arka kapak sınırına açılırlar . Meibom bez üretimi ve salgılanması hormonal , sinirsel düzenlemelerden ve kas kasılması sırasında mekanik kasılmalardan etkilenir (48).

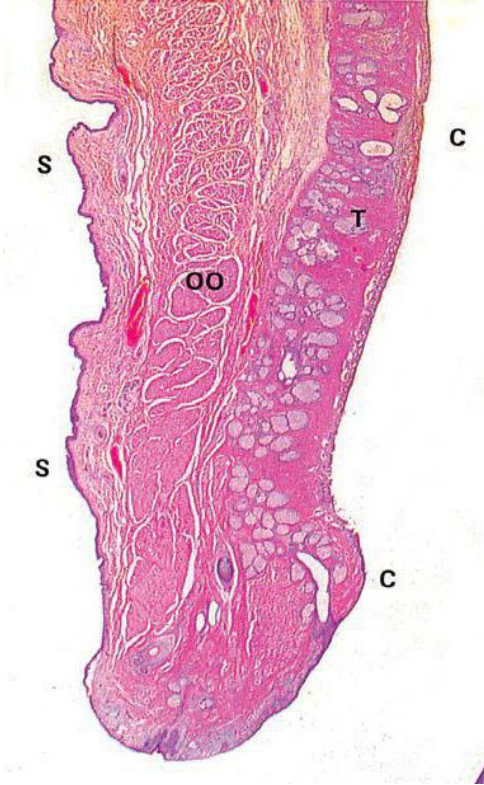
Asinustan duktusa geçiş sırasında meibositler salgılarını hücre zarının parçalanmasıyla hücre dışına bırakırlar. Asinin çevresindeki bazal meibosit katmanı sürekli yeni meibositler oluşumunu sağlar. Bir yada daha fazla asini skuamöz epitel ile kaplı kanallara açılırlar. Bu küçük kanal yada duktal yapılar santralde daha geniş olan dört katmanlı skuamöz epitle kaplı santral duktal yapıya açılır (48).



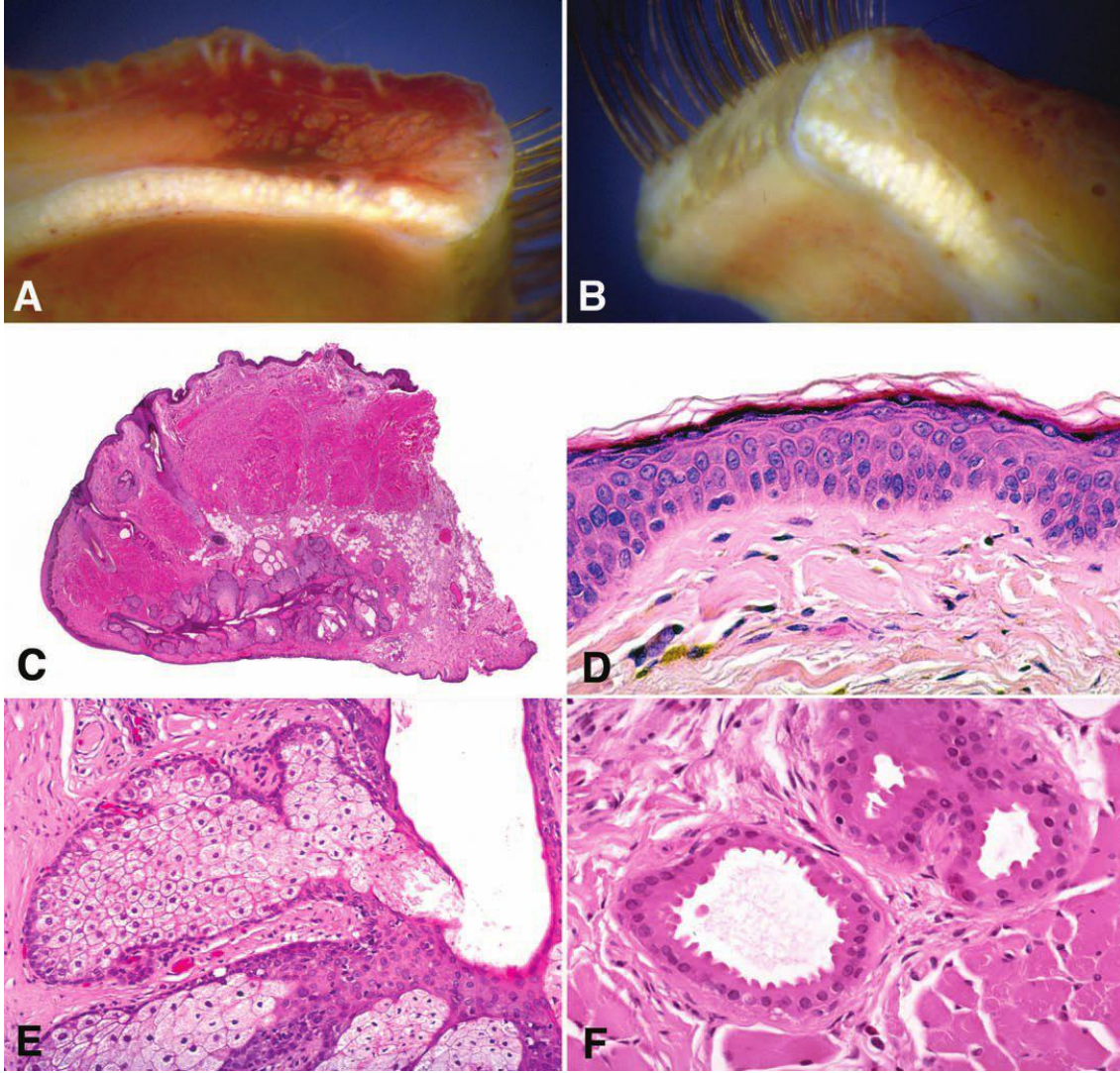
Resim 9 :Sagittal düzlemde alınan tavşan göz kapağı kesiti (H & E boyaması X40 büyütme) (49).

Kapak kenarında bulunan meibomian bez orifisleri ektropiyon, inflamasyon, enfeksiyon, travma gibi sebeplerden dolayı zarar gördüğünü ve çoğunlukla tıkanıp meibomian bezleri tarafından üretilen lipitten zengin salgı salgılanamamakta ve oküler yüzey problemlerine sebep olmaktadır (50).

Obstrüksiyon meibomian bezinin histolojik yapısını değiştirmektedir ve meibomian bez disfonksiyonu ile sonuçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda keratin tabaka şeklinde meibomian bez orifisini kapattığında meibom salgılanamaz ve artan intaraglandüler basıncın etkisi ile santral duktus ve duktili yapılarının dilate olduğu, duktus duvarındaki epitelin incelendiği saptanmıştır. Ek olarak meibosit sayısını azaldığı, asinin daha yuvarlak hale geldiği saptanmıştır (51).



Resim 10. Göz kapağının histolojik kesiti ; Deri yüzeyi (S), orbikülaris oküli kası (OO), tarsus(T) ve konjonktiva (C) (H&E \times 3.3) (52).

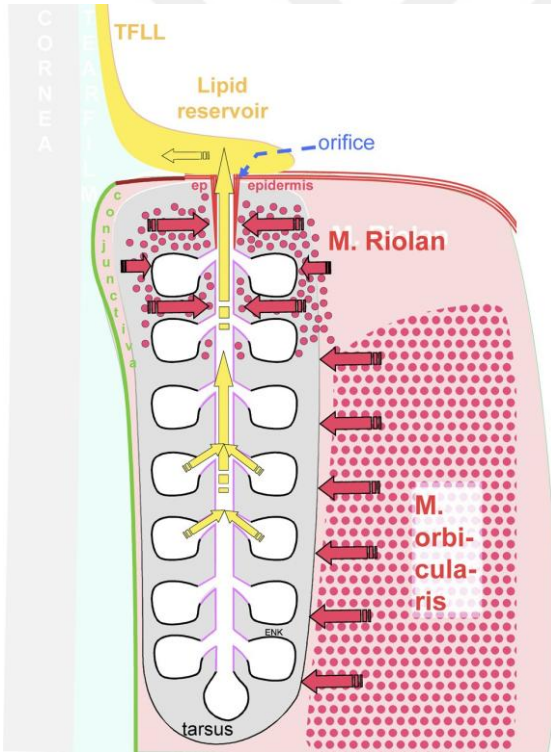


Resim 11.Üst ve alt göz kapağında meibomian bez histolojisi (C. H&E $\times 10$, D. H&E $\times 50$, E. H&E $\times 50$, F. H&E $\times 100$) (47).

A. Üst göz kapağı. **B.** Alt göz kapağı. **C.** Alt göz kapağı histolojisi . Göz kapağının dış yüzeyi ince bir cilt ile kaplı. İç yüzey, sıkıca yapışan palpebral konjonktiva ile kaplıdır. Alt kapağın tarsal plağı daha kısa olup meibomian bezi adı verilen büyük yağ bezleri bulunur. **D.** Göz kapak cildi histolojisi yüseyinde keratin tabakası mevcuttur. **E.** Meibomian bezi histolojisi , iç kapak kenarına dik olarak yönlendirilmiş merkezi bir kanal ve kanala açılan ağaç dalı şeklinde çok sayıda duktali ve ucunda meibomian bezinin üretildiği asini bulunur. Holokrin bez yapısındadır. Bazal hücre katmanından olgunlaşan hücreler merkeze doğru hareket ederek salgılarını hücre parçalanmasıyla açığa çıkarırlar. **F.**Mol bezleri. Eozinofilik hücreler dilate lümen etrafında görülmektedir.

2.4.2.Meibomian Bez Fiziyojisi

Meibositlerde düz endoplazmik retikulum ve peroksizomlarda üretimi tamamlanan lipid damlacıklar hücre olgunlaşması tamamlandığında salgı ve tüm hücre bileşenleri meibum olarak adlandırılan yağlı salgı ürünün oluştururlar. Meibum salgısı sürekli olarak üretilerek salgıyı duktustan kapak orifisine itecek şekilde basınç oluşturur. Göz kırpma sırasında tarsal plakanın dışında bulunan orbikularis kası kasılarak duktusu sıkıştırır ve orifisten dışarı salgılama işlemi gerçekleşir. Meibomian bezinde yüksek oranda saptanan ektodisplazin A , epitelyal büyüme faktör reseptörü üzerinden etki ederek korneal epitelyal proliferasyonu sağlar. Ektodisplazin A korneal epitelyal homeostazı sağlamada önemli rol oynar (53).



Şekil 1. Meibomian bezinin şematik çizimi (45).

TFLL:Göz yaşı lipid film tabakası (tear film lipid layer)

Meibomian bezinin salgısına meibum denir. Meibum akışı şekil 1’de sarı oklarda gösterildiği gibidir. Göz kırpması ile pretarsal orbikularis kasının (M. orbikularis) kas lifleri (kırmızı noktalar) kasılarak meibom bezi üzerinde baskı oluşturur. Bezin terminal kısmını saran Riolan (M. Riolan) kasının gevşemesi ile salgı kapak kenarından dışarı çıkar. Göz kapak kenarından salgılanan bu lipidler gözü bir film tabakası gibi sararak hem görme fonksiyonu için hem de oküler yüzey dokularının canlılığını koruması için gereken göz yaşı film tabakasının buharlaşma hızını yavaşlatır (30,54 ,55).

2.4.3.Meibomian Bez Sinirsel uyarımı

Meibomian bez etrafı yoğun sinirsel ağ ile sarılı olup, çoğunlukla otonom sinir sisteminin parçası olan kolinerjik parasempatik sinir lifleri ile uyarılır. Söz konusu bu sinir lifleri genel olarak pterygopalatin gangliyonundan gelen parasempatik sinirlerin yanı sıra superior servikal gangliyonundan gelen sempatik lifler ve trigeminal gangliyonundan gelen duysal lifleri içerir (45).

