

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KURU GÖZ TANILI HASTALARDA TOPİKAL
SİKLOSPORİN A'NIN GÖZYAŞI
FONKSİYONU, MİKTARI ÜZERİNE VE
KONJONKTİVADAKİ GOBLET HÜCRE
YOĞUNLUĞUNA ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ELVAN DEMİRYAY

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. VOLKAN YAYLALI

DENİZLİ 2008

Prof.Dr. Volkan YAYLALI danışmanlığında Dr. Elvan DEMİRYAY tarafından yapılan “Kuru Göz Tanılı Hastalarda Topikal Siklosporin A'nın Göz Yaşı Fonksiyonu, Miktarı Üzerine ve konjoktivadaki Goblet Hücre Yoğunluğuna Etkileri” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Volkan YAYLALI

ÜYE Prof. Dr. Cem YILDIRIM

ÜYE Prof.Dr. Cüneyt Orhan KARA

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

26.12.2008

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GÖZYAŞI.....	2
KURU GÖZ.....	3
PATOGENEZ.....	4
ETİYOLOJİ.....	5
KLİNİK BULGULAR.....	6
TANI.....	6
TEDAVİ.....	9
GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	29
SONUÇLAR.....	41
ÖZET.....	42
YABANCI DİL ÖZETİ.....	44
KAYNAKLAR.....	46

TABLULAR ÇİZELGESİ

Tablo-1: Hastaların demografik özellikleri.....	19
Tablo-2: Müdahale ve kontrol grubunun tedavi öncesi gözyaşı fonksiyon testlerinin karşılaştırılması	20
Tablo-3: Müdahale ve kontrol grubunun 4 aylık tedavi sonrası gözyaşı fonksiyon testlerinin karşılaştırılması	21
Tablo-4: Tedavi öncesi müdahale ve kontrol gruplarının boyama testlerinin karşılaştırılması	23
Tablo-5: Müdahale ve kontrol gruplarının 4 aylık tedavi sonrası vital boyama testlerinin karşılaştırılması	25
Tablo-6: Müdahale ve kontrol grubu hastalarının başlangıç goblet hücre sayıları ..	27
Tablo-7: Müdahale ve kontrol grubu hastalarının 4 aylık tedavi sonrasındaki goblet hücre sayıları	27

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1: Kuru gözün etiyolojik sınıflandırılma şeması.....	5
Şekil-2: Oxford şeması ile korneal ve konjonktival boyanmanın derecelendirilmesi.....	13
Şekil-3: Kobalt mavi filtre altında floreseinle korneal boyanmanın derecelendirilmesi.....	14
Şekil-4: Lissamin yeşiliyle konjonktival boyanmanın derecelendirilmesi.....	15
Şekil-5: İmpresyon sitolojisi yöntemiyle alınıp Periodic Acid Schiff (PAS)-Hemalun boyanmış konjonktival örneklerde goblet hücrelerinin görünümü.....	16
Şekil-6: Tedavi öncesi müdahale ve kontrol grubunun gözyaşı kırılma zamanı değerleri.....	20
Şekil-7: Tedavi öncesi müdahale ve kontrol grubunun Schirmer değerleri.....	21
Şekil-8: Müdahale ve kontrol grubunun 4 aylık tedavi sonrası gözyaşı kırılma zamanı değerleri.....	22
Şekil-9: Müdahale ve kontrol grubunun 4 aylık tedavi sonrası Schirmer değerleri..	22
Şekil-10: Tedavi öncesi müdahale ve kontrol gruplarının lissamin ile konjonktival boyanma dereceleri.....	24
Şekil-11: Tedavi öncesi müdahale ve kontrol gruplarının floresein ile korneal boyanması.....	24
Şekil-12: 4 aylık tedavi sonrası müdahale ve kontrol grubunun Lissamin yeşili ile konjonktival boyanma derecesi.....	26

Şekil-13: 4 aylık tedavi sonrası müdahale ve kontrol grubunun floresein ile korneal boyanma derecesi.....26

Şekil-14: Tedavi öncesi ve sonrası goblet hücre sayısı ortalamalarının karşılaştırılması.....28

GİRİŞ

Kuru göz toplumda görülme sıklığı ve hastaların yaşam kalitesini etkilemesi açısından her geçen gün giderek artan bir öneme sahip olmaktadır (1). Kornea ve konjonktival yüzeyin kronik kuruluğu olarak da tanımlanan bu durum; gözyaşı film tabakasının gözyaşı üretim eksikliği nedeniyle ya da aşırı buharlaşmasıyla düzensizleşmesi, interpalpebral aralıktaki oküler yüzey hasarı ve irritatif semptomlarla karakterizedir (2). Kuru gözlü hastalarda irritasyondan şiddetli ağrıya kadar geniş yelpazeli bir oküler rahatsızlık durumu söz konusudur. Yanma, batma, kızarıklık, kaşınma, fotofobi ve görmede bulanıklık semptomlarıyla yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebildiği gibi, korneal beslenmenin bozulması nedeniyle mikroorganizmaların invazyonuna da olanak sağlamaktadır (3).

Kuru göz sendromunun patofizyolojisi günümüzde bile tam olarak anlaşılacakla birlikte elimizdeki mevcut bilgiler bu sendromun lakrimal bez ve oküler yüzeyi etkileyen immun aracılı inflamasyonun bir parçası olduğunu göstermektedir (4). Kuru göz hastalığının geleneksel tedavisinde kullanılan suni gözyaşı preparatları fayda sağlamakla birlikte orta-ağır kuru göz olgularında yetersiz kalmaktadır (5). Kortikosteroidlerin sahip oldukları anti-inflamatuar etki, kuru gözde olumlu sonuçlar sağlamışsa da ciddi yan etkileri nedeniyle uzun dönem kullanımları mümkün olmamaktadır (1, 6). Kuru gözün doğası gereği kronik bir hastalık olması, araştırmacıları yeni arayışlara yöneltmiştir. Bir immunmodülatör ajan olan siklosporin A oftalmik emulsiyonuna kuru gözle ilgili çalışmalarda gittikçe daha çok yer vermeye başlanmıştır. Bu ilacın proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-6'nın sentez ve salınımını engelleyerek, kuru göze neden olan ve altta yatan inflamatuvar patoloji üzerinde olumlu etki sağladığı düşünülmektedir (4, 7-9).

Bu çalışmada amacımız Sjögren'e bağlı olmayan, orta ve ileri derecede kuru göz hastalarında, topikal siklosporin A oftalmik emulsiyonunun oküler yüzey sağlığı ve gözyaşı film tabakası üzerine etkilerini incelemektir. Oküler yüzey sağlığını değerlendirme kapsamında kornea ve konjonktiva dokusunun vital boyalarla boyanma özellikleri ve goblet hücre yoğunluğu; gözyaşı film tabakasını değerlendirmede ise miktar ve stabilizeyi ölçen testlerin sonuçları irdelenecektir.

GENEL BİLGİLER

GÖZYAŞI

Gözyaşı; kornea ve konjonktiva epitelini örten, göz yüzeyini koruyan, elektrolitler, su, müsin, vitamin A, lizozim-laktoferrin gibi antimikrobiyal proteinler içeren, yaklaşık 7–10 µm kalınlığında ultra ince aköz-müsin jel yapısında bir tabakadır (2, 10). Görevleri arasında küçük yüzey epitel düzensizliğini ortadan kaldırarak korneayı düzgün optik yüzey haline getirmek, kornea ve konjonktiva hassas yüzey epitelini ıslatıp korumak, mekanik yıkama ve antimikrobiyal aktivite ile mikroorganizmaların üremesini inhibe etmek, korneaya gerekli besleyici maddeleri sağlamak sayılmaktadır (11–13).

Gözyaşının pH'sı ortalama 7,35 olup, 5,20 ile 8,35 arasında değişmektedir, osmolaritesi ortalama 302 mosm/L, hacmi 7 µl'dir. Dakikada ortalama 1,2 µl olarak üretilmektedir. Refraktif indeksi 1,136'dır. Kan glukoz ve üresindeki değişiklikler gözyaşına da yansımaktadır. Normal koşullarda gözyaşı izotoniktir (12,13).

Prekorneal gözyaşı film tabakası müsin, aköz ve lipid olmak üzere üç tabakadan oluşur (2, 14).

a) Müsin tabakası: Konjonktival goblet hücreleri tarafından üretilir. Gözyaşı film tabakasının oküler yüzey üzerinde dağılımında etkilidir, patojen adezyonuna engel olur, hidrofiliği artırır, kırpma hareketleri esnasında diyoptrik bütünlüğü korumakta etkilidir. Aköz tabaka yalnızca hidrofilik bir tabakanın üzerinde devamlılık gösterebilir. Goblet hücre kaybı nedeniyle oluşan müsin tabaka yetmezliği kuru göze neden olmaktadır (10, 12–14).

b) Aköz tabaka: Lakrimal bez ve Krause ile Wolfring adlı aksesuar bezler aköz tabakayı üretirler. Aköz tabaka epitelyal hücreler için uygun ortam oluşturup esansiyel maddeleri, oksijeni korneaya taşımakta ve epitelyal debrisin, toksik elementlerin yüzeyden uzaklaşmasını sağlamaktadır. Lokal ya da çevre dokular tarafından üretilen ve oküler yüzeyi etkileyen faktörlere karşı verilecek cevabı modifiye eden proinflamatuvar faktörler bu tabakada yer alır. Aköz tabaka defekti

kuru gözün en sık nedenidir. Aköz tabaka defekti elektrolit konsantrasyonundaki artış, büyüme faktörlerinin kaybı, proinflatuar sitokinler, yavaşlamış gözyaşı döngüsü oküler yüzeye hasar vermektedir. Aköz tabaka disfonksiyonuyla kuru göz şiddeti arasında korelasyon bulunmaktadır (12–14).

c) Lipid tabaka: Meibomian bezler ile Zeis ve Moll bezleri tarafından salgılanmaktadır. Gözyaşının buharlaşmasını azaltıp stabilitesini sağlar. Kapak hareketleri meibomian bezlerin sekresyonunda etkilidir. Androjenler meibomian sekresyonunu artırırken, kapak bakteri kolonizasyonu da sekresyonu olumsuz etkilemektedir. Meibomian bez obstrüksiyonu lipid tabaka eksikliği nedeniyle film tabakasında hızlı buharlaşmaya sebep olarak kuru göz patogenezinde rol oynamaktadır (12–14).

Gözyaşı büyük oranda göz yüzeyinin ve nazal mukozanın uyarılması sonucu refleks olarak salgılanmaktadır (2). Trigeminal sinirin oftalmik dalı ile uyarılar santral sinir sisteminde pons bölgesine ulaşır. Burada kortikal sinyaller ile entegre olduktan sonra parasempatik lifler pterigopalatin ganglionda sinaps yaparak fasyal sinir yoluyla esas ve aksesuar lakrimal beze ulaşır. Sempatik lifler parasempatik liflerle birlikte seyrederek fakat pterigopalatin ganglionda sinaps yapmazlar. İki tip sinir lifi de gözyaşı sekresyonunda rol oynar. Afferent impulslar emosyonel faktörlerle de oluşturulabilir. Fazla miktarda buharlaşmaya bağlı kayıp, düşük nem, kontakt lensler kronik efferent stimülasyona yol açarak lakrimal sekresyonu artırmaktadırlar (2, 15, 16).

KURU GÖZ

Kuru göz; gözyaşının yapımının azalması veya buharlaşmasının artması sonucu oluşan, yabancı cisim hissinden ağrıya kadar geniş yelpazede semptom ve rahatsızlıklarla birlikte göz yüzeyinin hasarına yol açan gözyaşı tabakasının düzensizliği olarak tanımlanır (2, 5, 16–22). Kuru göz klinikte çok sık karşılaşılan bir göz hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yaşın üzerinde yaklaşık 4,3 milyon insanı etkilediği, bayanlarda prevalansın %7, erkeklerde %4 olduğu belirtilmektedir (1, 3, 8, 16, 18, 23).

PATOGENEZ

Lakrimal ve aksesuar bezler tarafından salgılanan aköz gözyaşının azalması 1960'lı yıllarda patogeneze tek neden olarak düşünölmekteyken 1970'li yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda pemfigus gibi bazı olgularda, konjonktivadaki müsin salgılayan goblet hücrelerindeki azalmanın da gözyaşı stabilitesini bozarak kuru göze sebep olabileceği gösterilmiştir ve oküler yüzey epitelinin gözyaşı filmi stabilitesindeki önemi vurgulanmıştır (5, 11, 24–27). Oküler yüzeyde ve lakrimal bezde birçok hormon, büyüme faktörü, retinoidler, sitokinler ve bu faktörler için reseptörler saptanmıştır. Ayrıca gözyaşının buharlaşmasını azaltan, gözyaşının en dış tabakasını oluşturan lipid tabakasının salgılanmasında meibomian bezlerin önemi anlaşılmıştır (28, 29). Dış etkenlere maruz kalan interpalpebral aralıkta kuru göz bulgularının daha ciddi olması minör travmanın patogeneze rol oynadığını düşündürmektedir (1).

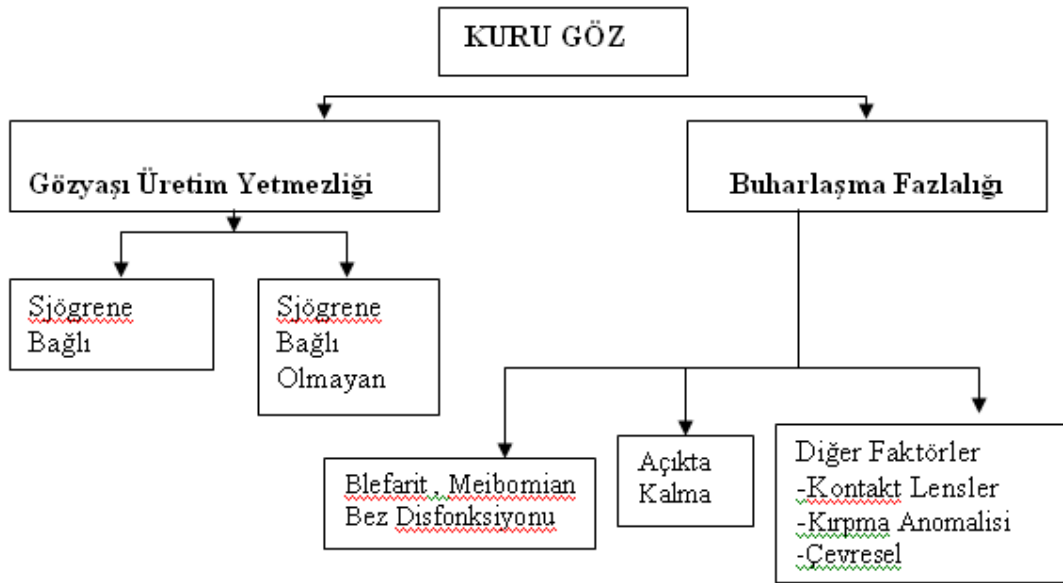
Kronik inflamasyon diğer bir önemli faktördür (2, 15, 22). İnflamasyonun primermi yoksa kuru göze sekondermi geliştiği kesin olarak bilinmemektedir. Kuru göz hastalarının lakrimal bezlerinin lenfositler tarafından infiltre olduğu, lakrimal bez dokusunda IL-2, INF- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar markırların arttığı gösterilmiştir (1, 3, 9, 22, 30). Kronik inflamasyonun lakrimal bezde kalıcı hasara neden olarak hastalığı kötüleştirdiği düşünölmektedir (31). Diğer yandan kronik inflamasyon, bulber konjonktivada müsin salınımından sorumlu olan goblet hücrelerinin yoğunluğuunda da azalmaya neden olmaktadır (4, 14, 27).

Son yıllardaki en önemli gelişmelerden biri de lakrimal ve meibomian bezlerin normal fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için androjenin gerekliliğinin anlaşılmasıdır (24, 28, 32). Menapozda östrojen ve androjen seviyelerinde düşme izlenmektedir. Androjenlerin immun aktiviteyi azaltıcı etkileri mevcuttur. Menapozda anti-inflamatuar etkisi olan androjen düzeyinin düşmesinin, lakrimal bezi immun bazlı inflmasyonların gelişmesine daha duyarlı hale getirdiği düşünölmektedir (1, 3, 24, 33). Lakrimal sekretuar hücreler ve lakrimal lenfositlerdeki apoptozis mekanizmasının disfonksiyonunun patogeneze rol oynayabileceği bildirilmiştir (34). Apoptozis, inflamasyonun eşlik etmediği, programlanmış hücre ölümüdür. Kuru göz hastalarında lakrimal bezlerdeki T lenfositlerin apoptozisinin azaldığı ve

lakrimal bezin sekretuar epitel hücrelerinin anormal apoptozise uğradığı gösterilmiştir (15, 35, 36).

ETİYOLOJİ

Etiyolojide birçok faktör rol oynayabilmektedir. Kuru göz, gözyaşının miktarındaki azalmaya, gözyaşının oküler yüzey üzerinde dağılımındaki bozukluğa, kornea epitelindeki düzensizliğe ve gözyaşı lipidlerindeki anomalilere bağlı olarak gelişebilmektedir (37). Gözyaşı hacminin azalması; gözyaşı sekresyonunun azalması veya gözyaşı buharlaşmasının meibomian bezi disfonksiyonu, az nemli ortam gibi nedenlerle artmasına bağlı olabilmektedir (2, 28, 38, 39). Şekil-1’de kuru gözün etiyojik sınıflandırılmasının şeması görülmektedir.



Şekil-1: Kuru gözün etiyojik sınıflandırılma şeması

Gözyaşı sekresyonunu azaltan nedenler lakrimal bez aplazisi, hipoplazisi gibi konjenital olabildiği gibi Sjögren hastalığında olduğu gibi edinsel de olabilmektedir (13).

Gözyaşı dağılımının bozulması, lagofthalmus, kapak kenarı şekil bozuklukları ve proptozise bağlı olarak gelişebilmektedir. Korneanın gözyaşı ile yetersiz

ıslanması; A vitamini eksikliği, oküler pemfigoid, Stevens Johnson sendromu gibi sistemik mukoza hastalıklarında görülen müsün eksikliğine bağlı da gelişebilmektedir (11, 25, 32).

Kornea erozyonu, epitel distrofisi ve kornea skarı gibi korneal yüzey düzensizliğine sebep olan patolojiler ve gözyaşı lipid tabakası anomalileri de kuru göz gelişmesine sebep olabilmektedir (34).

KLİNİK BULGULAR

Kuru göz farklı hastalıklara bağlı olarak gelişse de birçok hastada semptomlar ortaktır ve yabancı cisim hissi, kızarıklık, batma, kuruluk hissi, göz kapaklarında ağırlık hissi, yoğun mukus salınımı, akşama doğru semptomların şiddetinde artma, görme keskinliğinde bulanıklık ve fluktuasyon, fotofobiyi içermektedir (3, 18, 20, 30, 40). Azalmış gözyaşı hacmi ve akımı, interpalpebral boyanma, mat görünümlü kornea, ptozis, mukus şeritleri, filamanlar, glob inflamasyonu, blefarit, kornea ülseri, perforasyon gibi klinik bulgular ve komplikasyonlar görülebilmektedir. Bulguların şiddeti romatoid artrit, pemfigus vulgaris, akne rozasea gibi spesifik hastalıklarda farklılık gösterebilmektedir (31, 40).

TANI

Kuru göz hastalığının tanısı hikaye, yakınmalar ve klinik bulgularla konmaktadır (34, 41). Tanı için kullanılan önemli testler aşağıda açıklanmaktadır.

a) Schirmer testi: Kuru göz düşünülen hastalarda gözyaşı akımını ve gözyaşı aköz üretimini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır (38, 42). Kapak manüplasyonu, biyomikroskopik muayene, anestetik veya boya damlatılması sonucu etkileyebileceğinden hastada ilk önce Schirmer testi yapılmalıdır. Schirmer 1 testinde 5x35 mm'lik filtre kağıdı alt kapağın 1/3 orta ve 1/3 dış bileşke yerine kıvrılarak alt fornikse yerleştirilmektedir. Korneaya dokunmasından kaçınılmalıdır. Beş dakika içinde kağıdın ıslanma miktarı mm cinsinden ölçülmektedir ancak bu ölçüm aynı kişide bile değişiklik gösterebilmekte ve filtre kağıdı da bir miktar refleks salgıya yol

açmaktadır. Schirmer 2 testinde ise pamuk uçlu aplikatörle nasal mukoza uyarılarak maksimum refleks salgı ölçülmeye çalışılır (34, 43).

Normal Schirmer 1 testi değerleri 5 dk'da 15 mm üzerindedir. Şiddetli kuru göz olgularında 5 mm ve altında sonuçlar elde edilmektedir. Beş-10 mm arasındaki değerler hafif-orta kuru göz belirtisidir. On-15 mm arasındaki değerler klinik bulgular ve diğer test sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir (44).

b) Gözyaşı filmi kırılma zamanı: Bu test gözyaşı filminin stabilitesini değerlendirmekte ve mukusun yeterli miktarda ve kalitede olup olmadığını göstermektedir (39, 43, 45, 46). Floresein solüsyon veya floresein emdirilmiş kağıtla gözyaşı boyandıktan sonra hastanın son göz kırpması ile ilk oluşan kuru nokta arasındaki süre gözyaşı kırılma zamanıdır. Bu işlem sırasında sonucu etkileyebileceği için topikal anestezi uygulanmamaktadır (47). Kırılma zamanının 10 sn ve altında ölçülmesi anormal olarak değerlendirilmektedir (34).