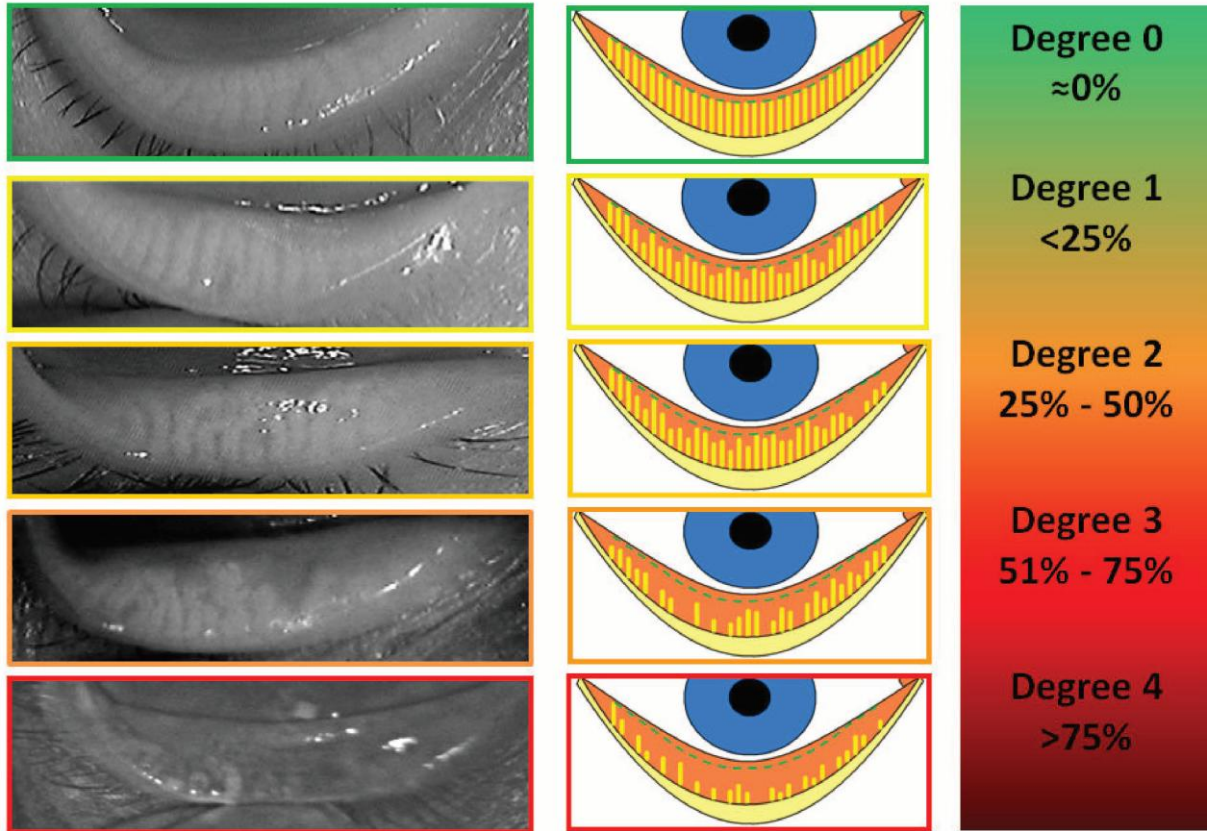
2.4.4.Meibografi

Meibomian bezi alt ve üst kapakta tarsın içinde gümülü sekildedir. Kapak kenarına açılan uzun bir duktal yapı ve üzüm şeklinde çok sayıda asini yapısından oluşur ve meibografide meibomian bez üzüm salkımı şeklinde görülür. **Meibografi**; meibomian bez morfolojisi ve bez değişikliklerini değerlendirmede ve meibomian gland disfonksiyonu (MGD) tanısında kullanılan non invaziv bir teknik olup klinik kullanımda pratik yaklaşım sağlar. Video kamera monteli yarı lamba mikroskopu tarafından kızıl ötesi ışık (infra-red, IR) ile kapak aydınlatılır ve meibografi için görüntü alınır (56).

Kızıl ötesi ışık kaynağı altında meibomian bez fotoğrafı alındığında asini yapıları hiperreflektif /hipoillüminesan , kanallar ve menfezler hiperillüminesan olarak görülür. Bu ışık yansımaları meibomian bezindeki değişimlerden etkilenir ve böylece hiperreflektif görünen alanlar azalabilir veya sınırları belirsizleşebilir ve bu meibomian bez morfolojisi ve sekresyonu hakkında bize bilgi verir (57).

2.4.5.Meibografi ile meibomian bez kaybının derecelendirilmesi;

Meibomian bez kaybının sınıflandırılmasında altın standart bir yöntem yoktur. Tarihsel süreç boyunca çok çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Bunlar bez sayı analizine, göz kapağının bez alanına oranına veya yüzdesine, kanal dilatasyonuna ve izlere göre şeklindedir (56,58). Meibomian bez alanındaki kayıp ile kuru göz arasında sıkı ilişki vardır. MGD, evaporatif kuru göze neden olduğu için oftalmik pratiklerde sık karşılaşılan bir sorundur. Sorunun temel nedeni gözyaşı film tabakası oluşumuna katkıda bulunan lipid sekresyonun bozukluğudur. Kapak morfolojisi ile MGD'yi değerlendirmek tavsiye edilmekle birlikte meibomian gland kitlesi, salgılayabilme kapasitesi, lipid tabakası meibografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (59).



Resim 12 : Meiboskor , Beş-derece üzerinden meibomian bezlerinin değerlendirilmesi (Pult ve Riede-Pult) (59).

2.4.6.Meibomian gland disfonksiyonu

Göz yaşı temel bileşenleri musin, aköz ve lipid sekresyondan oluşur. Müsin salgı konjunktivadaki goblet hücreleri tarafından, aköz salgı lakrimal bezden ve lipid sekresyonu da meibomian bezden salgılanır. Göz yaşı temel bileşenlerinden herhangi birinden kaynaklanan sekresyon bozukluğu kuru göz ile sonuçlanır (60).

Meibomian bez disfonksiyonu evaporatif kuru göze neden olur (61). MGD klinik pratikte sıkça karşılaşılan bir problemdir. Meibomian bez disfonksiyonu (MGD) ilk olarak 1980 yılında Korb ve Henriquez tarafından tanımlandı (62). 2011 yılında MGD uluslararası komisyonu tarafından ; MGD 'nu kronik bir hastalık olup terminal kanalın tıkanıklığına bağlı salgı sekresyonundaki niteliksel ve niceliksel değişikliklere neden olan durum olarak tanımlanmıştır (63).

MGD patogenezinde temel neden bez kanal tıkanıklığına bağlı bez sekresyonunun ve yoğunluğunun bozulmasıdır. Bu durum akut dönemde bezde inflamasyon gelişmesine, kronik dönemde ise bezde atrofi ile sonuçlanır. Bez disfonksiyonu sonucu gelişen sekresyon bozukluğu kuru göze, oküler yüzey enfeksiyonlarına ve oküler yüzey bozukluklarına bozukluklarına neden olarak yaşam kalitesini bozan gözde rahatsız edici semptomlara neden olur (64).

Meibomian bez disfonksiyonuna neden olan birçok teori bulunmaktadır. Bu teorilerden bir tanesi bez orifisinin keratinizasyonu nedeniyle tıkanıklığa bağlı sekresyon bozukluğu, diğerleri arasında ise yaşla artan meibomian bez atrofisi, çevresel faktörlerle ve yaşla meibosit kök hücre sayısında azalma, meibosit hücrelerinde lipid sentezinde önemli düzenleyici PPAR γ (peroksizomproliferatör aktive reseptör gamma)'in anormal disfonksiyonu yer almaktadır (65,66,67).

Meibomian bez disfonksiyonu kronik bir hastalık olup evaporatif kuru göze neden olur. Meibografi , meibomian bezin infrared görüntülenmesini sağlar ve meibomian bez kaybını derecelendirerek MGD değerlendiren bir tekniktir (63). Meibomian bez çok çeşitli faktörlerden etkilenir. Yaşla meibom bezi sayısı azalır. Kontrakt lens kullanımı kronik tahrişe yol açarak meibomian bez sayısını azaltır. Sistemik ve lokal olarak kullanılan birçok ilaç özellikle de antiglokomatöz ilaçlar meibomian bez sayısını azaltır (58,68,69,70).

Meibum bezindeki artmış linoleik asit miktarı ile kapak kenarındaki telenjektazi şiddeti ve bez orifisinin tıkanıklığı arasında ilişki bulunmuştur. Beslenmedeki lipid düzeyi meibom bezindeki lipid oranını etkiler. Androjen hormonu lipid yapımını düzenleyen temel hormonlardır. Azitromisin tedavisinin meibom bez orifis tıkanıklığını azalttığı saptanmıştır. MGD' nin gelişmesinde doymamış yağ asitleri ve özellikle linoleik asitin eksikliği önemli rol oynar. Bununla birlikte meibomian bezindeki yağın kompozisyonunu etkileyen faktörler halen tam olarak aydınlatılmamıştır. En güçlü aday olması muhtemel faktör ise oksidatif stres olduğu düşünülmektedir (71,72).

2.5.TAVŞAN GÖZ KAPAĞI

Tavşanlarda alt, üst göz kapağı dışında üçüncü göz kapağı bulunmaktadır. Üçüncü göz kapağı gözün ön iç açısını kaplar ve insan gözünün konjonktival katıyla karşılaştırılabilir. Üçüncü göz kapağı glandülerdokü tabakası ile kaplanmış ve ince bir kıkırdak plakasından oluşmaktadır. Gözün iç açısında bulunan üçüncü göz kapağının fonksiyonları gözü korumak ve gözyaşı filmini dağıtmaktır. Aynı zamanda üçüncü göz kapağı toplam gözyaşı miktarının %30'unu üretmektedir (73,74).

Alt ve üst kapakta tars içinde meibomian bezleri üzüm salkımı şeklinde bulunmaktadır ve bu şekliyle insan göz kapağına benzemektedir (75).

Tavşan ve insan meibomian bez salgısı fosfolipid, trigliserit , nötral lipid ve polar lipidler içermektedir. Bu lipitler interferometri ile inter palpebral fissürde gözlenebilen gözyaşı filminin lipid tabakasını oluşturmaktadır. Meibomian bezi disfonksiyonunda daha ince bir lipit tabakası gözlenir. Speküler yansımada görülen girişim desenlerinin ölçümlerine dayanarak, insan gözyaşı filmi lipit tabakasının kalınlığının tavşaninkinden daha az olduğu anlaşılmaktadır (76).

2.6.EKTROPIYON

Ektropiyon göz kapağının kenarının dışa doğru kıvrılması ve böylece göz küresi yüzeyine bitişik duramamasıdır (77,78).

Ektropiyon ; alt göz kapağı yerçekiminden ve mekanik güçlerde daha çok etkilenir. Ek olarak alt göz kapağı tarsı vertikal olarak daha kısa olduğu için tarsa kantal yapılar gevşektir. Bu gibi sebeplerden dolayı ektropiyon terimi alt göz kapağı için daha sık kullanılır (79-80).

Ektropiyon başlıca konjenital ve edinsel olarak ikiye ayrılmakta; konjenital ektropiyon nadir görülen bir durum olup doğuştan gelen göz kapağı defektidir. Edinsel ektropiyon ise involüsyonel, skatrisiyel, mekanik, paralitik olarak nedene göre sınıflandırılmaktadır (81,82,83). İnvölüsyonel ektropiyon; ilerleyen yaşla beraber medial/lateral kantal tendon, tarsus gibi kapak destek yapılarının gevşemesiyle oluşur (84,85).

Skatrisiyel ektropiyon; geçirilmiş cerrahi yada yanık gibi nedenlere bağlı olarak cilt ve kas dokusunun kontraktürü sonucu gelişir ve toplumda en sık karşılaşılan ektropiyon grubudur (86).

Paralitik ektropiyon (nörojenik); sıklıkla fasiyal sinir paralizi sonrası veya geçirilmiş beyin cerrahisi, beyin tümörü gibi nedenlerle meydana gelir ve ciddi paralizi durumlarında üst ve alt göz kapaklar birlikte etkilenmektedir (87).

Mekanik ektropiyon; göz kapağını mekanik olarak aşağı doğru çeken tümör ve kistler nedeniyle meydana gelir (88).

Ektropiyon sonucu göz oküler yüzeyi ıslanması bozulur. Korneanın özellikle alt yarısı daha çok etkilenir. Korneal epitel defekti, konjunktival hiperemi, keratinizasyon, epifora, punktal oklüzyon ve inflamatuvar değişiklikler gibi gelişebilecek genel belirti ve bulgular ektropiyonda görülür. Ektropiyon nedeniyle kirpikli kapak kenarında bulunan meibomian bez orifislerinin keratinizasyonu gelişir. Meibomun dışa akışının bozulması evaporatif kuru göze , posterior blefarite ve oküler irritasyona neden olur (89).

3-GEREC VE YÖNTEM

Tez çalışmamız, alt kapak ektropiyon sonrası gelişen meibomian bez değişikliklerini incelemeyi hedefleyen, albino tavşanlar üzerinde yapılmış deneysel bir hayvan çalışmasıdır. Ektropiyon genel anatomik etkiler ve yerçekiminin etkisiyle daha çok alt kapak problemi olduğu için kontrol grubu hariç tavşanların alt kapağına deneysel ektropiyon modeli uygulandı. Tavşanların alt göz kapakları eksize edilerek meibografik ölçümleri ve ışık mikroskopisi kullanılarak histopatolojik değerlendirilmesi yapıldı. Dökümante edilebilen sonuçların birbirleriyle olası korelasyonunu belirlemek için meibografi ölçümlerinin ve histopatolojik değerlendirmelerin sonuçları karşılaştırıldı.

Çalışma öncesinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan (toplantı tarihi:22/02/2018, toplantı sayısı:18/03, karar sayısı:12) ve Saki Yenili Deney Hayvanları Üretim ve Uygulama Laboratuvarı Tic. Ltd. Şti. etik kurulundan (toplantı tarihi: 12/11/2018, toplantı sayısı: 0002, dosya no:01 , karar no: 07) hayvan deneyi yapılabilmesi için gereken onay alınmıştır .

Çalışmamızda , 2000-3000 gr ağırlığında 11 tane Yeni Zelanda albino tavşanının 22 gözü kullanıldı.

Tavşanlar Saki Yenilli Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda hayvan başına düşen kafes alanı 2500 cm, sıcaklık 15-21 derece, havalandırma 5- 15 dakika/saat olarak ayarlandı. Çalışma sırasında su-yem kısıtlaması yapılmadı ve 12 saat karanlık 12 saat aydınlık olacak şekilde ortam koşulları sağlandı.

Kontrol grubu dahil her tavşan 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar®, Pfizer, A.B.D.) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid(Rompun®, Bayer, Almanya) ile sedasyonel anestezi, %0.5 proparakain (Alcaine®, Alcon, A.B.D.) ile göz üzerine topikal anestezi uygulandı.

KONTROL grubu dahil tüm deney hayvanları sedasyonel anesteziye sokulduktan sonra yan pozisyonda yatırılarak operasyon bölgesi hazırlandı.



Resim 13. Sedasyon anestezisi altında yan pozisyonda yatırılan tavşan

Kontrol grubu dahil her tavşanın alt göz kapağına cilt altı 20 mg/ml lidokain HCl ve 0.0125 mg /ml epinefrin baz (Jetokain®, Adeka, Samsun) karışımı ile infiltrasyon anestezisi sağlandı.