Kuru göz tanısında bazı vital boyalar kullanılmaktadır. Bu testlerle oküler yüzey harabiyeti araştırılır. Günümüzde bu amaç için kullanılan boyalar rose bengal, floresein ve lissamin yeşilidir.

c) Floresein: Floresein oküler yüzey hasarını göstermede sıkça başvurulan, büyük molekül ağırlıklı, hidrofilik, turuncu bir boyadır. Normalde sağlam epitelin sıkı bağlantılarını geçememektedir, ileri derecede kuru göz hastalığında bu sıkı korneal epitel hasarlanmakta ve karakteristik olarak diffüz veya punktat boyanma ortaya çıkmaktadır (1, 43). Floresein konjonktivayı boyamaz. Mavi ışıkla yeşil boyanma olarak gözlemlenmekte, en efektif sonuçların sarı bariyer filtresinin slit lambada standart mavi filtreyle kombine kullanılmasıyla ortaya çıktığı bildirilmektedir. Minimal irritasyon oluşturan floresein hastalar tarafından iyi tolere edilebilmektedir (34, 48).

d) Lissamin Yeşili ve Rose Bengal: Lissamin yeşili sentetik olarak üretilmiş asidik, organik bir boyadır, bir floresein türevidir. Boyama paterni rose bengale benzemektedir. Oküler hasarın gösterilmesinde korneal ve konjonktival boyama

amacıyla kullanılan bu boya iki aminofenol grup içermektedir. Göz için hazırlanan dozlarında toksik, teratojenik ve kanserojen olmadığı bildirilmektedir (49). Lissamin yeşili emdirilmiş kağıt striplerle uygulanabilmektedir. Lissamin yeşilinin gözlemlene zamanı ve derecelendirmesi çok hassastır, uygulamadan hemen sonra yapılan bir değerlendirme boya tutulumunu net olarak göstermemektedir. Bu bakımdan değerlendirme boya uygulamasından bir ile dört dakika sonra yapılmalıdır (34, 43). Değerlendirmeyi uygun ışık şiddeti altında yapmak da çok önemlidir. Şiddetli ışıkta tutulum net olarak değerlendirilemeyebilir. En iyi metodun kısık ışıkla başlanıp ışık şiddeti artırılarak lissamin yeşili tutulumunun en iyi gözlemlendiği şiddette okumayı gerçekleştirmektir (48).

Lissamin yeşili konjonktival boyanma testlerinde göreceli olarak yeni bir testtir. Rose bengalden farkı iritasyon olmamasıdır. Rose bengalle hemen hemen aynı rolü oynamaktadır. Boyanma gözyaşı film tabakasının devamsız olduğu bölgeleri belirler. İlk zamanlarda vital boyaların dejenerasyon ve ölü hücreler tarafından tutulduğu düşünülmekteyken son çalışmalar boyanın epitel hücre membranı hasarlanmış ya da mucus koruması olmayan epitel yüzey tarafından tutulduğunu ortaya koymuştur (2, 16, 48).

e) İmpresyon sitolojisi: Kolay uygulanabilen, invaziv olmayan ve biyopsiye gereksinim göstermeksizin konjonktiva hücrelerinin incelenmesinde kullanılan bir yöntemdir (50, 51). İlk kez 1977 de Egbert ve ark.'nın basit konjonktiva biyopsisi olarak isimlendirdikleri bu teknikte selüloz asetatlı filtre kağıdı (millipor) kullanarak konjonktiva yüzeyini değerlendirmişlerdir (50, 52, 53). Bu yöntem birçok araştırmacı tarafından değişik alanlarda kullanılmıştır. Filtre kağıdı süngersi yapıdaki küçük boşluklar sisteminden oluşmaktadır. Konjonktiva epitelinin en yüzeydeki hücre katı örnek alınımı sırasında bu boşluk sistemi içine bastırılmakta böylece filtre kağıdı ile yüzeyel hücre tabakası arasında sıkı bir ilişki oluşturulmaktadır. Filtre kağıdı konjonktivadan çekildiği zaman, epitelin bir ya da birkaç hücre katı filtre kağıdı üzerinde kalmaktadır (15). Sellüloz asetat filtre kağıdı parlak ve mat olmak üzere iki farklı yüzeye sahiptir. Bu yüzeyler farklı yapışma özelliklerine sahiptir. Düzenli ve parlak olan yüzey konjonktiva basısında kullanıldığında sadece mukus, kaba ve mat olan yüzey kullanıldığında ise daha çok hücre alınabilmektedir (50, 54). Por çapı

0.022–0.045 µm olan filtre kağıtlarının yapışma özelliği fazla olan mat yüzeyi kullanılarak palpebral ve bulbar konjonktivaya uygulanmaktadır. Üç–5 sn hafif bası yapıldıktan sonra kaldırılmakta ve fiksasyon solüsyonlarına konmaktadır. Fikse edildikten sonra hematoksilen ve/veya PAS ile boyanıp lam lamel arasında ışık mikroskopunda incelenmektedir. Lokal anestezi kullanılması sonucu etkilememektedir (51, 52).

Bu yöntemle epitel hücrelerinin skuamöz metaplazi süreci ve goblet hücre yoğunluğundaki değişimler araştırılabilmektedir (53). Normalde goblet hücreleri, konjonktivanın değişik bölgelerinde birbirinden oldukça farklı hücre yoğunluklarına sahiptir. Yoğunluk nazal palpebral konjunktivada en yüksek sırayla azalan miktarlarda temporal, palpebral, fornikse yakın bulber, limbusa yakın bulber konjunktivada bulunmaktadır (34, 50, 51).

Gözyaşı ozmolaritesinin artması, laktoferrin, lizozim konsantrasyonlarındaki azalma, konfokal mikroskopi ile gözyaşı tabakasının incelenmesi, Ferning testi ile ışık mikroskopunda gözyaşı filminin stabilitesinin değerlendirilmesi, Florofotometre ve floresein gözyaşı temizlenmesi testleriyle gözyaşının dışa akımının azaldığının gösterilmesi, gözyaşı menisküs yüksekliğinin ölçülmesi gibi yöntemler de kuru gözün tanısında başvurulabilecek yöntemler arasında yer almaktadır (16, 32, 55–59) .

TEDAVİ

Kuru gözün tedavisinde ana hedefler altta yatan nedenlerin ortaya çıkarılarak tedavi edilmesi, semptomların giderilmesi, gözyaşı osmolaritesinin azaltılması, gözyaşı tabakasının stabilitesinin düzeltilmesi, göz yüzeyi harabiyetinin geri çevrilmesidir. Bunları sağlayabilmek için mevcut gözyaşının muhafazası, gözyaşı replasmanı, gözyaşı salınımını engelleyen inflamatuvar hadiseyi düzenlemek en belirgin tedavi yaklaşımlarıdır (1, 2, 15, 34).

Kuru göz tedavisinin iki amacı vardır. Birincisi azalmış gözyaşını yerine koyarak sürekli nemli ortam sağlanması, ikincisi ise mevcut gözyaşının kaybının engellenmesidir (27). Tedavi yöntemleri medikal tedavi, punktum oklüzyonu ve cerrahi tedavi olarak üç grupta incelenmektedir (34).

Medikal tedavi

a) Suni gözyaşı tedavisi: Gözyaşının replasmanı için kullanılan suni gözyaşı preparatları bileşim olarak doğal gözyaşını taklit etmektedir (5). Dezavantajları etki sürelerinin kısa oluşu ve prezervan içeren preparatların yüzey epiteline toksik etkisi nedeniyle günde dört kereden fazla kullanılamamasıdır (60). Tek dozluk prezervan içermeyen preparatlar daha emniyetle kullanılabilir (1, 27). Suni gözyaşı jelleri korneada kalış süresini uzatmaktadırlar. Damla, pomat ve jel formunda olabilmektedir. Damlalar polivinil alkol, selüloz deriveleri veya sodyum hyaluronat içerir (55).

b) Siklosporin A: Siklosporin A, T hücre aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltan immüsupresör bir ajandır. Siklosporin A oftalmik solüsyonunun %0,05'lik ve %0,1'lik formlarının 2×1/gün kullanılmasının Sjögren veya Sjögren'e bağlı olmayan orta ve ileri derecede kuru gözü olan kişilerde hastalığın semptomlarını ve bulgularını iyileştirdiği gösterilmiştir (7, 21, 26, 31, 37, 40). Hastaların konjonktiva biyopsilerinde aktif lenfosit sayılarında azalma ve goblet hücrelerinde artma, proinflamatuvar sitokinlerde azalma saptanmıştır (5, 54). Siklosporin A'ya bağlı ciddi oküler veya sistemik yan etkiye rastlanmamıştır (1, 6, 17).

c) Mukolitik ajanlar: N-Asetil sistein ve bromheksin hidroklorid gözyaşında aşırı müsin birikimini eriterek korneanın ıslanmasını artırır. N-Asetil sistein bazı hastalarda gözde yanma irritasyona sebep olabilmekte ve kolayca kontamine olabilmektedir (24, 55).

d) Topikal kortikosteroidler: İnflamatuvar hadiselerin neden olduğu orta ve ileri derecede kuru gözü olan hastalarda akut dönemde irritasyona bağlı semptomların düzeltilmesi amacıyla kullanılabilir ancak uzun vadede ortaya çıkardığı yan etkiler nedeniyle tercih edilmemektedir (1, 3,10).

e) Hormon tedavisi: Sistemik androjen kullanımının kuru göz hastalarında faydalı olduğu düşünülmektedir. Postmenapozal dönemde hormon replasman

tedavisi olarak sadece östrojen alan bayanlarda kuru göz gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (1, 15).

f) Kontakt lens: Gaz geçirgen sert kontakt lens, sert skleral kontakt lens ve düşük su ağırlıklı yumuşak kontakt lensler kuru göz tedavisinde gerek buharlaşmanın önlenmesi, gerekse kornea epitelinin korunması açısından kullanılabilir (24, 55).

Punktum oklüzyonu

Maksimum medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda geçici oklüzyon (punktum tıkacı, sütür, doku yapıştırıcıları, yüzeysel koter uygulaması) veya kalıcı oklüzyon (vertikal kanaliküle koter uygulaması, argon lazer punktoplasti, punktumun konjonktivayla örtülmesi ve sütürasyonu) yöntemlerine başvurulabilmektedir (3, 55, 61).

Cerrahi tedavi

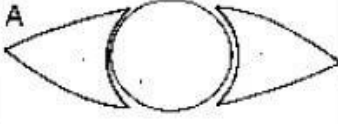

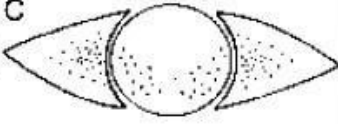
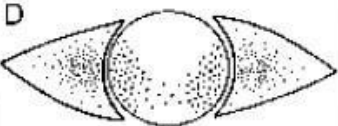

Cerrahi tedavi yöntemleri de diğer gözden otojen konjonktiva transplantasyonu, otojen mukoza transplantasyonu, amniyotik membran transplantasyonu, kapak aralığını daraltan cerrahiler, otolog submandibuler bez transplantasyonu, sublingual bez transplantasyonu gibi yöntemlerdir (34, 55).

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde Aralık 2006-Şubat 2007 tarihleri arasında kuru göz hastalığı tanısı almış ardışık 42 hastanın 42 gözü çalışmamıza dahil edilmiştir. Prospektif olarak değerlendirilen olgularda kuru göz tanı kriterleri olarak Schirmer testi değerinin 10 mm'nin altında, gözyaşı kırılma zamanının ise 10 sn'nin altında olması belirlenmiştir. Bilinen başka sistemik hastalığı olan, sistemik ya da göz hastalığına yönelik ilaç tedavisi alan, daha önce oküler cerrahi geçirmiş, kapak ve kirpik deformitesi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar özelliklerine bakılmaksızın rastgele iki gruba ayrılmıştır. Hastaların 22'si müdahale grubuna, 20'si kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Çalışmamız için PAÜTF etik kurulundan çalışma onayı alınmıştır (Karar No:25.02.2008/ 03 sayı). Çalışmaya katılan tüm hastalara aydınlatılmış onam formu okutulduktan sonra yazılı olarak izinleri alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalara görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü, ön segment muayenesi ve fundus muayenesini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapılmıştır.

Tüm olgulara ilk gün gözyaşı kırılma zamanı testi, floreseinle korneal boyanma ölçümü, bu testlerden en az 15 dakika geçmesini bekledikten sonra Schirmer testi, ertesini gün lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma testi yapılmış ve impresyon sitolojisi için konjonktival örnek alınmıştır. Test sonuçlarının birbirlerini etkilememesi açısından testler iki ayrı gruba bölünerek ayrı günlerde uygulanmıştır. Boya tutulum derecesini standardize edebilmek için Şekil-2'de örneği verilen Oxford derecelendirme şemasından faydalanılmıştır.

PANEL	GRADE	SÖZEL KARŞILIĞI
A 	0	Boyanma yok
B 	I	Hafif derecede boyanma var
C 	II	Orta derecede boyanma var
D 	III	Orta derecede boyanma var
E 	IV	Şiddetli derecede boyanma var

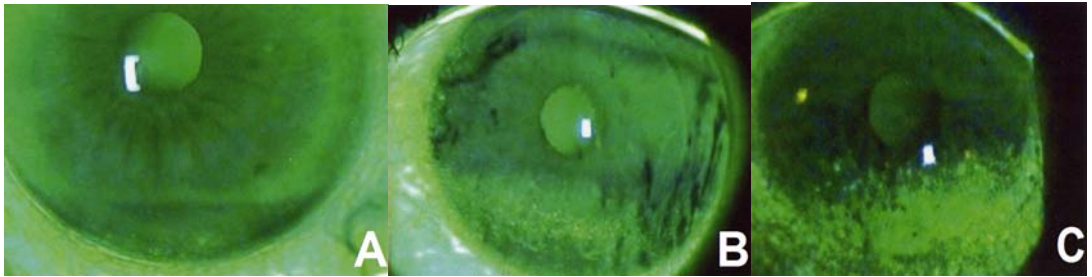
Şekil—2: Oxford şeması ile korneal ve konjunktival boyanmanın derecelendirilmesi

Derecelendirme yarıklı lamba mikroskobu kullanılarak $\times 16$ büyütmede, $\times 10$ okülerle eşit aydınlatma altında ve aynı gözlemci tarafından yapılmıştır. Tüm korneal yüzeyi değerlendirebilmek için üst göz kapağının hafifçe yukarıya kaldırılmasına özen gösterilmiştir. Temporal interpalpebral konjunktival boyanma değerlendirilirken, hastadan yatay planda nazale doğru bakması istenmiştir. Derecelendirme paneli gözlemcinin hasta muayenesi sırasında rahatlıkla görebileceği bir mesafeye konmuştur. Böylece gözlemci panelle hasta gözündeki görünümü rahatlıkla karşılaştırabilir pozisyona gelmiştir. Derecelendirme yapılırken boya tutan noktaların sayısı değil boyanma derecesinin numarası kaydedilmiştir.

Gözyaşı kırılma zamanı ölçümü için, topikal anestetik madde kullanılmaksızın, floresein emdirilmiş kağıt salinle ıslatılmış, ilk damla boşa akitıldıktan sonra kalan boya kullanılmak üzere kağıt alt fornikse değiştirilmiştir (47). Hastanın üç, dört kez

gözünü kırpması istenerek floreseinin yayılması sağlanmıştır. Biyomikroskopta, mavi kobalt filtre kullanılarak geniş aydınlatma ile gözyaşı filmi incelenmiştir. Son göz kırpmasından sonra ilk kuru nokta görülene kadar geçen süre saptanmıştır. Ölçüm üç kez tekrarlanmış ve ortalama değer alınmıştır. Hastalar 10 sn ile 7 sn arasında olanlar, 7 sn ile 3 sn arasında olanlar, 3 sn ve altında olanlar olarak gruplandırılmış ve en kısa süreye sahip göz esas alınarak hasta takip formuna kaydedilmiştir. Kontrol muayenesinde aynı gözün gözyaşı kırılma zamanı ölçümünün değerlendirilmesine dikkat edilmiştir.

Floreseinle korneal boyanma ölçümü için gözyaşı kırılma zamanı ölçümünden sonra kornea yüzeyi biyomikroskopta kobalt mavi filtre kullanılarak geniş aydınlatmayla incelenmiştir. Korneal boyanmanın sağlıklı değerlendirilebilmesi açısından üst göz kapağı hafifçe yukarı kaldırılmıştır. Oxford şemasından da faydalanarak korneal boya tutulumu boyanma yok, hafif derecede boyanma var, orta derecede boyanma var, şiddetli derecede boyanma var olarak değerlendirilmiş ve fazla boyanmanın görüldüğü göz esas alınarak hasta takip formuna kaydedilmiştir (48). Kontrol muayenesinde değerlendirilmenin aynı gözden yapılmasına dikkat edilmiştir.



Şekil-3: Kobalt mavi filtre altında floreseinle korneal boyanmanın derecelendirilmesi (A:hafif derecede boyanma, B: orta derecede boyanma, C: şiddetli derecede boyanma)

Schirmer testi için standart Schirmer filtre kağıdı topikal anestetik damlatılmadan alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yere gelecek şekilde alt fornixe yerleştirilmiştir. Korneaya değmemesine dikkat edilmiştir. Hastalara başlarını dik ve gözlerini açık tutmaları, gerektiğinde gözlerini

kırpabilecekleri söylenmiştir. 5 dk sonunda kapak kenarından itibaren ıslanan kısım ölçülmüştür. Değerler 10 mm'nin üzerinde olanlar, 5 mm ile 10 mm arasında olanlar, 5mm'nin altında olanlar olarak gruplara ayrılmış ve hastaların iki gözü arasında en düşük Schirmer değeri ölçülen göz esas alınarak hasta takip formuna kaydedilmiştir. dört ay sonra yapılan değerlendirmede aynı gözün Schirmer değeri dikkate alınmıştır.

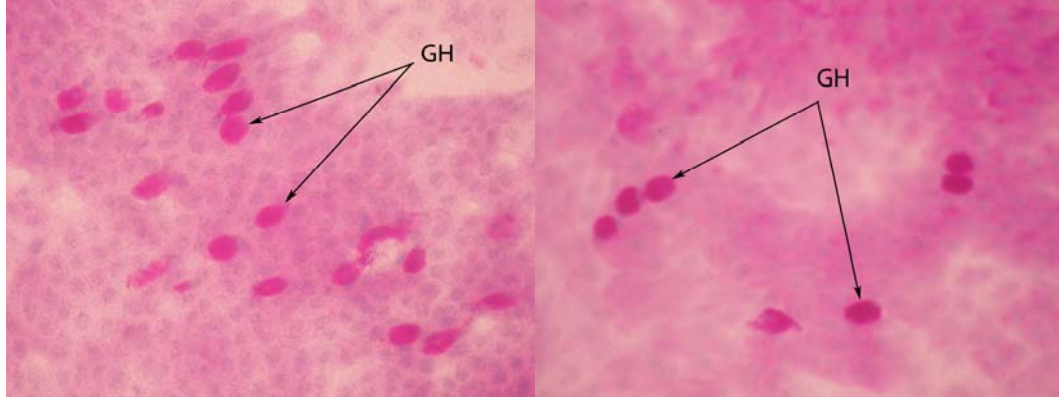
Lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma testi için %0,5'lik proparakain hidroklorid damlatılarak lokal anestezi sağlandıktan sonra lissamin yeşili emdirilmiş kağıtlar salinle ıslatılmış, hastadan aşağıya doğru bakması istenip üst bulber konjonktivaya damlatılmıştır. Hastanın gözünü üç, dört kez kırpması istenerek lissaminin yayılması sağlanmıştır. Bir ile 4 dakika arasında süre geçtikten sonra biyomikroskopta sarı ışık kullanılarak, boyanmanın en iyi gözlendiği ışık şiddetinde, geniş aydınlatma ile her iki gözün temporal konjonktiva kadranında değerlendirme yapılmıştır. Oxford şemasından faydalanarak boyanma derecesi 'yok/ hafif/ orta/ şiddetli' olarak değerlendirilmiş ve en fazla boyanmanın görüldüğü göz esas alınarak hasta takip formuna kaydedilmiştir. Kontrol muayenesinde değerlendirilmenin aynı gözden yapılmasına dikkat edilmiştir (23, 48).



Şekil-4: Lissamin yeşiliyle konjonktival boyanmanın derecelendirilmesi,(A: hafif derecede boyanma, B:orta derecede boyanma, C:şiddetli derecede boyanma)

İmpresyon sitolojisi örnekleri önceki test değerlerine bakılarak floreseinle korneal boya tutulumu en yoğun ve Schirmer skoru en düşük olan gözden, eğer her iki gözde boya tutulum yoğunluğu aynı ise sağ gözden, %0,5'lik proparakain hidroklorid damlatılarak lokal anestezi sağlandıktan sonra alınmıştır (9, 30, 54). Örnek alınan göz kaydedilmiştir. Kontrol örneklerinin aynı gözden alınmasına dikkat edilmiştir. Por büyüklükleri 0.022 ile 0.025 mikrometre (μm) olan sellüloz asetat

filtrekağıtları (Sartorius, 11107–50–N) temporal interpalpebral konjonktiva için 3 mm en, 4 mm boy olacak şekilde dikdörtgen olarak kesilmiştir. Dişsiz bir penset yardımıyla mat yüzeyi limbusa 2 mm uzaklıkta olacak şekilde temporal bulber konjonktivaya 3–5 sn bastırılmıştır. Filtre kağıdı yapıştığı konjonktivadan yavaşça kaldırıldıktan sonra fiksasyon solüsyonuna konmuştur (20, 51).



Şekil-5: İmpresyon sitolojisi yöntemiyle alınıp Periodic Acid Schiff (PAS)-Hemalun boyanmış konjonktival örneklerde goblet hücrelerinin görünümü

Fiksasyon ve Boyama

Islanan ve üzerinde sitolojik düzeyde konjonktiva epitel örneği taşıyan filtre kağıtları, fiksasyon amacı ile örnekler karışmayacak şekilde ve hücre örnekleri yukarı bakacak şekilde, içlerinde %70'lik etil alkol, %37'lik formaldehit ve glisial asetik asitin 20:1:1 oranındaki karışımı içeren flakonlarda fikse edilerek, + 4°C'de buzdolabında saklanmıştır. Örnekler, flakon şişelerden kaşelerin içine aktarıldıktan sonra, aşağıda belirtilen basamaklar özenle uygulanarak Periodic Acid Schiff (PAS)-Hemalun ile aşağıdaki işlem sırasına ve sürelerine uyularak boyanmıştır (51).

1. Distile su ile yıkama (5 dk.)
2. %0.5 periyodik asit ile oksidasyon (3-5 dk)
3. Distile su ile yıkama (5 dk)
4. Schiff reaktifi ile boyama (3-4 dk)
5. Çeşme suyunda yıkama (5 dk)
6. Hemalun ile boyama (2 dk)

7. Çeşme suyunda yıkama (5 dk)
8. Asit alkolde çalkalama (1 dk)
9. Çeşme suyunda yıkama (5 dk)
10. %1 'lik amonyaklı su (2 dk)
11. Çeşme suyunda yıkama (5 dk)
12. Distile su ile yıkama (2 dk)
13. %95 'lik alkol (1 dk)
14. %95 'lik alkol (1 dk)
15. %100'lük alkol (1 dk)
16. %100'lük alkol (1 dk)
17. Ksilol (1 dk)
18. Ksilol (1 dk)
19. Entellan ile kapama.