Resim 14. İnfiltrasyon anestezisi uygulaması

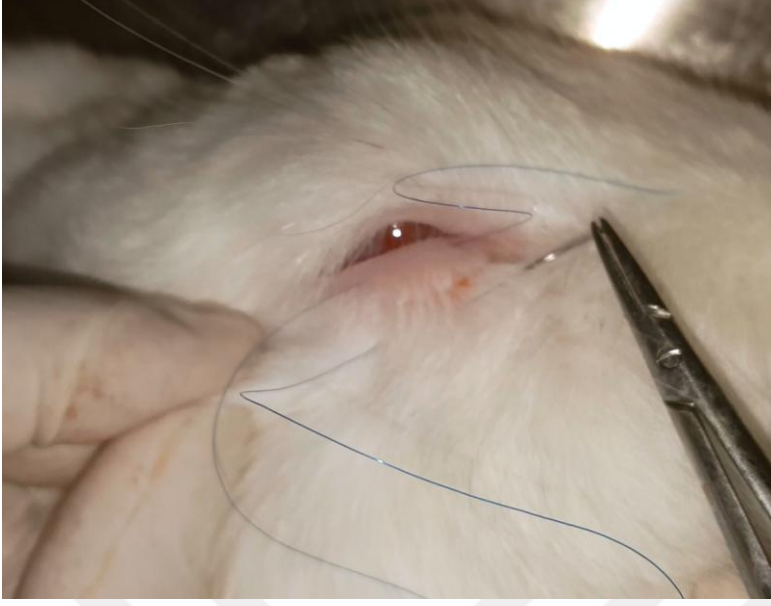
Ötanazi yöntemi ,sedasyon anestezisi altında tavşanlara intrakardiak 4 cc potasyum verilerek uygulandı.

3.1.ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Tavşanlar 3 gruba ayrıldı. Tavşanlar rastgele seçildi.

Kontrol grup tavşanlar 3 adet olup, tavşanlara numara verildi. Kontrol grubu tavşanlar; 1, 2 ve 3 nolu tavşanlar olup sedasyon anestezisi altında her iki göze lokal anestezi damla damlatıldıktan sonra her birinin alt kapağına infiltrasyon anestezisi uygulandı. İnfiltrasyon anestezisi uygulanan alana %0.3 siprofloksasin hidroklorür pomad (Cıloxan, Alcon Cusi,S.A.Barselona /İSPANYA) sürüldü. Alt göz kapağı normal olan kontrol grubu tavşanların göz kapağına herhangi bir ek müdahale yapılmadı. 1. Ayın sonundan sedasyon anestezisi altında ötanazi yapıldı. Daha sonra alt kapaklar genişçe eksize edildi. Eksize edilen göz kapakları serum fizyolojik (%0.9 sodyum klorür solüsyonu) konulan taşıma kapları içine ayrı ayrı konularak taşındı. En geç bir saat içinde Scheimpflug-Placidotopografi (Sirius ,CSO, Italy) cihazı ile meibografik ölçümleri yapıldı. Daha sonra eksize edilen göz kapakları %10 formaldehit solüsyonuna konuldu. En az 48 saat %10 formaldehit solüsyonunda fiske edildikten sonra, saklanılan göz kapakları sagittal kesitler alınarak parafinle bloklandı. Parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler, hematoksil-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Birinci grup tavşanlar 3 adet olup, tavşanlara numara verildi. 4, 5 ve 6 nolu tavşanlar birinci grup tavşanlar olup sedasyon anestezisi altında her iki göze lokal anestezi damla damlatıldıktan sonra her birinin alt kapağına infiltrasyon anestezisi uygulandı. Kirpikli kenar inferiorundan sadece ciltten geçecek şekilde kapak santralinden 5-0 keskin prolene ile kapakta ektropiyon oluşturacak şekilde perioküler cilde sütüre edildi. Sütüre edilen bölgeye %0.3 siprofloksasin hidroklorür pomad (Cıloxan, Alcon Cusi,S.A.Barselona /İSPANYA) sürüldü.



Resim 15. Alt kapakta kirpikli kenar santralinden ve perioküler ciltten geçen 5-0 keskin prolen



Resim 16. Alt kapakta kirpikli kenar santralinden ciltten geçen 5-0 keskin prolen ile perioküler cilde suture edilmesi

Takip sırasında 3. haftada suturelerin gevşediği ve ektropiyonun düzeldiği saptandı.

Bu şekilde ektropiyon modeli yapılan tavşanlara 1. ayın sonunda sedasyon anestezisi altında ötanazi yapıldı. Daha sonra alt kapaklar genişçe eksize edildi. Eksize edilen göz kapakları serum fizyolojik (%0.9 sodyum klorür solüsyonu) konulan taşıma kapları içine ayrı ayrı konularak taşındı. En geç bir saat içinde Scheimpflug-Placidotopografi (Sirius,CSO, Italy) cihazı ile infra-red meibografik ölçümleri yapıldı. Daha sonra eksize edilen göz kapakları %10 formaldehit solüsyonuna konuldu. En az 48 saat %10

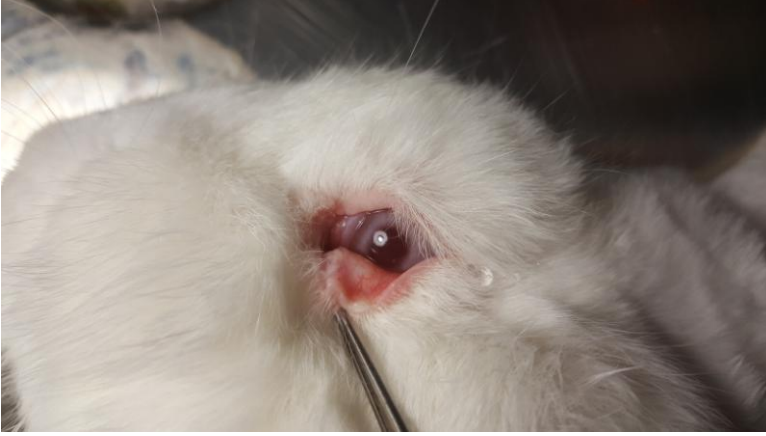
formaldehit solüsyonunda fiske edildikten sonra saklanan göz kapakları sagittal kesitler alınarak parafinle bloklandı. Parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler, hematoksilin-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda histopatolojik değerlendirme yapıldı.

İkinci grup tavşanlar 5 adet olup ,tavşanlara numara verildi. İkinci grubu ; 7, 8, 9, 10 ve 11 nolu tavşanlar oluşturmakta olup tavşanlara sedasyon anestezisi altında her iki göze lokal anestezi damla damlatıldı. Bu grubu oluşturan tavşanların her birinin iki gözünün alt kapaklarına infiltrasyon anestezisi uygulandı . Kirpikli kenar inferiorundan sadece ciltten geçecek şekilde kapak santralinden 5-0 keskin prolene ile kapakta ektropiyon oluşturacak şekilde perioküler cilde sütüre edildi. Sütüre edilen bölgeye %0.3 siprofloksasin hidroklorür pomad (Cıloxan, Alcon Cusi,S.A.Barselona /İSPANYA) sürüldü.

Bu şekilde ektropiyon modeli yapılan tavşanların 3. hafta kontrollerinde sütürlerin gevşeyip açıldığı ektropiyonun düzeldiği izlendi. Bu grupta uzamış ektropiyonun meibomian bezlerine etkisinin incelemesi amaçlanmıştır. Ancak 3. haftada sütürlerin açılması nedeniyle yeniden ektropiyon oluşturmak amacıyla birinci ayda ek müdahale yapılarak ektropiyon yeniden oluşturulmuştur. Birinci ayda 10 nolu tavşanın sol alt göz kapağında skar geliştiği için çalışma dışı bırakıldı. Birinci ayın sonunda sedasyon anestezisi altında 10 nolu tavşanın sol alt göz kapağı hariç işlem yapılacak gözlere lokal anestezi damlatıldıktan sonra alt göz kapaklarına infiltrasyon anestezisi uygulandı. İşleme hazır olan göz kapaklarına medial-lateral kantotomi ve alt bacak kantoliz yapılarak kapaklar serbestleştirildi.



Resim 17. Alt kapak medial kantotomi uygulaması



Resim 18. Medial kantotomi uygulanmış alt kapağın son hali



Resim 19. Alt kapağa lateral kantotomi ve alt bacak kantoliz uygulaması



Resim 20. Yapılan işlemler sonundaserbestleşen alt kapak

Serbestleşen kapaklar kirpikli kenar inferiorundan sadece ciltten geçecek şekilde kapak santralinden 5-0 keskin prolene ile kapakta ektropiyon oluşturacak şekilde perioküler cilde suture edildi. Suture edilen bölgeye %0.3 siprofloksasin hidroklorür pomad (Cıloxan, Alcon Cusi,S.A.Barselona /İSPANYA) sürüldü.



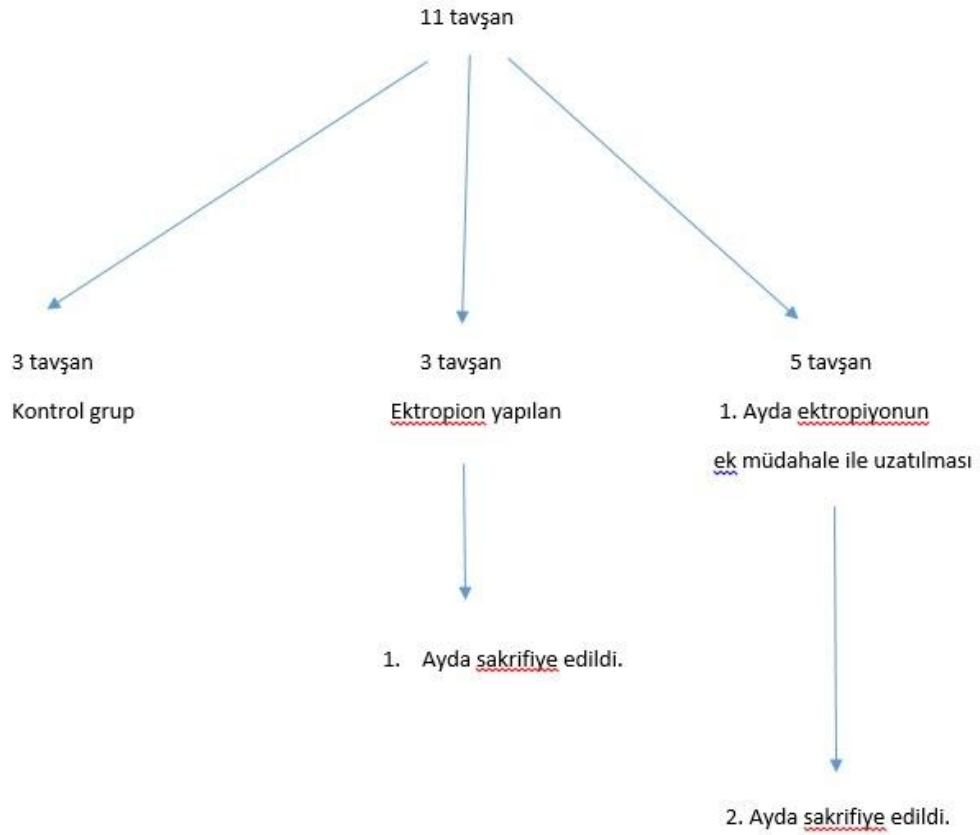
Resim 21. Serbestleşen alt kapağın kirpikli kenar komşuluğundaki ciltten geçen 5-0 keskin prolene ile perioküler cilde suture edilmesi .

Oluşturulan bu yeni ektropiyon modelinden 1 ay sonra (toplam işlem den 2 ay sonra) sedasyon anestezisi altında ötanazi yapıldı. Eksize edilen göz kapakları serum fizyolojik (%0.9 sodyum klorür solüsyonu) konulan taşıma kapları içine ayrı ayrı konularak taşındı. En geç bir saat içinde Scheimpflug-Placidotopografi (Sirius ,CSO, Italy) cihazı ile meibografik ölçümleri yapıldı. Daha sonra eksize edilen göz kapakları %10 formaldehit solüsyonuna konuldu. En az 48 saat %10 formaldehit solüsyonunda fiske edildikten sonra , saklanılan göz kapakları sagittal kesitler alınarak parafinle bloklandı. Parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler, hematoxilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Birinci grup ve kontrol grubu tavşanlar çalışmanın başlangıcından 1 ay sonra ötanazi ile sakrifiye edildi. İkinci grup tavşanlar çalışmanın başlangıcından 2 ay sonra ötanazi ile sakrifiye edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Deney protokolünün uygulanışı (10 nolu tavşanın sol alt göz kapağında 1. ay kontrolde skar geliştiği için çalışma dışı bırakıldı.)

GRUPLAR	0. GÜN	1. AY	2. AY
Kontrol grup (6 alt göz kapağı) 1,2,3nolu tavşanlar	Herhangi cerrahi işlem yapılmadı.	Ötanazi yapıldı. Kapak eksize edildi.	
1.GRUP (6 alt göz kapağı) 4,5,6nolu tavşanlar	Sütür ile ektropiyon modeli oluşturuldu.	Ötanazi yapıldı. Kapak eksize edildi.	
2. GRUP (9 alt göz kapağı) 7,8,9,10,11nolu tavşanlar	Sütür ile ektropiyon modeli oluşturuldu.	Medial –lateral kantotomi ve alt bacak kantoliz yöntemi ile kalıcı ektropiyon modeli oluşturuldu.	Ötanazi yapıldı. Kapak eksize edildi.