Işık Mikroskobunda İnceleme ve Değerlendirme

Preparatlar boyama işleminden sonra ışık mikroskobunda incelenmiştir. Goblet hücrelerinin sayımı için örneklerden rastgele beş alan seçilerek 10x büyütmede 500×500 mikrometrekare alana düşen goblet hücreleri sayılmıştır. Sayım beş komşu mikroskop alanında gerçekleştirildikten sonra ortalama değer bulunmuştur. Bu şekilde 500×500 mikrometrekare alana düşen goblet hücre sayısı hesaplanmıştır (5).

Tüm bu işlemlerden sonra kontrol grubunda olan 20 hastaya suni gözyaşı tedavisi başlanmış, hastalardan dört ay boyunca her iki gözlerine günde 4 kez 1'er damla suni gözyaşı damlatmaları istenmiştir. Müdahale grubunda olan 22 hastaya %0,05'lik topikal siklosporin A oftalmik emülsiyonu ile suni gözyaşı tedavisi başlanmıştır. Hastalardan dört ay boyunca her iki gözlerine günde 2 kez 1'er damla %0,05'lik topikal siklosporin A oftalmik emülsiyonu ve günde 4 kez 1'er damla suni gözyaşı damlatmaları istenmiştir. Hastalar kullanmaları istenen ilaçlarla ya da gözleriyle ilgili her türlü sorunda PAÜTF Göz Hastalıkları AD polikliniğine başvurmaları konusunda bilgilendirilmiştir.

Dört ay bitiminde tüm hastalar tekrar görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü, ön segment muayenesi ve fundus muayenesini içeren tam bir oftalmolojik

muayeneden geçirilmiştir. Tüm olgulara ilk gün gözyaşı kırılma zamanı testi, floreseinle korneal boyanma ölçümü, en az onbeş dakika sonra Schirmer testi, ertesi gün lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma testi ve impresyon sitolojisi için örnek alınması uygulanmıştır.

İstatistik

Veriler bilgisayarda SPSS 10,0 programı aracılığı ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede Ki Kare testi ve Independent-Samples T testi kullanılarak $p < 0,05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza 40'ı kadın (%95,2), 2'si erkek (%4,8) olmak üzere toplam 42 kuru göz tanılı hasta alınmıştır. En küçüğü 17 en büyüğü 66 yaşında olan hastaların yaş ortalaması 45,5±13,2 yıl olarak bulunmuştur. Müdahale grubu hastalarının yaş ortalamasının 46,59 ±12,28 yıl, kontrol grubu hastalarının yaş ortalamasının 44,3±14,36 yıl olduğu görülmüştür. Kontrol ve müdahale grubu hastaları arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (p>0.05). Hastaların demografik verileri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Hastaların demografik özellikleri

	Müdahale grubu (n=22)	Kontrol grubu (n=20)	P değeri
K /E	20/2	20/0	FY
Yaş (yıl)	46,59±12,28	44,3±14,36	FY

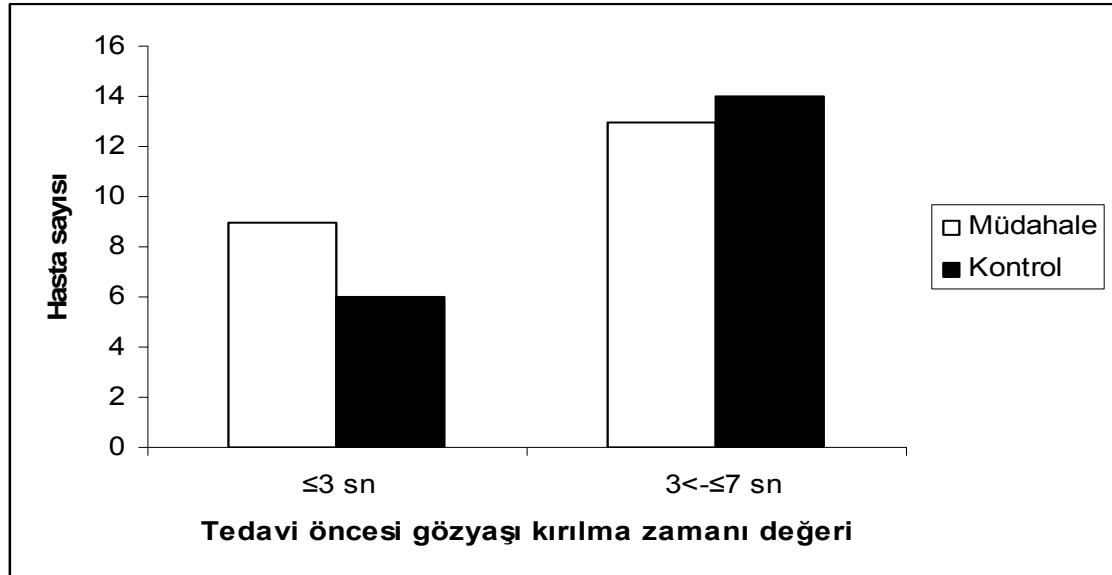
FY: fark yok (p>0,05)

Başlangıçta müdahale ve kontrol grupları arasında gözyaşı fonksiyon testleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Müdahale ve kontrol grubu hastalarının başlangıç gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi değerleri Tablo-2, Şekil-6 ve Şekil-7'de gösterilmiştir.

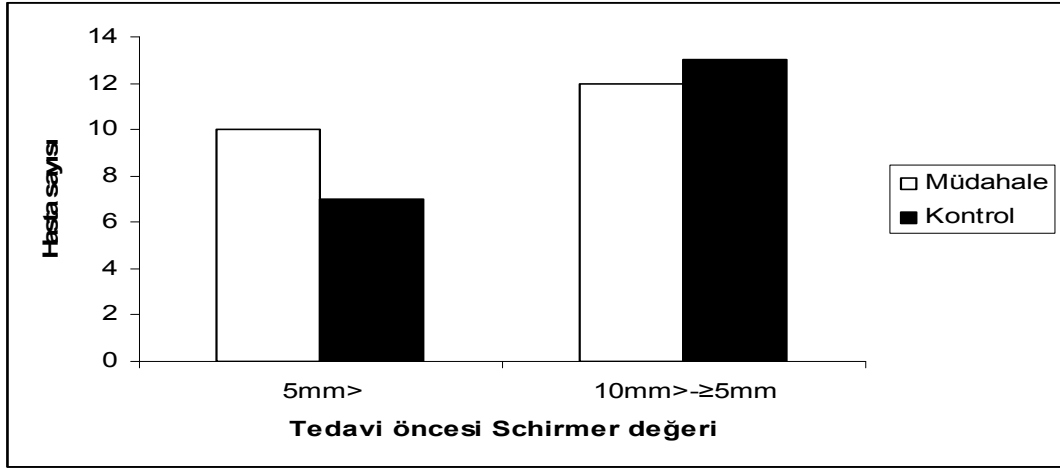
Tablo-2: Müdahale ve kontrol grubunun tedavi öncesi gözyaşı fonksiyon testlerinin karşılaştırılması [n, (%)].

	Müdahale grubu	Kontrol grubu	P değeri
Gözyaşı kırılma zamanı 7sn \geq ...>3sn	13 (% 59,1)	14 (% 70)	FY
Gözyaşı kırılma zamanı 3sn \geq	9 (% 40,9)	6 (% 30)	FY
Schirmer testi 10mm $>$ - \geq 5mm	10 (% 45,5)	7 (% 35)	FY
Schirmer testi 5mm $>$	12(% 54,5)	13 (% 65)	FY

FY: fark yok ($p>0,05$)



Şekil-6: Tedavi öncesi müdahale ve kontrol grubunun gözyaşı kırılma zamanı değerleri

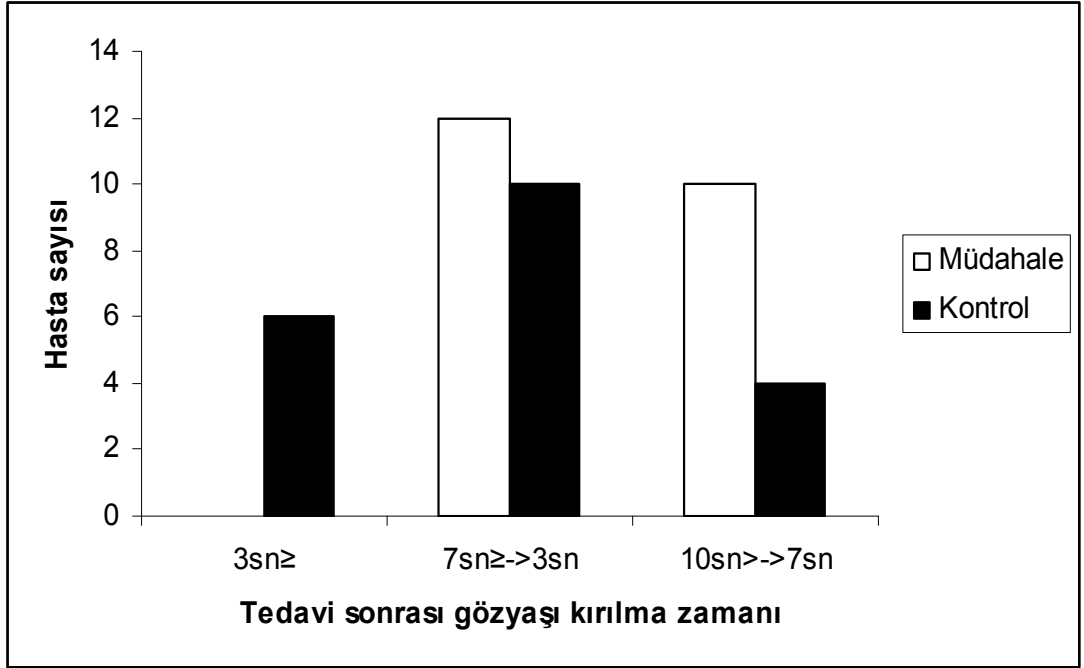


Şekil-7: Tedavi öncesi müdahale ve kontrol grubunun Schirmer değerleri

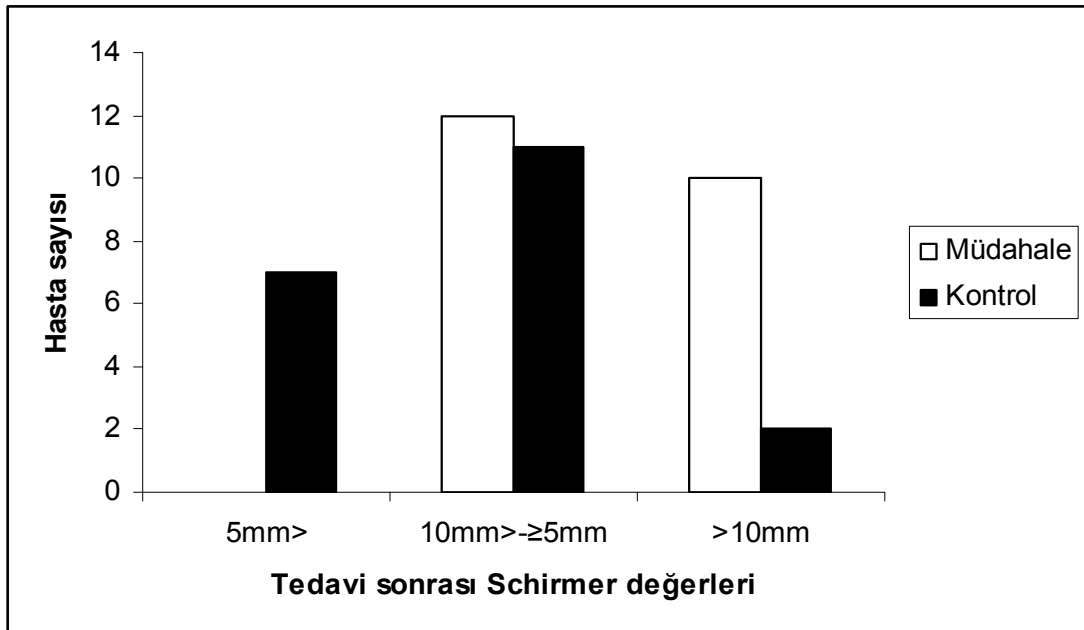
4 aylık tedavi sonrasında müdahale ve kontrol grubu hastalarının gözyaşı fonksiyon testleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Tablo-3’de, Şekil-8 ve Şekil-9’da müdahale grubu ve kontrol grubu hastalarının 4 aylık tedavi sonrası, gözyaşı kırılma zamanı Schirmer testi değerleri verilmiştir.