Şekil 2. Deney protokolünün uygulanması

3.2.ÖTANAZİ YÖNTEMİ

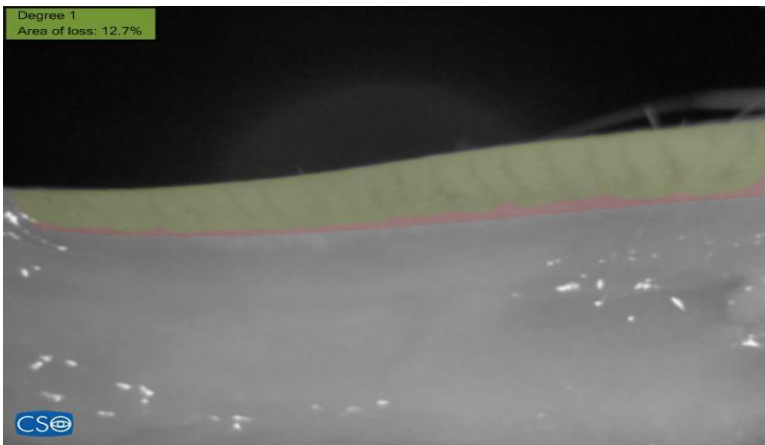
Çalışma gruplarından olan grup 1 ve kontrol grubu çalışmaya başladıktan 1 ay sonra, çalışma gruplarından olan grup 2 ise çalışmaya başladıktan 2 ay sonra , intramuskuler yüksek doz ketamin hidroklorid (Ketalar®, Pfizer, A.B.D.) ve ksilazin hidroklorid (Rompun®, Bayer, Almanya) enjekte edildikten sonra intrakardiak 3-4 cc potasyum verilerek sakrifiye edildi. Böylelikle meibografik ölçümlerinin yapılması ve histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesi ve amaçlandı.

3.3.MEİBOMİAN BEZLERİNİN İNFRA-RED MEİBOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

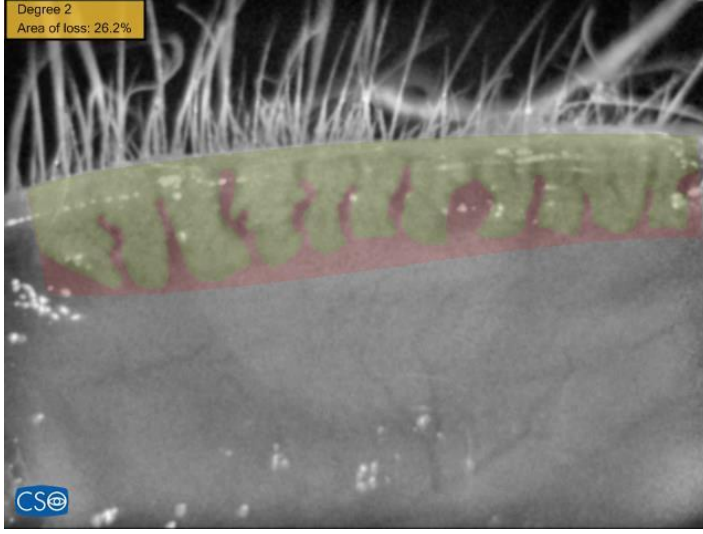
11 tavşana ait toplam 21 alt göz kapağı yukarıda belirtilen izlem süreleri sonunda yine yukarıda belirtilen yöntemle sakrifiye edildikten sonra göz kapakları eksize edilip, serum fizyolojik (%0.9 sodyum klorür solüsyonu) konulan taşıma kapları içine ayrı ayrı konularak taşındı. En geç bir saat içinde Scheimpflug-Placidotopografi (Sirius ,CSO, Italy) cihazı ile meibografik ölçümleri yapıldı. Tars alanı içinde meibomian bez kaybının olduğu alan hesaplanarak meiboskor yapıldı.

Derece 1 < %25
%25 < Derece 2 < %50
%50 ≤ Derece 3 < %75

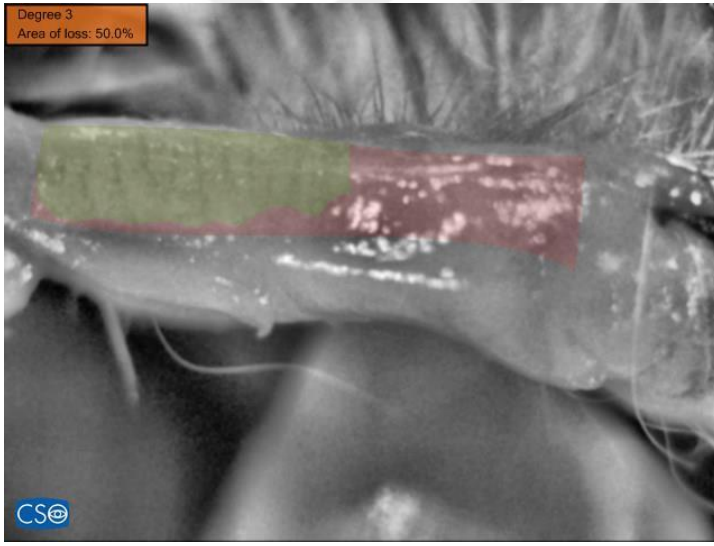
Tablo 2. Meibomian bez kayıp alanın değerlendirildiği meiboskor.



Resim 22. Kontrol grubu derece 1 meibografik ölçümü



Resim 23. Grup 1 tavşanlarından derece 2 meibografik ölçümü



Resim 24. Grup 2 tavşanlarından derece 3 meibografik ölçümü

3.4.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ

Eksize edilen göz kapakları infra-red meibografi ile tetkik edildikten sonra %10 formaldehit solüsyonuna konularak en az 48 saat fikse edildi. Fikse edilen göz kapakları sagittal kesitler alınarak parafinle bloklandı. Parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler, hematoksilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda histopatolojik değerlendirme yapıldı.

3.4.1. Işık Mikroskopik Doku Takip Protokolü

Kırıkkale Üniversitesi Merkez laboratuvarında, %10'luk formaldehit ile tespit edilen alt göz kapak örnekleri 48 saat tespit edildikten sonra çeşme suyu altında yıkandı ve sırasıyla %70, %80, %90, %96 ve absolu alkol serilerinde 2 saat bekletilerek dehidrasyon yapıldı. Dokular, sırasıyla ksilen, ksilen-parafin ve parafin istasyonlarında 2 saat bekletilerek parafin emdirildikten sonra yine parafin içerisine bloklandı. Rotarymikrotomda 4-5 µm kalınlığında 5'er adet kesilen dokular trietoxypropilaminsilan kaplı adeziv lamlar üzerine alınarak 37 °C' de etüv içerisinde bir gece süreyle bekletildi.

3.4.2. Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü

Mikrotom (Leica, RM 2255) aracılığı ile alınan 5µ'luk parafin kesitler deparafinizasyon işlemi için 1 gece 65°C'lik etüvde bırakıldıktan sonra, 10'ar dakika üç değişim ksilole tabi tutuldu. Ardından dehidrasyon işlemi için %70'den %96'e artan oranda alkol serilerinden geçirilen kesitler 10 dakika akarsu altında yıkandı. 10 dakika hematoksilen (Surgipath, 01562E, Bretton, Cambridgeshire) ile boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 10 dakika akar suda yıkanan kesitler, 2 dakika eozin (Surgipath, 01602, 48 Canada) boyası ile boyandı. Ardından sırasıyla %80 ve %95'lik alkol serilerinden geçirilip havada kurutulan kesitler şeffaflaştırma amacıyla 30'ar dakika iki değişim ksilolde tutulduktan sonra entellan (Merck 1.07961.0100, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı.

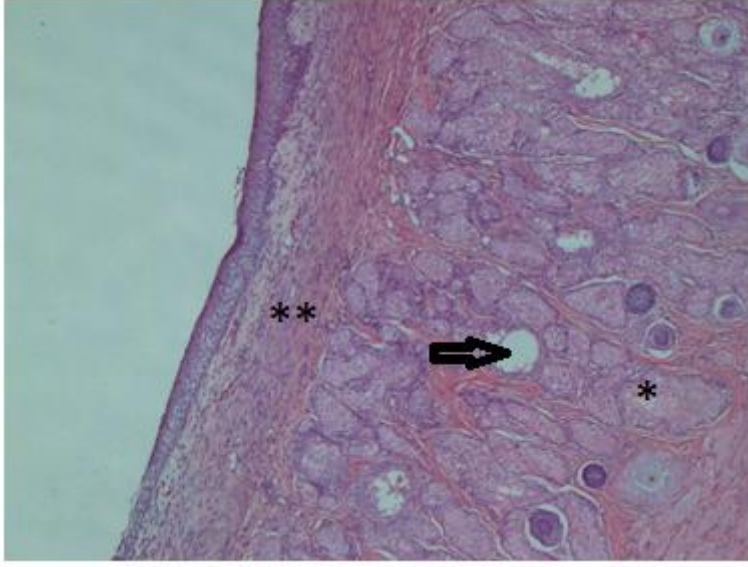
Işık mikroskopunda meibomian bezinin asinus yapısı, duktal yapısı ve asiniler etrafında gelişen fibrotik yapılar incelendi. Derecelendirme yapıldı. Meibomian bezinde minimal duktal dilatasyon ve /veya minimal asiner atrofi varlığı grade 1 olarak, belirgin asiner atrofi yada belirgin duktal dilatasyon varlığı grade 2 olarak, hem belirgin duktal dilatasyonun varlığı hem de belirgin asiner atrofinin varlığı grade 3 olarak kabul edildi. Normal meibomian bez histolojik incelemesi grade 0 olarak kabul edildi.

Grade 0	Normal meibomian bez histolojisi.
Grade 1	Meibomian bezinde minimal duktal dilatasyon ve /veya minimal asiner atrofi varlığı.
Grade 3	Meibomian bezinde belirgin asiner atrofi yada belirgin duktal dilatasyon varlığı.
Grade 4	Meibomian bezinde hem belirgin duktal dilatasyonun varlığı hem de belirgin asiner atrofünün varlığı.

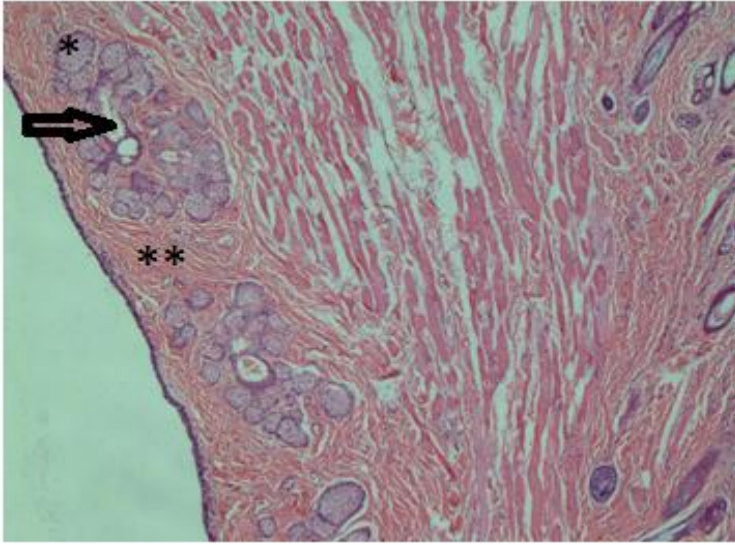
Tablo 3. Meibomian bez değişikliklerinin histolojik derecelendirilmesi



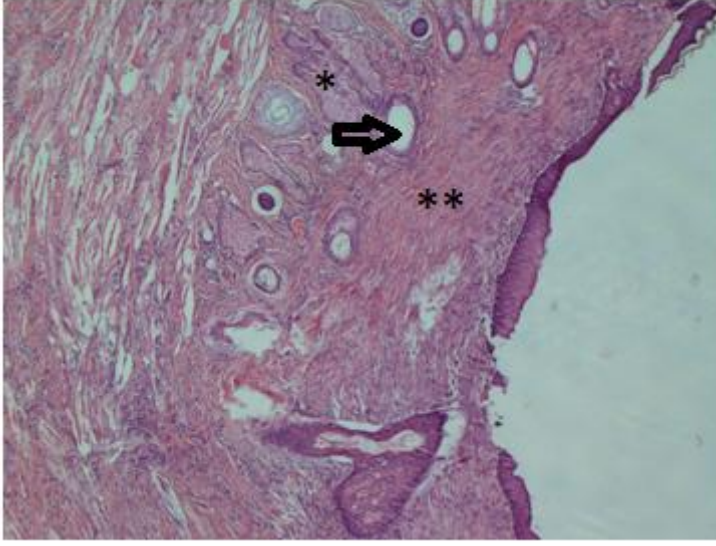
Resim 25. Kontrol grubu histolojik değerlendirme; asinus (*), duktus (→) (grade 0)
(H-E x40).



Resim 26. Grup 1; asinilerde hafif atrofi (*), hafif duktal dilatasyon (→), asiniler arasında gelişen fibrozis, subepitelyal polimorf hücre infiltrasyonu (**) (grade 1) (H-E x40).



Resim 27. Grup 2; Asinilerde belirgin atrofi (*),duktusta hafif dilatasyon (→), asiniler arasında gelişen fibrotik yapı(**) (grade 2) (H-E x40).



Resim 28. Grup 2 ; belirgin duktal dilatasyon (→), belirgin asiner atrofi (*), belirgin subepitelyal fibrozis (**), meibomian glandda belirgin azalma (grade 3) (H-E x40).

İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 20.0 for Windows (SPSS Inc, USA) adlı bilgisayar programı kullanıldı. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubu meibografi yüzdeleri değerleri One Way Anova (tukey) testine göre karşılaştırılmalar yapıldı. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubu meibografi derecesinin karşılaştırılması Ki-Kare testi ile elde edildi. Grup 1, grup 2 ve kontrol grubu histopatolojik gradeleme karşılaştırılması Ki-Kare testi ile elde edildi. Meibografi yüzdeleri ile histopatolojik gradeleme arasında ve meibografi yüzdeleri ile meibografi derecesi arasında pearson korelasyon testi yapıldı. Meibografi derecesi ile histopatolojik gradeleme arasında pearson korelasyon testi yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda yapılan ekotropiyon modeline göre çalışma grubu 1 ve 2 ile kontrol grubu tavşanları arasındaki alt göz kapağı; meibografi yüzde ile histopatolojik derecelendirme ve meibografi derece ile histopatolojik derecelendirme verileri karşılaştırılarak yapıldı. (**Tablo 4**).



Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubu meibografi yüzde, meibografi derece ve histopatolojik derecelendirme verileri

			meibografi yüzdesi %	meibografi derecesi	histopatolojik derecelendirme
KONTROL GRUP	TAVŞAN 1	SAG	12,7	1	0
		SOL	12,2	1	0
	TAVŞAN 2	SAG	13,2	1	0
		SOL	12,8	1	0
	TAVŞAN 3	SAG	13,4	1	0
		SOL	12,9	1	0
GRUP 1	TAVŞAN 4	SAG	25,4	2	2
		SOL	26,2	2	2
	TAVŞAN 5	SAG	23	1	1
		SOL	21,4	1	2
	TAVŞAN 6	SAG	26,3	2	2
		SOL	25,2	2	2
GRUP 2	TAVŞAN 7	SAG	25,4	2	2
		SOL	29,5	2	2
	TAVŞAN 8	SAG	32,3	2	2
		SOL	35,6	2	2
	TAVŞAN 9	SAG	35,7	2	2
		SOL	33,8	2	2
	TAVŞAN 10	SAG	33,7	2	3
		SOL			
	TAVŞAN 11	SAG	27,5	2	2
		SOL	27,6	2	2

Çalışmaya sağ ve sol olmak üzere grup 1’ de 6, grup 2’de 9 ve kontrol grubunda 6 olmak üzere toplamda 21 tavşan gözü dahil edildi.

Grup 1, grup 2 ve kontrol grubu meibografi yüzdeleri ortalama değerleri grup 1’de $24,58 \pm 1.9$, grup 2’de $31,23 \pm 3.8$ ve kontrol grubunda $12,86 \pm 0.4$ olarak bulundu. Grup 1 ile kontrol grubu , grup 2 ile kontrol grubu ve grup 1 ile grup 2 arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$) (**tablo 5**).

Tablo 5. Meibografi yüzdelerine göre kontrol grubu, grup 1 ve grup 2 değerleri.

	n (sayı)	Meibografi yüzde ortalaması	P değeri
Kontrol	6	$12,86 \pm 0.4$	0.001
Grup 1	6	$24,58 \pm 1.9$	
Grup 2	9	$31,23 \pm 3.8$	

Meibografi derecesine göre derece 1, derece 2 ve derece 3 olmak üzere üç dereceye kadar değerlendirildi. Derece 1 (grup 1'de 2, grup 2'de 0 ve kontrol grubunda 6 göz bulunmaktaydı) ve derece 2 (grup 1'de 4, grup 2'de 9 ve kontrol grubunda 0 göz bulunmaktaydı) meibografi derecesine göre tabloda gösterilmektedir. Meibografi derecesi göre grup1, grup 2 ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.01$) (**tablo 6**).

Tablo 6. Çalışma ve kontrol gruplarının meibografi derecelerine göre dağılımı

Meibografi Derecesi	Kontrol	Grup 1	Grup 2	P değeri
1	6 (% 75)	2 (%25)	0	0.001
2	0	4 (% 30.8)	9 (%69.2)	0.001

Histopatolojik değerlendirilmeye göre 4 grade ayrıldı. Grade 0 (grup 1’de 0, grup 2’de 0 ve kontrol grubunda 6), grade 1 (grup 1’de 1 , grup 2’de 0 ve kontrol grubunda 0), grade 2 (grup 1’de 5 , grup 2’de 8 ve kontrol grubunda 0) ve grade 3 (grup 1’de 0 , grup 2’de 1 ve kontrol grubunda 0) histopatolojik gradelmesi tabloda gösterilmektedir. Histopatolojik gradelemeye göre grup1, grup 2 ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.01$) (**tablo 7**).

Tablo 7. Histopatolojik gradlere göre grupların dağılımı

Histopatolojik Grade	Kontrol	Grup 1	Grup 2	P değeri
0	6 (%100)	0	0	0.001
1	0	1 (% 100)	0	
2	0	5 (% 38.5)	8 (%61.5)	
3	0	0	1 (% 100)	

Meibomian bez hasarını gösteren artan meibografi yüzdeleri ile histopatolojik gradeleme arasında pozitif korelasyon saptandı ($R=0.903$, $p<0.001$). Meibografi derecesi artıkça histopatolojik gradeleme artmaktadır. Meibografi derece ile histopatolojik gradeleme arasında pozitif korelasyon saptandı ($R=0.866$, $p<0.001$) (**tablo 8**).

Tablo 8. Meibografi yüzdeleri ve meibografi dereceleri ile histopatolojik gradeleme arasındaki korelasyon değerleri

Pearson korelasyon	R değeri	P değeri
Meibografi yüzdeleri ile histopatolojik gradeleme	0.903	0.001
Meibografi derecesi ile histopatolojik gradeleme	0.866	0.001

5.TARTIŞMA

Meibomian bezi; üst ve alt kapak tarsi gömülü modifiye sebese bez olup gözyaşı filminin lipid tabakasını oluşturmaktadır. Meibomian gland salgısı oküler yüzeyi koruyarak görsel işlevin sağlıklı olarak devam ettirilmesinde ve göz yaşı film tabakası hemostasisi sürdürmede önemli rol oynar. Yaş, travma, fiziksel, mekanik, kimyasal patojenlere maruziyet ve geçirilmiş kapak cerrahileri sonrası kapak bozuklukları gelişebilir. Bunun sonucunda oluşan ektropiyon ile meibomun nitelik ve niceliği olumsuz olarak etkilenir. Göz yaşı film lipid tabakası bozulması ile oküler yüzey sağlığını bozulur. Ağrı , batma, yanma gibi semptomlara, kuru göze , blefarite ve görme keskinliğinde azalmaya neden olur (90).

Biz çalışmamızda tavşanların alt göz kapağına uyguladığımız deneysel ektropiyon modeli ile meibomian bezi üzerindeki olumsuz etkisini infra-red meibografi ve histopatolojik değerlendirme ile saptadık. Ektropiyon süresi uzatılarak uygulanan ektropiyon modelinin daha kalıcı hale gelmesi sağlanarak meibomian bez kaybının ölçümlerle uyumlu olarak arttığını gördük. Literatürde, deneysel ektropiyon modeli çok fazla yer almamaktadır.

Youngsub ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 36 adet tavşanın 72 gözü kullanılmıştır. Üst ve alt göz kapağındaki meibomian bez orifisleri elektrocerrahi ile tıkanmıştır. Tavşanların sol gözleri kontrol olarak seçilmiş olup koagülasyondan 1, 3, 7 ve 14 gün sonra korneal ıslanma ölçülmüştür. Koagülasyondan 3 gün sonra korneal ıslanma özelliği çalışma grubunda kontrol grubuna göre azalmıştır. Çalışma grubunda meibomian bez duktusları kontrol gruplarına göre daha dilate olduğu saptanmıştır. Çalışma grubundaki ortalama asini alanı (0.10 +- 0.04mm²) kontrol grubundaki ortalama asini alanından (0.18 +- 0.04; P = 0.004) önemli ölçüde düşük olmasına rağmen, her iki grupta meibografik ölçümde morfoloji normal saptanmıştır. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre asinilerde küçülme tesbit edilmiştir (49).

Day ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 18 Yeni Zelanda beyaz tavşanı çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm tavşanların her iki alt göz kapağına subsilier insizyon ile geniş deri ve kas eksize edilerek blefaroplasti yapılmıştır. Bu şekilde tavşanların alt göz kapağına ektropiyon oluşturulmuştur. Tavşanların bir gözüne 2. haftada 1.8 cm³ Cylindrical /microdome doku genişleticisi önceki insizyon hattına subkutan olarak yerleştirilmiştir. Diğer göz de kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Doku genişleticisi 4. haftanın sonunda

kaldırılmıştır. Kontrol ve çalışma grubu ilk olarak blefaroplasti sonrası ve doku genişleticisi çıkarıldıktan sonra karşılaştırılmıştır. Üç tavşanda spontan ektropiyonda düzelme görülmüştür, bir tavşan da inflamasyon geliştiği için doku genişleticisi erken dönemde çıkarılmıştır. Kalan 13 tavşanın bir alt göz kapağı kontrol grubunu diğer alt göz kapağı çalışma grubunu oluşturmuştur. Çalışma sonunda her iki grupta da ektropiyonda anlamlı düzelme saptanmamıştır. Bu çalışmada ektropiyon modeli alt kapaktan cilt ve kas dokusu eksizye edilerek yapılan blefaroplasti ile oluşturulmuştur (91).

Çalışmamızda birinci ve ikinci grubu oluşturan tavşanlara alt göz kapağı evertede olacak şekilde perioküler cilde sütüre edilerek ektropiyon modeli uygulandı. Bu şekilde ektropiyon modeli yapılan tavşanların 3. hafta kontrollerinde sütürlerin gevşeyip açıldığı ve ektropiyonun düzeldiği izlendi. İkinci grubu oluşturan tavşanlar da uzamış ektropiyonun meibomian bezlerine üzerine etkisinin incelemek için ek olarak 1. ayda medial-lateral kantotomi ve alt bacak kantoliz yapılarak kapaklar serbestleştirilerek ektropiyon modeli oluşturuldu. Literatürde bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamıza benzer şekilde uygulanan ektropiyon modeli bulunmamaktadır.

Jester ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 2 ile 4 kg arasında 10 adet yetişkin Yeni Zelanda beyaz tavşanı sayıları eşit olacak şekilde iki deney grubuna ayrılmıştır. Ek olarak 2 adet tavşan ile kontrol grubu oluşturulmuştur. Bu çalışmada tavşanlarda MGD'nunu değerlendirmek için transillüminasyon biyomikroskopisi yani meibografinin yararlılığı araştırılmıştır. İlk gruba % 0.5 'lik epinefrin hidroklorid meibomian bez ağızlarının keratinize olup tıkanması amacıyla her göze birer damla damlatılmıştır. İkinci gruba % 2 'lik epinefrin hidroklorid her göze birer damla damlatılmıştır. Damlalar günde iki kere sabah ve akşam haftada 5 gün art arda 6 ay boyunca uygulanmıştır. Kontrol grubu tavşanlarının gözlerine damla damlatılmamıştır. Her iki haftada bir göz kapakları meibografi ile değerlendirilmiştir. Tavşanlar 6.ayda ötenazi yapılarak kapaktaki histolojik değişiklikler incelenmiştir. Bezin tıkanması histolojik olarak da gösterilmiştir. Histopatolojik olarak orifisteki duktal epitelyum de hiperkeratinizasyon ve kalınlık artışı saptanmıştır. İlaça devam eden maruziyet duktus içinde mikrokistik değişiklikler ile sonuçlanmıştır. Bu bulgular meibografi yardımı olmadan rutin incelemede saptanamamıştır. Kistik değişiklikler duktustaki dilatasyon ile ilişkilendirilmiştir. Kontrol grubu ve ilk grupta meibografi ile veya histopatolojik değerlendirme ile değişiklik saptanmamıştır. İkinci grupta meibomian gland da dilatasyon ve konjonktival eritem

saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle dikkat edilmesi gereken husus, infrared meibografi kullanılarak görüntülerde hiperkeratinizasyon ile duktal tıkanmanın ilk önce bezin orifisinde belirgin şekilde koyulaşma ile tesbit edilebilmesidir (92).

İnsan ve tavşan meibomian bezlerinin benzerliğinin gösterildiği bir çalışmada, Jester ve arkadaşları insan, tavşan ve primatta meibomian bezlerini histolojik ve ultrastrüktürel olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada benzer şekilde tarsal plak içine gömülü dallanmış asiner bezleri görülmüştür. Bezin ductal epiteli keratinize epidermise benzediği görülmüştür. Bu benzer yapısal özellikleri ile meibomian bez patolojilerinde de belirgin benzerliklere sahip olduğu belirtilmiştir (93).

Gutgesell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşları 58 ile 83 arasında değişen şiddetli veya orta şiddette meibomian disfonksiyonu olan ektropiyon veya entropiyon onarımı için parsiyel göz kapağı rezeksiyonu planlanan yedi erkek hastanın meibom bezlerinin histopatolojik değerlendirmesini yapmışlardır. Kontrol grubunu yaşları 66 ile 83 arasında değişen iki erkek bir kadından oluşturulmuştur. Kontrol grubunda histolojik değerlendirme normal olduğu görülmüştür. Çalışma grubunda saptanan anormal bulgular ; tıkanıklık sonucu kanallarda dilatasyon, asinilerde kistik dejenerasyonlar, skuamöz metaplazi, enflamatuar hücrelerde hafif artış ve anormal keratinizasyon olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında meibomian kanal tıkanmasının , meibomian bez işlev bozukluğunun patogenezinde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (94).

Çalışmamızda meibografi de saptanan alan kaybı ile histopatoloji de saptanan hasar uyumlu saptandı

İnfrared meibografi ile meibomian bez kaybının tesbit edildiği, Arita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meibomian bezi kaybı olmayan 42 hastanın seksen göz kapağı (meiboskor = 0), üçte birden az toplam meibomian kaybı olan 57 hastanın 105 göz kapağı bezi bölgesi (meiboskor = 1), üçte bir ila üçte ikisi arasında meibomian bez alanı kaybı olan 11 hastanın 13 göz kapağı (meiboskor = 2) ve üçte iki meibomian bezi bölgesi kaybı olan 14 hastanın 20 göz kapağı (meiboskor = 3) çalışılmıştır. Meibografi ile kapak sınırları otomatik olarak belirlenmiştir. Alan otomatik olarak ayırt edilmiş ve tüm deneklerde toplam meibom bezi alanının toplam analiz alanına oranı hesaplanmıştır. Üst / alt göz kapaklarındaki meibom bezi alanının toplam analiz alanına ortalama oranı meiboskoru 0 olan olgularda % 51.9 ± 5.7 /% 54.7 ± 5.4 , meiboskoru 1 olanlarda % 47.7 ± 6.0 /% 51.5 ± 5.4 , meiboskoru 2 olan hastalarda % 32.0 ± 4.4 /% 37.2 ± 3.5 ve

meiboskoru 3 olan kişilerde % 16.7 ±% 6.4 /% 19.5 ± 5.8 saptanmıştır. Meibomian bezi bölgesi geliştirilen yazılım kullanılarak objektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada meibografinin, meibomian bez kaybı olan alanın objektif olarak değerlendirilmesini sağlayarak meibomian bez fonksiyon bozukluğu değerlendirmede faydalı bilgiler verdiği görülmüştür (95).