Tablo-3: Müdahale ve kontrol grubunun 4 aylık tedavi sonrası gözyaşı fonksiyon testlerinin karşılaştırılması [n (%)].

	Müdahale grubu	Kontrol grubu	P değeri
Gözyaşı kırılma zamanı 10sn>...> 7sn	10 (% 45,5)	4 (% 20)	
Gözyaşı kırılma zamanı 7sn ≥...>3sn	12 (% 54,5)	10 (% 50)	0,04
Gözyaşı kırılma zamanı 3sn ≥	-	6 (% 30)	
Schirmer >10mm	10 (% 45,5)	2 (% 10)	
Schirmer 10mm>-≥5mm	12 (% 54,5)	11 (% 55)	0,01
Schirmer 5mm>	-	7 (% 35)	



Şekil-8: Müdahale ve kontrol grubunun 4 aylık tedavi sonrası gözyaşı kırılma zamanı değerleri



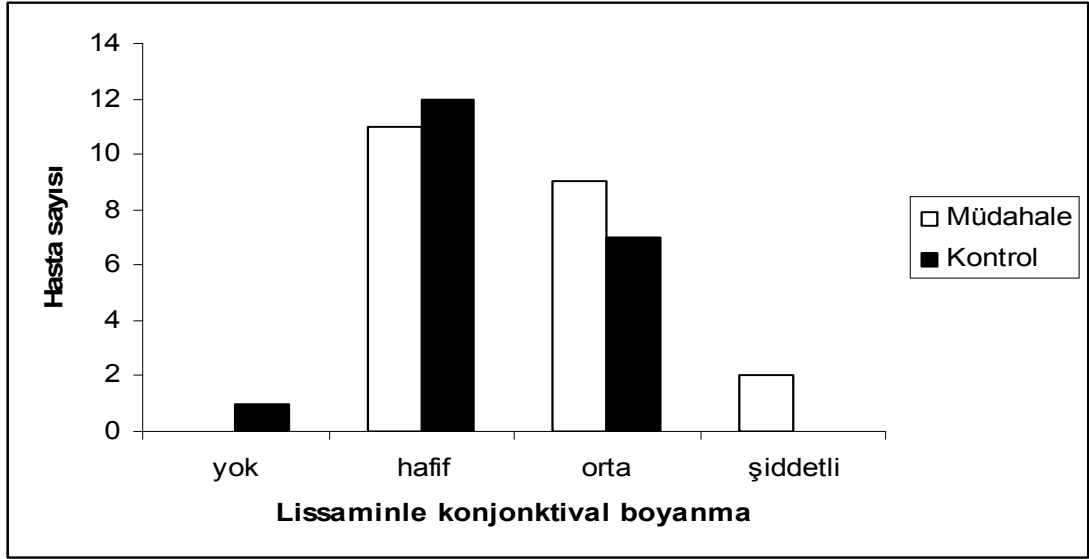
Şekil-9: Müdahale ve kontrol grubunun 4 aylık tedavi sonrası Schirmer değerleri

Başlangıçta müdahale ve kontrol grupları arasında boyama testleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Tablo-4’de, Şekil-10 ve Şekil-11’de müdahale ve kontrol grubu hastalarının başlangıç boyama testleri sonuçları verilmiştir.

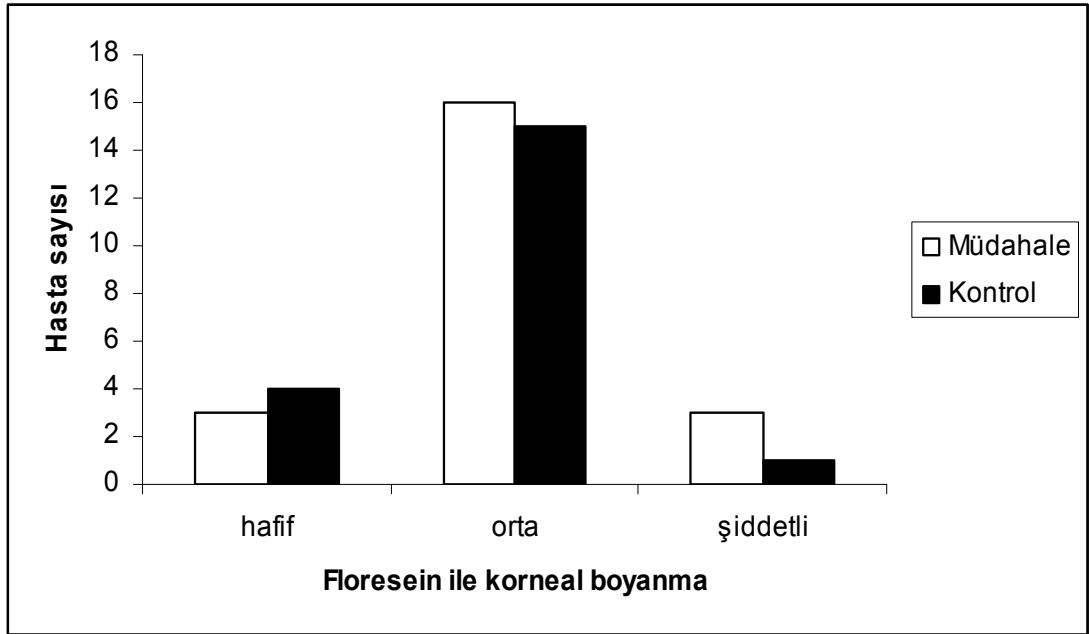
Tablo-4: Tedavi öncesi müdahale ve kontrol gruplarının boyama testlerinin karşılaştırılması [n, (%)].

	Müdahale grubu	Kontrol grubu	P değeri
Lissamin ile boyanma yok	-	1 (% 5)	FY
Lissamin ile hafif boyanma	11 (% 50)	12 (% 60)	FY
Lissamin ile orta boyanma	9 (% 40,9)	7 (% 35)	FY
Lissamin ile şiddetli boyanma	2 (% 9,1)	-	FY
Floresein ile hafif boyanma	3 (% 13,6)	4 (% 20)	FY
Floresein ile orta boyanma	16 (% 72,7)	15 (% 75)	FY
Floresein ile şiddetli boyanma	3 (% 13,6)	1 (% 5)	FY

FY: fark yok ($p>0,05$)



Şekil-10: Tedavi öncesi müdahale ve kontrol gruplarının lissamin ile konjonktival boyanma dereceleri

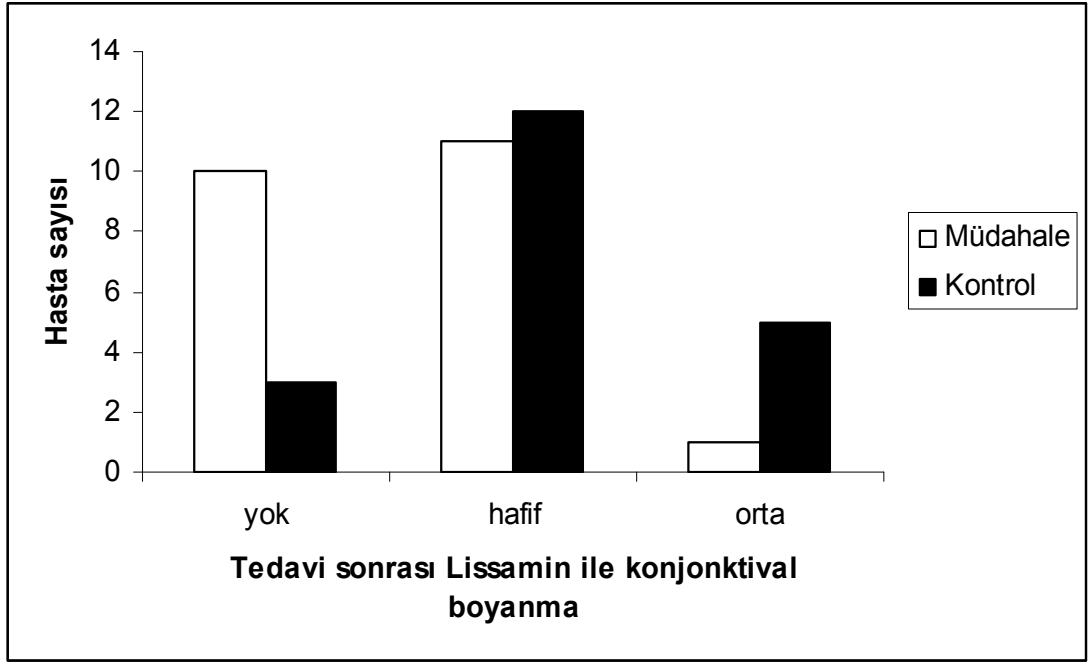


Şekil-11: Tedavi öncesi müdahale ve kontrol gruplarının floresein ile korneal boyanması

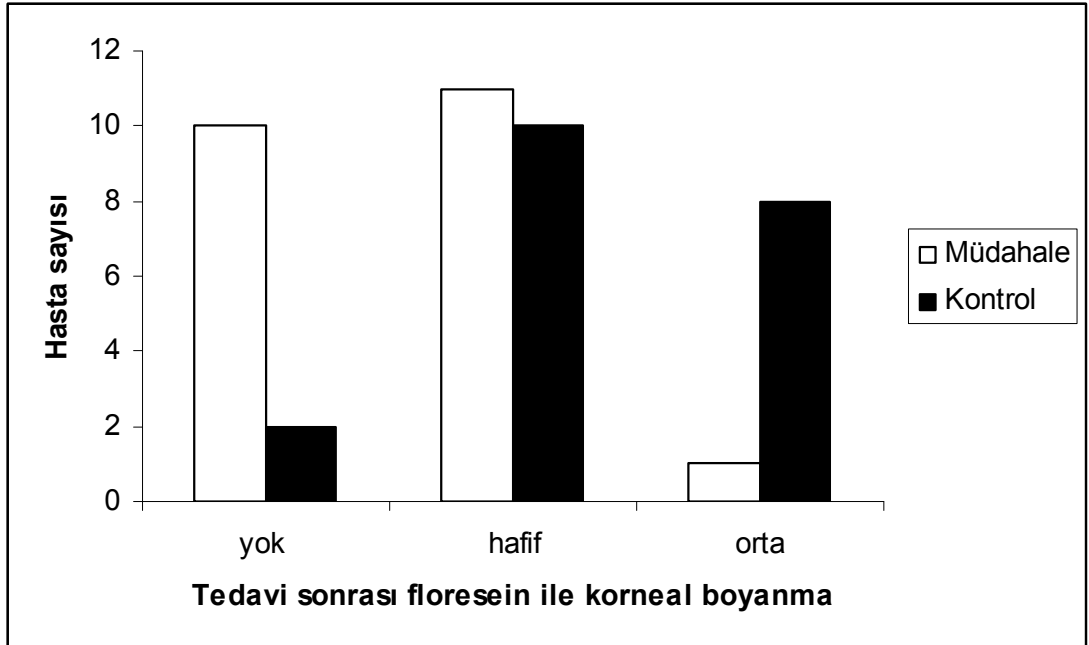
Dört aylık tedavi sonrasında müdahale ve kontrol grubu hastalarının boyama testleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Tablo-5’de, Şekil-12 ve Şekil-13’de müdahale grubu ve kontrol grubu hastalarının 4 aylık tedavi sonrası boyama testlerinin sonuçları verilmiştir.

Tablo-5: Müdahale ve kontrol gruplarının 4 aylık tedavi sonrası vital boyama testlerinin karşılaştırılması [n (%)].

	Müdahale grubu	Kontrol grubu	P değeri
Lissamin ile boyanma yok	10 (% 45,5)	3 (% 15)	
Lissamin ile hafif boyanma	11 (% 50)	12 (% 60)	0,033
Lissamin ile orta boyanma	1 (% 4,5)	5 (% 25)	
Floresein ile boyanma yok	10 (% 45,5)	2 (% 10)	
Floresein ile hafif boyanma	11 (% 50)	10 (% 50)	0.003
Floresein ile orta boyanma	1 (% 4,5)	8 (% 40)	



Şekil-12: 4 aylık tedavi sonrası müdahale ve kontrol grubunun Lissamin yeşili ile konjonktival boyanma derecesi



Şekil-13: 4 aylık tedavi sonrası müdahale ve kontrol grubunun floresein ile korneal boyanma derecesi

Başlangıçta müdahale ve kontrol grupları goblet hücre sayıları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tablo-6'da müdahale ve kontrol grubu hastalarının başlangıç ortalama goblet hücre sayıları verilmiştir.

Tablo-6: Müdahale ve kontrol grubu hastalarının başlangıç goblet hücre sayıları (Ort±SS)

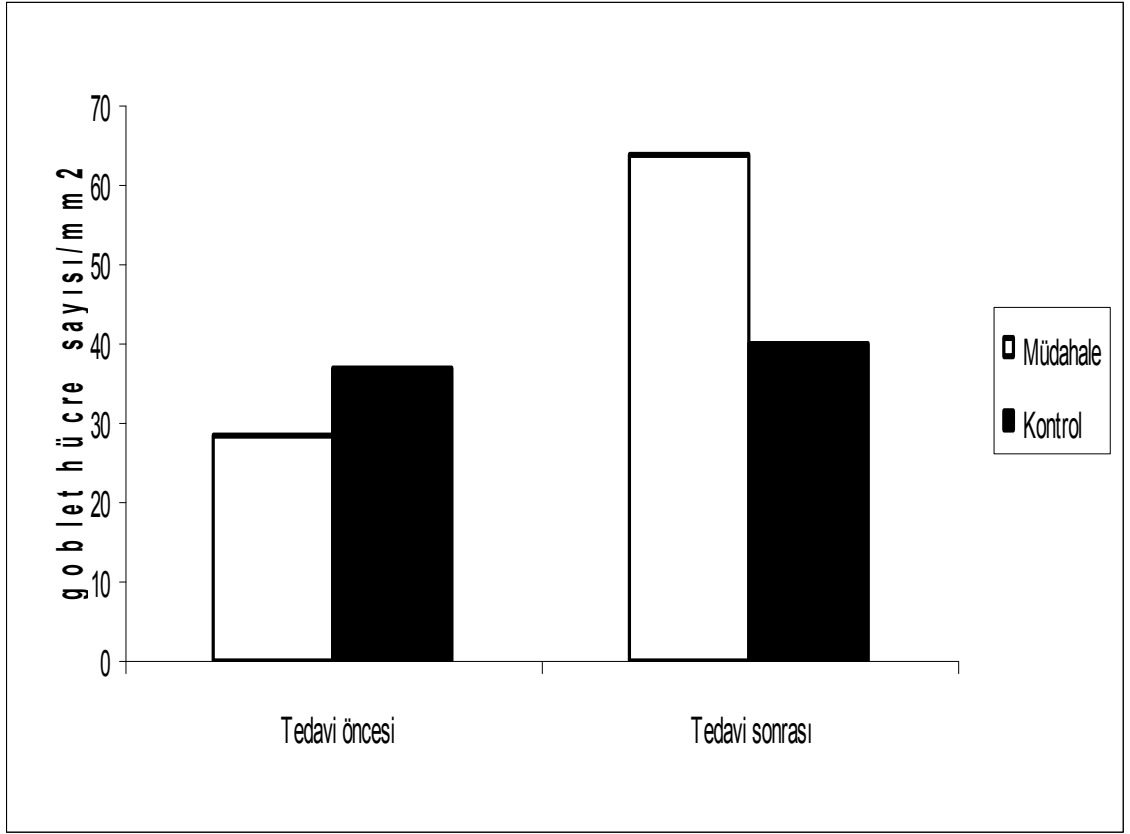
	Müdahale grubu	Kontrol grubu	P değeri
Goblet hücre sayısı	28,73±16,44	36,90±25,92	FY

FY: fark yok($p>0,05$)

4 aylık tedavi sonrasında müdahale ve kontrol grupları goblet hücre sayıları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Tablo-7'de müdahale ve kontrol grubu hastalarının 4 aylık tedavi sonrasındaki ortalama goblet hücre sayıları verilmiştir. Şekil-14'de tedavi öncesi ve sonrası goblet hücre sayısı ortalamaları verilmiştir.

Tablo-7: Müdahale ve kontrol grubu hastalarının 4 aylık tedavi sonrasındaki goblet hücre sayıları (Ort±SS)

	Müdahale grubu	Kontrol grubu	P değeri
Goblet hücre sayısı	64,09±21,75	39,85±22,18	0,001



Şekil-14: Tedavi öncesi ve sonrası goblet hücre sayısı ortalamalarının karşılaştırılması

TARTIŞMA

Kuru göz tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen, toplumda görülme sıklığı son yıllarda giderek artan ve hastaların yaşam kalitesini, üreticiliğini önemli ölçüde etkileyen kronik bir göz hastalığıdır (1, 17, 23, 40). Oküler yüzey, lakrimal bezler ve bu yapıları innerve eden sinir lifleri homeostatik fonksiyonel üniteyi oluşturmakta, göz yaşı salınımı bu hassas denge sayesinde düzenlenmektedir (15, 16). Normal bir gözde oküler yüzey keratinize olmayan çok katlı epitel ile döşelidir ve konjonktivada gözyaşı film tabakasının viskozitesini ve direncini artıran müsin salgılayan goblet hücreleri bulunmaktadır (20, 53). Kuru göz başta olmak üzere oküler skatrisyel pemfigoid, Stevens-Johnson sendromu, kimyasal yanıklar, trahom ve vitamin A eksikliğinin de içinde bulunduğu bir grup hastalıkta oküler yüzey özellikleri değişir. Epitelin sekretuar olmayan keratinize forma dönmesiyle skuamoz metaplazi adı verilen, konjonktivadaki goblet hücrelerinin sayısında azalmanın da eşlik ettiği patolojik bir değişim süreci ortaya çıkmaktadır (11, 25–27).

Özellikle postmenapozal dönemdeki bayanlarda görülen yaşla birlikte azalan sistemik androjen seviyesi, sistemik otoimmün hastalıklar, çevre kirliliği, homeostatik dengeyi bozup göz yaşı salınımını azaltarak bu patolojik değişim sürecini kolaylaştırmaktadır (16, 23, 33). Kuru göz hastalığında kadın cinsiyetin daha çok etkilendiğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (32). Çalışmamızda hastalarımızın %95,2'si kadın hastalardan oluşmaktadır ve yaş ortalamaları 45,5'tir. Bulgularımız önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Yaşla birlikte, kuru göz hastalığının görülme sıklığındaki artış kısmen sistemik hastalıkların artışına ve bunun sonucunda gözyaşı salınımını azaltan antikolinergik, diüretik, antihistaminik ve antidepresan benzeri ilaçların kullanımındaki artışa bağlanmaktadır. Ancak çalışmamıza dahil olan hastalarda sistemik hastalık ve buna bağlı ilaç kullanımı öyküsü bulunmamaktadır.

Kronik subklinik oküler yüzey inflamasyonunun kuru göz patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda kuru göz hastalarında inflamatuvar sitokinlerin ve immün aktivatör gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir

(22). Benzer şekilde konjonktiva epitelinden proapoptotik faktör salınımının da kuru göz hastalarında normal gözlere kıyasla arttığı saptanmış, deneysel olarak sıçan gözünde oluşturulan kuru göz modellerinde kornea ve konjonktiva epitelinde apoptozis bulguları gözlenmiştir (35). Bu durumun konjonktiva epitelindeki goblet hücre sayısının azalmasında rol oynadığı düşünülmektedir. İnsanlarda izlenmiş olan inflamatuvar hücre artışının ve konjonktival lenfosit infiltrasyonunun hem Sjögren'e bağlı hem de Sjögren'e bağlı olmayan kuru göz hastalığında bulunduğu belirtilmiştir. Stern ve ark.'nın 15'i Sjögrene bağlı, 15'i Sjögren'e bağlı olmayan, yaş ortalaması 59 olan, 24'ü bayan 30 kuru göz hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, her iki gruptan aldıkları konjonktival biyopsi örneklerinde T hücre alt gruplarını, inflamasyon ve immün aktivasyon markırlarını araştırmışlardır. Çalışmada Sjögren'e bağlı kuru gözde düşük çevresel tetiklemenin de etkisi olmakla birlikte esas patolojinin sistemik otoimmünite olduğuna, buna karşılık Sjögren'e bağlı olmayan kuru gözde patolojinin sistemik otoimmünite değil kronik oküler yüzey inflamasyonundan kaynaklandığına değinilmiştir. Her iki grubun alınan biyopsi örnekleri incelendiğinde benzer şekilde T hücre subtiplerinin, immün aktivasyon ve inflamasyon markırlarının arttığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonunda altta yatan sebep ne olursa olsun kuru gözü ortaya çıkaran durumun ortak patofizyolojiye dayandığı belirtilmiş, her iki grubun tedavisinin de benzer şekilde antiinflamatuvar ya da immunomodülatuar tedaviye dayandırılması gerektiği vurgulanmıştır (22). Çalışmamızda da hastalarımız Sjögren ya da sistemik, otoimmün bir hastalık tanısı almadıkları halde uygulanan siklosporin A tedavisiyle klinik düzelme göstermişlerdir. Tedavi amacıyla kullandığımız siklosporin A'nın, immunomodülatuar etkisiyle, kuru göz tanılı hastalarda inflamatuvar hadiseyi düzenleyerek goblet hücre sayısını artırdığını düşünmekteyiz.