Çalışmamızda; meibografi yüzdeleri ortalama değerleri ; kontrol grup'unda 12,86 ± 0.4 grup 1 'de 24,58 ± 1.9 ve grup 2 'de 31,23 ± 3.8 olarak bulundu. Grup 1 ile kontrol grubu , grup 2 ile kontrol grubu ve grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p < 0.01).

İnfrared meibografi farklı oküler patolojilerde meibomian bez değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Selver ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yumuşak kontakt lens kullanımının oküler yüzey ve meibomian bezleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Beş yılı aşkın süredir silikon hidrojel kontakt lens kullanım öyküsü bulunan 24 kişi (Grup 1) ve 26 sağlıklı gönüllü (Grup 2) çalışmaya dahil edilmiştir. Meibomian bez özelliklerini içeren kayıtlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Üst ve alt kapakların OCT (optic coherence tomography) meibografileri (Spectralis HRA+OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) çekilerek bez kaybı açısından tek bir araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. İncelenen üst, alt kapak ve toplam meibomian bezleri OCT meibografi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışma sonucunda meibomian bezinin değerlendirilmesinde OCT meibografinin etkili ve pratik bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (96).

Çalışmamızda meibomian bezlerinin değerlendirmek için Scheimpflug-Placidotopografi (Sirius ,CSO, Italy) cihazı ile meibografik ölçümleri yapıldı. Meibografi derecesi göre grup1, grup 2 ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p < 0.01).

Arita ve arkadaşları yaptığı çalışmada normal popülasyonda yaş ve cinsiyete bağlı meibomian bez değişikliklerini infra-red meibografi kullanılarak incelemişlerdir. Çalışmaya; ortalama yaş +- standart deviasyon , 41.2 +- 23.1 yaş olup; aralık 4 –98 yaşları arasında olan 114 erkek ,122 kadın dahil edilmiştir. Çalışmada üst ve alt göz kapakları infra-red meibografi ile incelenmiş olup yapılan meiboskor, meibomian bez kayıp alanına göre derecelendirilmiştir. Meiboskora göre grade 0 meibomian bez alan kaybının

olmaması, grade 1: kayıp olan alan toplam meibomian bez alanının 1/3'ünden az olması, grade 2: kayıp olan alanın toplam meibomian bez alanının 1/3'ünden fazla 2/3' ünden az olması , grade 3 : kayıp olan alanın toplam meibomian bez alanının 2/3'ünden fazla olması. Bu çalışmada her iki cinsiyette de artan yaş ile meiboskor arasında pozitif korelasyon ($R=0.428$; $P<0.0001$) saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada meibografinin yararlılığı, pratikliği, meibomian bez yapısı hakkında bilgi almada kullanışlı bir yöntem olduğu vurgulanmıştır ve bu metod kullanılarak yaş ile birlikte meibomian bez değişikliklerinin arttığı saptanmıştır (97).

Bizim çalışmamızda infrared meibografi ile meibomian bez kayıp alanı hesaplandı ve yine meibomian bez alan kaybına göre fakat farklı bir meiboskor kullanıldı. Çalışmamızda hem meiboskor derecesine göre hem de meibomian bez kayıp alan yüzdesine göre, çalışma grupları ile kontrol grubu arasında ve çalışma grupları kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.01$).

Yine Arita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 121 kontakt lens kullanan 47 erkek, 74 kadın ve 137 kontakt lens kullanmayan 71 erkek , 66 kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada kontakt lens kullananların yaklaşık %30 ile %50 arasında kuru göz semptomlarının olduğu vurgulanmıştır. Çalışmada kullanılan infra-red meibografik incelemeye göre yapılan meiboskor ile çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Meiboskor, kontakt lens kullananlarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Kontakt lens kullananlarda ortalama meiboskorun, 60-69 yaş grubu normal popülasyondaki meiboskor ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Çalışmada kontakt lens ile meiboskor arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak meibomian gland fonksiyon bozukluğunun kontakt lens kullanımı ve kullanım süresi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (98).

Arita ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pereniyal alerjik konjonktiviti olan hastalarda meibomian bez morfolojik değişikliklerini infra-red meibografi ile değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışma grubunu; alerjik konjonktiviti olan 55 hastanın 55 gözü, kontrol grubunu ise 47 sağlıklı gönüllünün 47 gözü oluşturmaktadır. Meibomian bez kayıp alanı, çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada alerjik konjonktivitin meibomian bezi üzerine

etkisi infra-red meibografi kullanılarak saptanmasında pratik ve kullanışlı olduğu vurgulanmıştır (99).

Eom ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel çalışmada; obstrüktif MGD' lu 30 hastanın 30 gözü çalışma grubunu, 25 sağlıklı gönüllünün 25 gözü kontrol grubunu oluşturmuştur. Üst ve alt göz kapağı meibomian bez kayıpları infra-red meibografi ile değerlendirilmiştir. Meibomian bez kayıp alanı, çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır. İnterferometre ile objektif olarak ölçülen göz yaşı film lipid tabaka kalınlığı , her iki grupta da meibomian bez alan kaybı ile arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Kuru göz patogenezinde önemli rol oynan lipid tabaka kalınlığı, kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı olarak daha kalın saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada meibografinin kuru göz alt tiplendirilmesinde ve MGD tanısının koymada önemi vurgulanmıştır (100).

Call ve arkadaşlarının yaptıkları kesitsel çalışmada infra-red meibografi kullanılarak fasial sinir paralizisi nedeniyle gelişen orbikülarisokuli kasının zayıflığının meibomian bez morfolojisi üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. En az 18 yaşında olan ve tek taraflı fasial sinir paralizisi olan 20 hastanın toplam 32 etkilenmiş göz kapağı çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunu kontralateral etkilenmeyen göz kapakları oluşturmuştur. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 57.6 olup yaş aralığı 20 ile 86 arasında değişmekte. Çalışmada daha önceden opere olan göz kapakları çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan göz kapakları infra-red meibografi ile meibomian bezinin morfolojik değişiklikleri değerlendirilmiştir. Meibograd, infra-red meibografi ile incelenen meibomian bezde oluşan distorsiyon, azalma ve atrofi ile değerlendirilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan göz kapakları fasial sinir paralizisi süreleri farklı olup, üç aydan fazla süredir fasial paralizisi olan hastalarda etkilenen alt göz kapağı meibograd'ı kontrol grubundan anlamlı derecede farklı saptanmıştır. Üç aydan kısa süredir fasial paralizisi olan hastaların etkilenen üst ve alt göz kapaklarının meibograd'ı kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada sonuç olarak fasial sinir paralizisi sürelerinin alt kapaktaki meibomian bez morfolojisi değişikliği üzerinde önemli etkisi olduğu vurgulanmıştır. Fasial sinir paralizisi nedeniyle oluşan orbikülaris okülü kasının güçsüzlüğüne bağlı olarak oluşan MGD, göz ardı edilen oküler yüzey hastalığının bir nedeni olarak gösterilmiştir (101).

Klinikte daha çok yaşlı popülasyonda karşılaştığımız ekтроpiyon hem üst hem de alt göz kapağında görülmesine rağmen yerçekiminin de etkisiyle daha çok alt kapakta izlenir. Alt göz kapağı pozisyonu, yerçekimi kuvveti ile kapağı göz küresine karşı tutan kuvvetler arasındaki hassas dengeye bağlıdır. Alt göz kapağı ekтроpiyonunun en yaygın etiolojik faktörü, yatay göz kapağı gevşekliği ve alt göz kapağı retraktörlerinin disinsersiyonundan kaynaklanır. Ekтроpiyon ile alt göz kapağı görsel olarak dışarıya doğru yönelir. Bu tipik olarak, alt göz kapaklarında yaşlanma ile meydana gelir ve oküler yüzey ıslanmasında önemli rolü olan göz-kapak sürtünmesini olumsuz etkiler. Ekтроpiyonun aşırı görüldüğü durumlarda, tarsal konjonktiva görülebilir ve konjonktiva keratinizasyonu oluşur. Keratinizasyon; yüzey ıslanması bozulan meibomian bezlerinde , alt konjonktiva ve alt korneada da oluşur. Keratinizasyon meibomian bez orifislerini tıkayarak bezde sekonder değişikliklere neden olarak evaporatif kuru göze neden olur.

Ekтроpiyon nedeniyle göz küresi düzgün bir şekilde korunamadığında, göz de kuruluk gelişir. Bu kuruluk, oküler yüzeyin ve yetersiz göz yaşı filminin maruz kalmasına bağlı olarak kızarıklık, yanma ve yabancı cisim hissi semptomlarına yol açabilir. Aşırı durumlarda, korneada nokta şeklinde epitel erozyonları, ülserasyon ve bunun sonucunda kalıcı görme kaybı gelişebilir.

Fasial sinir felci ile gelişen paralitik ekтроpiyonda orbikülaris oküli kasının innervasyonunda azalmaya neden olarak , göz kapağının gevşek ve yumuşak olmasına neden olur, göz kapağı dışa döner ve göz küresinin zayıf bir şekilde korunmasına yol açar. Göz kapağı yerçekiminin etkisiyle dışa evertte olarak göz - kapağı yetersiz sürtünmesi ile oküler yüzey ıslanması bozulur. Ekтроpiyone olan alt kapakta açıkta kalan meibomian bez orifisleri keratinizasyonuna neden olarak obstürktif MGD gelişir. Evaporatif kuru göz ile sonuçlanır (102,103).

Obstrüktif MGD'de hiperkeratinizasyon nedeniyle terminal kanal obstrüksiyonu gelişir ve meibom bezinde intra glandüler kistik dilatasyon, meibosit atrofisi, bez kaybı ve düşük sekresyon gibi tipik olarak enflamasyonla ilgili olmayan etkilere neden olur. Sonuçta kapak kenarı ve gözyaşı filmi lipid tabakasına meibum iletimi azalır ve gözyaşı filmi stabilitesi bozulması, buharlaşma artışı, gözyaşı hiperozmolaritesi, evaporatif kuru göz ve oküler yüzey enflamasyonu ve hasarı oluşur. MBD kuru göz hastalığının sık görülen nedenidir (104).

Sikatrisyel ektropiyon, klinikte daha çok travma, yanık gibi nedenlerle ortaya çıkabilir ve alt göz kapağı derisinin ön lamelinin yaralanması ve kılmasından kaynaklanabilir. Kronik güneşe maruz kalma da bu değişikliklere yol açabilir. Mekanik ektropiyona, bir tümör, fitiklaşmış yağ veya alt göz kapağının ödemi gibi bir kitle neden olabilir ve ağırlaşan alt göz kapağını dışarı doğru yerçekimi kuvvetiyle çeker. Mekanik ve paralitik ektropiyonda benzer mekanizmalar ile meibomian bez hasarına neden olur. Ayrıca mekanik ektropiyonda, infiltratif tümör gibi kapak anatomisini bozan durumlarda meibomian bez alan kaybına neden olarak da kuru göze neden olabilir (105).

Shore yaptığı çalışmada yaşları 15 ile 89 arasında değişen 185 normal beyaz hastanın alt göz kapağı hareketini, dinlenme pozisyonunu ve kas tonusunu değerlendirmiştir. Dikey göz kapağı hareketinde yaşça 0.05 mm / yıl azalma olduğunu ve yatay göz kapağı hareketi 0.015 mm / yıl azalma olduğunu saptamıştır. Yaşlanma ile birlikte dikey ve yatay göz kapağı hareketindeki bu azalmanın, yaşlı hastalarda göz kapağı gevşekliğinin artması ile yakından ilişkili olduğunu saptamıştır (P <.001). Yaşlı hastaların alt göz kapaklarının, göz küresine karşı, genç hastalarinkinden daha düşük bir pozisyonda durmakta olduğunu bunu da göz kapak hareketinin yaşla azalması ve orbikülaris okülü kasının azalan tonusu ile ilişkilendirmiştir (106).

Çalışmada kullanılan tavşalara uygulanan ektropiyonun ve uzatılan ektropiyon süresinin meibomian gland kaybına neden olduğu ve bu bulgulara meibografi kullanılarak alan kaybının yüzde ve derecelendirilmesi yapılarak tesbit edildi. Bulgular histopatolojik incelemeler ile de karşılaştırılarak anlamlı sonuçlara ulaşıldı. Uzamış ektropiyon süresinin meibomian bezi üzerinde artan olumsuz etkisi sayısal veriler (niceliksel-meibografi ve niteliksel –histopatolojik sonuçlar) ile de doğrulandı.

Sonuç olarak; ektropiyon sadece kozmetik bir problem olmayıp göz yaşı film tabakasının önemli bir bileşeni olan meibomian bezi disfonksiyonuna neden olarak oküler yüzey bozukluğu , görsel işlev bozukluğu ve hayat kalitesini düşüren semptomlara neden olur. Bu yüzden erken ektropiyon müdahalesi meibomian bez kaybının ilerlemesi ve kalıcı hale gelmesinin önüne geçmede en önemli yoldur.

KAYNAKLAR

1. Akova AY, Asena L. Meibomian Bez Disfonksiyonu. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2014;23(3):172-83.
2. Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 2009;116(3):379-84.
3. Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea* 1992;11(4):334-42.
4. Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1994-2005.
5. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996 40 :343-367.
6. Mc Culley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea* 2000 19(5):650-658.
7. Richards AM. Key notes on plastic surgery. 2002. Çev: Tosun Z. Plastik cerrahide temel ilkeler. İstanbul: Nobel Kitabevleri 138- 144: 2007.
8. Beaconsfield M. Ectropion. In Collin R, Rose G (eds.) *Fundamentals of Clinical Ophthalmology Plastic and Orbital Surgery*. London: BMJ Publishing Group, 15-23: 2001.
9. Mathes SJ. *Plastic surgery: the head and neck part 1*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 801-855: 2006.
10. Vallabhanath P, Carter SR. Ectropion and entropion. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11(5): 345-51.
11. Watts MT, Dapling RB. Congenital eversion of the upper eyelid: A case report. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1995;11(4): 293-5.

12. Alvarez EV, Wakakura M, Alvarez EI. Congenital eversion of upper eyelids: case report and management. *Indian J Ophthalmol* 2006; 54(3): 203-4.
13. Neigel JM. Congenital eversion of the upper eyelid: A case report. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1997;100(1): 287.
14. Piskiniene R. Eyelid malposition: Lower lid entropion and ectropion. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42(11): 881-4.
15. Mc Charty C. *Plastic surgery: the face*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1744-1752: 1990.
16. Marshall JA, Valenzuela AA, Strutton GM et al. Anterior lamella actinic changes as a factor in involutional eyelid malposition. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22(3): 192-4.
17. Stefanyszyn M, Hidayat AA, Flanagan JC. The histopathology of involutional ectropion. *Ophthalmology* 1985; 92: 120-7.
18. Patipa M. The evaluation and management of lower eyelid retraction following cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 438-53.
19. Seiff SR, Carter SR. Reanimation of the paretic eyelid complex. *Fac Plast Surg Clin N Am* 1998; 6: 21-30.
20. McCulley TJ. Eyelid Reconstruction. In: Persing JA, Evans GRD (eds.) *Soft-Tissue Surgery of the Craniofacial Region*. New York: Informa Healthcare, 21-43: 2007.
21. Tawfik HA, Abdulhafez MH, Fouad YA, et al. Embryologic and Fetal Development of the Human Eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2016;32:407-414.
22. Schoenwolf G, Bleyl, S, Brauer P, Francis-West P. Origin of epidermis and dermis of skin. In: Schoenwolf G, Bleyl, S, Brauer P, FrancisWest P, eds. *Larsen's Human Embryology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2009.
23. Tao H, Shimizu M, Kusumoto R, et al. A dual role of FGF10 in proliferation and coordinated migration of epithelial leading edge cells during mouse eyelid development. *Development* 2005;132:3217-30.

24. Barishak YR. Embryology of the eye and its adnexae. *Dev Ophthalmol* 1992;24:1–142.
25. Pearson AA. The development of the eyelids. Part I. External features. *J Anat* 1980;130(pt 1):33–42.
26. Sevel D. A reappraisal of the development of the eyelids. *Eye* 1988;2:123–9.
27. Yu Z, Bhandari A, Mannik J, et al. Grainyhead-like factor *Get1/ Grhl3* regulates formation of the epidermal leading edge during eyelid closure. *Dev Biol* 2008;319:56–67.
28. Tao H, Shimizu M, Kusumoto R, et al. A dual role of FGF10 in proliferation and coordinated migration of epithelial leading edge cells during mouse eyelid development. *Development* 2005;132:3217–30.
29. Byun TH, Kim JT, Park HW, et al. Timetable for upper eyelid development in staged human embryos and fetuses. *Anat Rec (Hoboken)* 2011;294:789–96.
30. Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1938–78.
31. Ali MJ, Kakizaki H. Embryology of the lacrimal drainage system. In: Ali MJ, ed. *Principles and Practice of Lacrimal Surgery*. New Delhi, India: Springer, 2015: 9–15.
32. Maden A. *Anatomi Fiziyojji. Oküloplastik Cerrahi, Özden Ofset*, İzmir 1995; 5-16191-207.
33. Kaufman PL, Alm A. *Adler's physiology of the eye-10th ed.* Mosby, 2003;2:16-29.
34. Ettl A, Daxer A, Priglinger S, Kramer J, Koornneef L. Dynamic magnetic resonance imaging of the levator palpebrae superioris muscle. *Ophthalmic Res* 1998;30:54-58.
35. Esmali-Gutstein B et al: Distribution of adrenergic receptor subtypes in the retract or muscles of the upper eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999;15(2):92-9.
36. Skibell B, Harvey J, Oestreicher J, et al. Adrenergic receptors in the ptotic human eyelid: correlation with phenylephrine testing and surgical success in ptosis repair. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2007;23:367-371.

- 37.** Goldberg RA, Lufkin R, Farahani K, Wu JC, Jesmanowicz A, Hyde JS. Physiology of the lower eyelid retractors: tight linkage of the anterior capsulopalpebral fascia demonstrated using ultrafine surface coil MRI. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 1993;10:87-91.
- 38.** Hammond G, Thompson T, Proffitt T, Driscoll T. Functional significance of the early component of the human blink reflex. *Behav Neurosci* 1996;110:7-12.
- 39.** J.-G. Gehricke, E.M. Ornitz and P. Siddarth, Differentiating between reflex and spontaneous blinks using simultaneous recording of the orbicularis oculi electromyogram and the electro-oculogram in startle research, *Int J Psychophysiol* 44 (2002);pp. 261–268.
- 40.** Recep ÖF. Göz Anatomisi. Dünya Tıp Kitabevi, 2016.
- 41.** Zide BM. *Surgical Anatomy Around the Orbit*. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- 42.** American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course 2008- 2009 section 2: Fundamentals and principles of ophthalmology. San Francisco, 2008.
- 43.** American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course 2008- 2009 section 8: External diseases and cornea. San Francisco, 2008.
- 44.** American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course 2008- 2009 section 5: Neuro-Ophthalmology. San Francisco, 2008.
- 45.** Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Special Issue 2011, Vol. 52, No. 4.
- 46.** Butovich IA. Meibomian Glands, Meibum, and Meibogenesis. *Exp Eye Res*. 2017 October ;163: 2–16. doi:10.1016/j.exer.2017.06.020.
- 47.** Eagle RC. *Eye Pathology An Atlas and Text*. Second Edition 2011 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer. Chapter 13, 236.
- 48.** Meibom histo Knop N, Knop E. Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands [in German]. *Ophthalmologe*. 2009; 106:872–883.

- 49.** Eom Y, Han JY, Kang B et al. Meibomian Glands and Ocular Surface Changes After Closure of Meibomian Gland Orifices in Rabbits. *Cornea* 2018;37:218–226.
- 50.** Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1938–1978.
- 51.** Knop N, Knop E. Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands [in German]. *Ophthalmologie.* 2009; 106:872–883.
- 52.** Mills SE. *Histology for Pathologists.* Fourth Edition 2012 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer. Chapter 13, 395.
- 53.** Li S, Zhou J, Bu J, et al. Ectodysplasin A protein promotes corneal epithelial cell proliferation. *J Biol Chem.* 2017;292: 13391–13401.
- 54.** Nagyova B, Tiffany JM. Components responsible for the surface tension of human tears. *Curr Eye Res.* 1999;19:4---11.
- 55.** Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci.* 1997;74:8---13.
- 56.** Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols KK. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea* 2005;24(4):382–8.
- 57.** Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:660–7.
- 58.** Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology.* 2008;115:911–915.
- 59.** Pult H, Riede-Pult BH. Non-contact meibography: keep it simple but effective. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:77–80.

- 60.** Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf* 2017;15(4):802–12. [Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *OculSurf* 2017;15(3):276–83.
- 61.** K.K. Nichols, The inter national work shop on meibomian gland dysfunction: introduction, *InvestOphthalVisSci* 52 (4) (2011) 1917–1921.
- 62.** Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc.* 1980;51:243–251.
- 63.** Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1930–1937.
- 64.** McCulley JP, Shine WE. Meibomian gland function and the tear lipid layer. *Ocul Surf.* 2003;1:97–106.
- 65.** Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Investig Ophthalmol VisSci* 1989;30(5):936–45.
- 66.** Hwang HS, Parfitt GJ, Brown DJ, Jester JV. Meibocyte differentiation and mechanisms of meibomian gland dysfunction (MGD). *Exp Eye Res* October 2017;163:37–45.
- 67.** Jester JV, Potma E, Brown DJ. PPAR gamma regulates Mouse meibocyte differentiation and lipid synthesis. *OculSurf* 2016;14(4):484–94.
- 68.** Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology.* 2009;116:379–384.
- 69.** Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Cornea.* 2012;31:1229–1234.
- 70.** Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Effects of long-term topical anti glaucoma medications on meibomian glands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:1181–1185.

- 71.** Miyake H, Oda T, Katsuta O, Seno M, Nakamura M. Meibomian gland dysfunction model in hairless mice fed a special diet with limited lipid content. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57:3268–3275.
- 72.** Arita R, Mori N, Shirakawa R, et al. Linoleic acid content of human meibum is associated with telangiectasia and plugging of gland orifices in meibomian gland dysfunction. *Exp Eye Res.* 2016;145:359–362.
- 73.** Mitchel N. Third eyelid protrusions in dogs and cats, *Veterinary Ireland Journal* 2012; 2: 205-209.
- 74.** Davidson HJ, Kuonen VJ. The tear film and ocular mucins. *Vet Ophthalmol* 2004; 7: 71-77.
- 75.** Bensley's Practical Anatomy of The Rabbit. Horne Craigie. Eighth Edition. The Blakiston Company Philadelphia 1948.
- 76.** Greiner JV, Glonek T, Korb DR et al. Volume of The Human and Rabbit Meibomian Gland System. *AdvExpMedBiol.* 1998;438:339-43.
- 77.** Richards AM. Key notes on plastic surgery. 2002. Çev: Tosun Z. Plastik cerrahide temel ilkeler. İstanbul: Nobel Kitabevleri 138-144: 2007.
- 78.** Beaconsfield M. Ectropion. In Collin R, Rose G (eds.) *Fundamentals of Clinical Ophthalmology Plastic and Orbital Surgery.* London: BMJ Publishing Group, 15-23: 2001.
- 79.** Mathes SJ. *Plastic surgery: the head and neck part 1.* Philadelphia: Saunders Elsevier, 801-855: 2006.
- 80.** Vallabhanath P, Carter SR. Ectropion and entropion. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11(5): 345-51.
- 81.** Watts MT, Dapling RB. Congenital eversion of the upper eyelid: A case report. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1995;11(4): 293-5.
- 82.** Alvarez EV, Wakakura M, Alvarez EI. Congenital eversion of upper eyelids: case report and management. *Indian J Ophthalmol* 2006; 54(3): 203-4.

- 83.** Neigel JM. Congenital eversion of the upper eyelid: A case report. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1997;100(1): 287.
- 84.** Marshall JA, Valenzuela AA, Strutton GM et al. Anterior lamella actinic changes as a factor in involutional eyelid malposition. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22(3): 192-4.
- 85.** Stefanyszyn M, Hidayat AA, Flanagan JC. The histopathology of involutional ectropion. *Ophthalmology* 1985; 92: 120–7.
- 86.** Patipa M. The evaluation and management of lower eyelid retraction following cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 438–53.
- 87.** Seiff SR, Carter SR. Reanimation of the paretic eyelid complex. *Fac Plast Surg Clin N Am* 1998; 6: 21–30.
- 88.** Mc Charty C. *Plastic surgery: the face*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1744-1752: 1990.
- 89.** McCulley TJ. Eyelid Reconstruction. In: Persing JA, Evans GRD (eds.) *Soft-Tissue Surgery of the Craniofacial Region*. New York: Informa Healthcare, 21-43: 2007.
- 90.** Jester JV, Nicolaidis N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *InvestOphthalmolVisSci*. 1981;20:537–547.
- 91.** Day TA, Aarstad RF, Hoasjoe DK, et al. The Use of Tissue Expanders in the Correction of Ectropion in an Animal Model. *Laryngoscope* 105: April 1995.
- 92.** Jester JV, Rife L, Nii D, et al. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest OphthalmolVIS SCI* 22:660-667, 1982.
- 93.** Jester JV, Nicolaidis N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *InvestOphthalmolVisSci*. 1981;20:537–547.
- 94.** Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol*. 1982;94:383–387.

- 95.** Arita R, Suehiro J, Haraguchi T et al. Objective Image Analysis of The Meibomian Gland Area. *Br J Ophthalmol* 2014;98:746–755. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-303014.
- 96.** Selver ÖB, Palamar M, Menteş J, et al. Impact of Contact Lens Wear on Ocular Surface and Meibomian Glands. *Ege Journal of Medicine* 2018;57(4):191-194.
- 97.** Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Noncontact Infrared Meibography to Document Age-Related Changes of the Meibomian Glands in a Normal Population. *Ophthalmology* 2018 may 115(5), 911–915.
- 98.** Arita, R., Itoh, K., Inoue, K., Kuchiba, A., Yamaguchi, T., Amano, S., 2009a. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 116, 379e384.
- 99.** Arita, R., Itoh, K., Maeda, S., Maeda, K., Furuta, A., Tomidokoro, A., Amano, S., 2010a. Meibomian gland duct distortion in patients with perennial allergic conjunctivitis. *Cornea* 29, 858e860.
- 100.** Eom, Y., Lee, J.S., Kang, S.Y., Kim, H.M., Song, J.S., 2013. Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructiv meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am. J. Ophthalmol.* 155, 1104e1110 e1102.
- 101.** Call C.B, Wise R.J, Hansen MR, et al. InVivo Examination of Meibomian Gland Morphology in Patients With Facial Nerve Palsy Using Infrared Meibography. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, (2012). 28(6), 396–400.
- 102.** Sohrab, M., Abugo, U., Grant, M., &Merbs, S. (2015). Management of the Eye in Facial Paralysis. *Facial Plastic Surgery*, 31(02), 140–144.
- 103.** Bergeron, C., &Moe, K. (2008). The Evaluation and Treatment of Lower Eyelid Paralysis. *Facial Plastic Surgery*, 24(2), 231–241.
- 104.** Nichols K.K, Foulks G.N, Bron A.J, et al.(2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: Executive summary. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(4),1922-1929.
- 105.** Ozgur O, Kaufman EJ, Ectropion. *StatPearls Publishing*; 2019 Jan-.2019 Mar 24.

106. Shore, J. W. (1985). Changes in Lower Eyelid Resting Position, Movement and Tonewith Age. *American Journal of Ophthalmology*, 99(4), 415–423.





Toplantı Tarihi	: 22.02.2018
Toplantı Sayısı	: 18/03
Karar Sayısı	: 12

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

1) Projenin Başlığı:

Tavşanlarda alt kapak ektropiyon modelinde meibomian bez değişikliklerinin incelenmesi.

2) Proje Yöneticisi:

Unvan, Adı, Soyadı : DOÇ. DR. ZAFER ONARAN
Anabilim Dalı : GÖZ ANABİLİM DALI
Fakülte/Enstitü : TIP FAKÜLTESİ
Üniversite/Kurum : KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
Cep Telefonu : 05333593075
E-Mail Adresi : drzaferonaran@yahoo.com
Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası : yok

3) Yardımcı Araştırmacılar:

Sayı	Araştırmacının	*Sertifika
1)	Unvanı, Adı ve Soyadı: ARŞ.GRV.DR. FATMA ÖZKAL Projedeki görevi: YARDIMCI ARAŞTIRMACI Görev yeri: TIP FAKÜLTESİ GÖZ ANABİLİM DALI Adres: KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ E-Mail Adresi: fatmaozkal@gmail.com Telefon numarası: 05056590443	Yok
2)	Unvanı, Adı ve Soyadı: YRD.DOÇ.DR. TEVFIK OĞUREL Projedeki görevi: YARDIMCI ARAŞTIRMACI Görev yeri: TIP FAKÜLTESİ GÖZ ANABİLİM DALI Adres: KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ E-Mail Adresi: ogureltevfik@hotmail.com Telefon numarası: 05055078105	Var

3) Proje Tarihleri:

Proje Başlangıç Tarihi : 15/03/2018
Proje Bitiş Tarihi : 15/09/2018
Proje Süresi : 6

[Handwritten signatures and initials in blue ink]

4) Hayvan Türü, Irkı, Sayısı, Cinsiyeti, Yaşı, Ağırlığı:

Tür	İrk	Sayı	Cinsiyet	Yaş	Ağırlığı
X Tavşan	YENİ ZELANDA	10	Dişi	GENÇ YAŞTA	2000-3000 GR

5) Projenin Özeti

Amaç:

Meibomian bezler, alt ve üst kapaklarda tarsın içerisinde, vertikal olarak yerleşmiş büyük sebace bezlerdir. Meibomian bez disfonksiyonu (MBD), kuru göz hastalığının en önde gelen nedenlerinden biri olmasının yanı sıra, oftalmologların klinikte en sık karşılaştığı göz problemlerinden biridir. Tanım olarak, sıklıkla terminal duktus obstrüksiyonu ve/veya glandüler sekresyonda niceliksel veya niteliksel bir salgı değişikliği ile karakterize olan, meibomian bezlerin kronik ve difüz bir anomalisidir ve bu durum, gözyaşı tabakası değişiklikleri, irritasyon belirtileri, klinik olarak belirgin inflamasyon ve oküler yüzey hastalığı ile sonuçlanabilir. Meibomian bezler tarafından üretilen lipidler, aköz tabakanın buharlaşmasını engelleyerek ve yüzey gerilimini azaltarak gözyaşı tabakası stabilitesini sağlayan, gözyaşının yüzeysel lipid tabakasının ana bileşenleridir. Bu nedenle, meibomian lipidler gözyaşı tabakasının sağlığı ve bütünlüğü açısından büyük önem taşımaktadır. Patofizyolojide birçok faktör rol oynar ve hastalığın seyri genellikle ilerleyici bir süreci kapsar (1).

Hiperkeratinizasyon, asiner atrofi, inflamasyon ve bakteriler ile enfeksiyon, MBD patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Hiperkeratinizasyon, obstrüktif MBD'nin en önemli nedenidir ve inflamasyon olmaksızın bezlerde dilatasyon ve atrofiye yol açmaktadır. Epitelyal keratinizasyonu arttıran faktörler arasında ileri yaş, hormonal değişiklikler, ilaç ve kimyasalların toksik etkileri, meibomian lipidlerin yıkım ürünleri, epinefrin içeren göz damlaları ve kontakt lens kullanımı gibi dış etkenler sayılabilir (2,3).

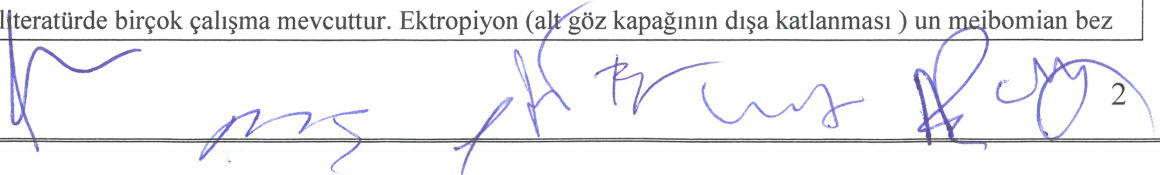
MBD için belirlenmiş risk faktörleri, "Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalışma Grubu Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri Belirleme Komitesi" raporunda oftalmik ve sistemik risk faktörleri olarak gruplandırılmıştır. Oftalmik risk faktörleri arasında aniridi, kronik blefarit (ön veya arka), kontakt lens kullanımı, demodeks infestasyonu, gevşek kapak sendromu, dev papiller konjonktivit, iktiyozis, Salzmann nodüler dejenerasyonu ve trahom sayılmıştır. Sistemik risk faktörleri ise; başta ileri yaş olmak üzere, rozasea, androjen yetmezliği gibi hormonal bozukluklar, Sjögren sendromu, Stevens-Johnson sendromu, atopi, sikatrisyel pemfigoid ve ektodermal displazi olarak sıralanmıştır (4).

MBD birçok teknik ile tanı konulabilmekle beraber meibografi bu yöntemlerden biridir. Meibografi ters çevrilmiş kapak kenarının, transillüminasyon biyomikroskopisi kullanılarak infrared fotoğrafının veya video imajının çekilmesi işlemidir. Meibografi ile MBD'da bez ağzlarının darlığı ya da tıkanığı veya bezlerdeki distansiyon ya da kanalladaki dilatasyon ya da bez yapılarının kaybı gösterilebilir (5-6).

Ektropion göz kapağı kenarının dışa doğru kıvrılarak, göz küresi yüzeyine bitişik duramamasıdır. Göz kapağının bir kısmının hafif derece tutulumundan kapağın ve/veya kapakların tamamının tutulumuna kadar farklı derecelerde olabilir (7-8). Genellikle alt göz kapağında daha siktir ve sıklıkla alt kapak için kullanılan bir terimdir. Çünkü alt göz kapağı yerçekiminden ve mekanik güçlerden daha fazla etkilenir (9). Ayrıca alt göz kapağı tarsı vertikal olarak daha kısadır ve bunun sonucu olarak tarso-kantal yapılar daha gevşektir (8-10). Ektropion konjenital ve edinsel olarak sınıflandırılmaktadır. Konjenital ektropion nadir bir durum olup, genellikle göz kapağının doğuştan defektine bağlı olarak geliştiği için skatrisiyel ektropionun bir formu olarak da düşünülmektedir (8,11,12,13). Edinsel ektropionlar ise genellikle; involüsyonel, skatrisiyel, mekanik, paralitik olarak sınıflandırılmaktadır (8,14). Ayrıca, edinsel ektropion için mekanik ektropion yerine kompleks ektropion olarak adlandırılan ayrı bir sınıflamada yapılmaktadır (15). İnvölüsyonel ektropion yaşa bağlı gelişen ektropion olup sadece alt göz kapağı etkilenir. Patogeneğinde medial/lateral kantal tendon, tarsus gibi kapak destek yapılarının gevşemesi, aktinik cilt değişiklikleri rol oynar (15,16,17). Skatrisiyel ektropion, alt göz kapağındaki geçirilmiş cerrahi ya da yanık gibi nedenlere bağlı olarak cilt ve altındaki dokuların kontraktürü sonucu gelişir, en sık karşılaşılan ektropion grubudur (18). Paralitik ektropion (nörojenik), sıklıkla fasiyal sinir paralizisi sonrası meydana gelir, ciddi paraliği durumlarında üst ve alt göz kapaklar birlikte etkilenmektedir (19). Mekanik ektropion, göz kapağını mekanik olarak aşağı doğru çeviren tümör ve kistler nedeniyle meydana gelir. Kompleks ektropion, ektropiona ilave daha ciddi kapak deformitelerin eşlik ettiği, genellikle çok sayıda ameliyat geçiren hastalarda karşılaşılan ve tedavisi nispeten daha zor olan ektropion olarak tarif edilmektedir (15). Kapakta belirgin dışa doğru dönme (eversiyon) ile birlikte retraksiyon da (vertikal kısalık) vardır.

Konjunktival hiperemi, keratinizasyon, epifora, punktal oklüzyon, inflamatuvar değişiklikler ektropion da gelişebilecek genel belirti ve bulgulardır. Epifora, medial lākriyal punktumun malpozisyonu ve lākriyal pompa fonksiyonun bozulmasına bağlı gelişmektedir (20).

MBD yapan literatürde birçok çalışma mevcuttur. Ektropiyon (alt göz kapağının dışa katlanması) un meibomian bez



değişikliği ile ilişkin literatürde yeterli çalışma yoktur .Bizim çalışmamızda ektropiyon sonrası gelişmesi beklenen MBD'nun ektropiyonun anatomik olarak düzeltilmesi halinde meibomian bez değişikliklerinin normale dönmeyeceğini araştırmayı hedefledik . Literatürde bu konuyla ilgili bildiğimiz kadarıyla çalışma yoktur.

Bu çalışmamızda tavşanlarda alt kapak blefaroplasti tekniği ile ektropiyon yapılarak olası meibomian bez değişikliklerinin incelenmesini ve cerrahi ile ektropiyonun anatomik düzeltilmesi yapılırsa oluşan meibomian bez değişikliklerinin düzeltilip düzeltilmediğinin incelenmesini planladık.

KARAR:Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Zafer ONARAN'ın “**Tavşanlarda alt kapak ektropiyon modelinde meibomian bez değişikliklerinin incelenmesi.**” isimli projesi Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelerine uygun olduğuna karar verilmiştir.

Prof.Dr.Siyami KARAHAN

Başkan

Prof.Dr.Murat YILDIRIM

Başkan Vekili

Prof. Dr. Berkant Özpolat

Üye

Prof.Dr.Umut TEKİN

Üye

Prof.Dr.Mustafa TÜRK

Üye

Yrd.Doç.Dr.Uğur TİFTİKÇİ

Üye

Yrd.Doç.Dr.Nahit PAMUKOĞLU

Üye

Yrd.Doç. Dr.Serap YÖRÜBULUT

Üye

Yusuf BOSTANCI

Üye

Mustafa AKIN

Üye

Yaşar ŞAHİN

Üye

SAKİ YENİLLİ DENEY HAYVANLARI ÜRETİM VE UYGULAMALABORA TUVARI TİC. LMT. ŞTİ.
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 12/11/2018

TOPLANTI NO :0002

DOSYA NO :01

KARAR NO :07

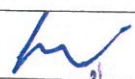
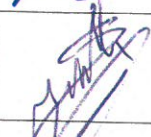
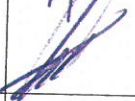

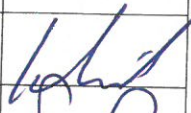

Yürütücülüğünü Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Ana Bilim Dalından Doç. Dr. ZAFER ONARAN'IN, yaptığı ve araştırmacı olarak Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Ana Bilim Dalından Araştırmacı Dr. FATMA ÖZKAL ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Ana Bilim Dalından Öğretim görevlisi Dr. TEVFIK OĞUREL in katıldığı

Tavşanlarda alt kapak ektropiyon modelinde meibomian bez değişikliklerinin incelenmesi adlı çalışmanın Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim ve Uygulama Laboratuvarı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre belirtilen kapsamda yapılmasına ve aynı adlı çalışmanın Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim ve Uygulama Laboratuvarının kullanılmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

HAYVA TÜRÜ :Yenizelanda Tavşanı

HAYVAN SAYISI :10

GEÇERLİLİK SÜRESİ : 13/11/2018 – 13/11/2019

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ADI SOYADI	ÜNVANI	GÖREVİ	İMZASI
MUSTAFA GÜRGEN	VET.HEKİM	ETİK KURUL BAŞKANI	
SAKİ YENİLLİ	PROTEZ-ORTEZ TEKNİKERİ	BAŞKAN VEK.	
HÜSEYİN HAYRİ KERTMAN	BEYİN CERRAHI	İNVİVO ÇALIŞACAK ÜYE	
ERCAN ŞAHİN	BİYOLOG	SİVİL TOPLUM KURULUŞUNA KAYITLI ÜYE	
SELİM KOCA	TEKNİKER	SEKRETER	
EMRAH SATILMIŞ	EDİTÖR	SİVİL ÜYE	
BORA GÜRER	BEYİN CERRAHI	İNVİVO ÇALIŞACAK ÜYE	