Kuru göz hastalığının patogenezinde inflamasyonun rolünün anlaşılması, anti-inflamatuvar ilaçların tedavideki yerini araştıran çalışmalara yön vermiştir. Epitelyal apoptozisi ve aktive olmuş T hücrelerinden sitokin salınımını inhibe edici etkileri nedeniyle son dönemde siklosporinin kuru göz üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar hızla artmaktadır. Kunert ve ark.'nın 12'si Sjögren, 20'si Sjögren'e bağlı olmayan 32 kuru göz hastasını kapsayan çalışmalarında 6 aylık topikal %0.05 siklosporin A tedavisinin konjonktiva hücreleri üzerine olan etkilerini

incelemişlerdir. Hastaların 19'una topikal %0.05 siklosporin A tedavisi başlanırken, 13 hastaya taşıyıcı molekül verilmiştir. Başlangıç konjonktival biyopsi örnekleri alınan hastalar altı ay süresince 2×1 ilaç kullanmış, bu süre sonunda konjonktival biyopsi örnekleri alınarak başlangıç bulgularıyla karşılaştırılmıştır. Yapılan immunohistokimyasal ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte siklosporinle tedavi edilen grubun lenfosit aktivasyon markırlarında kontrol grubuna göre anlamlı düşüş saptanmıştır. Çalışma sonucunda kuru gözün topikal siklosporin A ile tedavisi sonucunda, konjonktivada aktive olmuş lenfosit sayısının anlamlı şekilde azaldığı ifade edilmiştir (30). Çoğunluğunu Sjögren'e bağlı olmayan kuru göz hastalarının oluşturduğu bu çalışmada olduğu gibi, bizim çalışmamızda da topikal siklosporin A kullanımının, impresyon sitolojisi yöntemiyle gözlemediğimiz konjonktivadaki goblet hücre yoğunluğunda belirgin artış sağladığı izlenmiştir.

Konjonktiva epitelindeki inflamatuvar sitokinlerin artışı ile oküler iritasyon belirtileri ve korneal floresein boyanma derecesi arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır (16). Bu nedenle kuru göz tedavisinde ilacın etkinliğini değerlendirmede korneal floresein boyanma derecesi önemli bir parametredir. Gözyaşı filminin stabilitesini gösteren gözyaşı kırılma zamanı ve gözyaşı salgın miktarını gösteren Schirmer testi de konuyla ilgili birçok çalışmada kullanılan diğer parametrelerdir. Benzer şekilde Uchiyama ve ark. 22 kuru göz hastasını dahil ettikleri çalışmalarında; oküler yüzeyin lissamin yeşiliyle boyanma derecesinin kuru gözün Schirmer testi ile gösterilen şiddetiyle korele olduğunu belirtmişlerdir (29). Çalışmamıza dahil olan kuru göz hastalarının floreseinle korneal boyanma derecesi ile lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma derecesi arasında korelasyon saptanmıştır ($r=0,328$). Ayrıca çalışmamızda lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma derecesi ile goblet hücre yoğunluğu arasında da korelasyon olduğu gözlemlenmiştir($r=-0,357$).

Geleneksel tedavi yöntemi olarak suni gözyaşları benimsenmiş olmakla birlikte, siklosporinin sağladığı immunomodulatuvar etkinin hem gözyaşı üretim azlığına hem de buharlaşmanın fazla olduğu meibomian bez hasarına bağlı kuru gözün tedavisinde etkin olacağı düşünülmektedir. Perry ve ark. semptomatik meibomian bezi disfonksiyonu olan 33 hastayı kapsayan çalışmalarında randomize

ayrılan iki gruptan kontrol grubuna suni gözyaşı (Refresh Plus_ prezervan içermeyen suni gözyaşı), müdahale grubuna da topikal siklosporin A %0,05(Restasis, Allergan) başlamışlardır. Üç aylık tedavi sonrası meibomian bez inklüzyonları, kapak kenarı injeksiyonu, tarsal telenjektaziler, floreseinle boyanma, gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer test skoru değerleriyle karşılaştırmışlardır. 3 aylık tedavi sonrası müdahale grubu hastalarının gözyaşı kırılma zamanı kontrol grubuna ve tedavi öncesine göre anlamlı derecede düzelme göstermiştir. Floreseinle korneal boyanma dereceleri de müdahale grubunda tedavi öncesi duruma ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmıştır. Lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma müdahale grubunda tedavi öncesi duruma göre daha iyi olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Schirmer test skorlarında her iki grupta da anlamlı düzelme izlenmemiştir. Bu sonuç, ilacın aköz üretimini arttırıcı etkisinin daha uzun süreli kullanımdan ve meibomian bez inflamasyonunu azaltıcı etkisinden sonra ortaya çıkabileceği düşüncesiyle açıklanmaya çalışılmıştır (28). Çalışmamızda dört ay sonunda müdahale grubu, kontrol grubuyla kıyaslandığında gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer test skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. Floreseinle korneal boyanma ve lissamin yeşiliyle konjonktival boyanmada da istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana gelmiştir. Kontrol grubunda da gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer test skorları, floreseinle korneal boyanma ve lissamin yeşiliyle konjonktival boyanmada düzelme mevcut olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Schirmer test skorlarının Perry ve ark.'nın bu çalışmasında anlamlı artış göstermezken, çalışmamızda artmasının nedenin, çalışma süresinin bizim çalışmamızın süresine göre kısa oluşundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Anti-inflamatuar tedavinin kuru göz tedavisindeki olumlu etkisi göz ardı edilemez duruma gelmiştir. Ancak olası yan etkileri açısından bu ilaçların kullanımları hekimleri rahatsız etmektedir. Small ve ark.'nın topikal siklosporin A (%0,05 veya %0,1) kullanan 128 kuru göz hastasını dahil ettikleri çalışmada, 6 aylık tedavi sonrası kanda siklosporin A konsantrasyonlarına bakılmıştır. Tedavi sonrası hastaların hiçbirinin kanında siklosporin A ölçülebilir düzeyde saptanamamıştır. Bu sonucun topikal siklosporin A kullanımının sistemik herhangi bir etkiye neden olmayacağını gösterdiği, ilacın topikal kullanımının güvenli olduğu vurgulanmıştır (17).

Stevenson ve ark., orta ve ağır derecedeki kuru göz hastalığının tedavisinde siklosporin A oftalmik emülsiyonunun etkin ve güvenilir doz aralığını belirlemeye yönelik çok merkezli, randomize, çift kör çalışmalarına 162 hastayı dahil etmişlerdir. Hastalar %0,05, %0,1, %0,2, %0,4 ve taşıyıcı ile 12 hafta boyunca 2×1 her iki göze damla uygulanarak tedavi edilmişlerdir. Etkinlik değerlendirme parametreleri olarak rose bengal boyama, Schirmer testi, oküler rahatsızlık semptomları kullanılırken, güvenilirlik parametreleri olarak yan etkilerin takibi, görme keskinliği, gözyi basıncı, biyomikroskopi ve kan siklosporin A konsantrasyonu kullanılmıştır. Çalışma sonunda tüm tedavilerin güvenilir olduğu, iyi tolere edildiği, orta ve ağır kuru gözde anlamlı iyileşmeler sağladığı, klinik kullanım için en uygun dozun %0,05 ve %0,1 olduğu, zira daha yüksek konsantrasyonların ek fayda sağlamadığı vurgulanmıştır (19). Bizim çalışmamızda da siklosporin A oftalmik emülsiyonu %0,05 konsantrasyonda kullanılmıştır ve kuru göz üzerine etkinliği Schirmer testi, vital boyalarla boyanma derecesi parametreleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma süresince hastalarımızın hiçbirinde ilaca bağlı yan etkiye rastlanmamıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yapılan muayenelerinde, görme keskinliği ve göz içi basıncı değişikliği izlenmemiştir.

Hyon ve ark. tümü bayan olan 38 kuru göz hastasını (20 Sjögren'e bağlı olmayan, 18 Sjögren'e bağımlı) kapsayan retrospektif çalışmalarında anti-inflamatuvar tedavinin klinik bulgular üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Hastaların başlangıç gözyaşı kırılma zamanı, floreseinle boyanma derecesi, anestezi uygulanmadan yapılan Schirmer test değerleri esas alınmıştır. Kombinasyon şeklinde ya da sırayla topikal kortikosteroid, topikal siklosporin A, otolog serum tedavisi uygulanmış olan hastaların tedavi sonrası floreseinle boyanma derecesinde iyileşme saptanırken, gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer test skorunda anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür (26). Bizim çalışmamızda da çoğunluğunu bayan hastaların oluşturduğu kuru göz hastalarına uygulanan 4 aylık topikal %0,05'lik siklosporin A oftalmik emülsiyonu tedavisinin klinik bulgulara etkileri gözlemlenmiştir. Çalışmamızın sonunda hastaların floreseinle korneal boyanma derecesinde, gözyaşı kırılma zamanında ve Schirmer test skorunda başlangıca göre anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. Hyon ve ark.'nın çalışmalarında Schirmer skorundaki artışın

anlamli olmamasinin, ortalama siklosporin A kullanım surelerinin 11 hafta olusundan kaynaklanabilecegini dusunmekteyiz. Ayrica calismaya dahil ettikleri 20 Sjogren'e bagli kuru göz hastasinin %75'inin baslangic Schirmer skorunun 0 olusu da lakrimal bezde gözyasi uretiminin artisini saglayacak reziduel fonksiyonel kapasitenin olmamasina baglanmaktadır. Boyle bir durumda uygulanan antiinflamatuvar tedavinin okuler yuzey bulgularini duzeltirken, gözyasi uretiminde artis saglayamaması beklenen bir durum olarak degerlendirilmistir. Calismamiza dahil olan hastalarin hicbirinde baslangic Schirmer skoru 0 bulunmamistir. Mevcut lakrimal bez reziduel fonksiyonel kapasitesinin siklosporin A tedavisi ile artisi neticesinde gözyasi uretiminin artmis oldugunu, bunun da Schirmer test skorlarına olumlu sekilde yansidigini dusunmekteyiz.

Benzer bir calismada Sall ve ark. yas ortalamasi 59,5 olan ve agridikli olarak kadınlardan olusan (%80,3) 61 kuru göz hastasini rastgele 3 gruba ayirmislardir. İlk gruba günde 2 defa %0,05'lik topikal siklosporin A (Restasis) ve günde en az 1 defa %0.001 polikvad (Systane, Alcon), ikinci gruba günde 2 defa %0,05'lik topikal siklosporin A (Restasis) ve günde en az 1 defa %5 karboksimetilseluloz sodyum (Refresh tears, Allergan), uçuncü gruba günde 4 defa %0.001 polikvad (Systane, Alcon) tedavisi uygulanarak gözyasi kirlama zamanı, floreseinle korneal boyanma, lissaminle konjonktival boyanma, Schirmer testi ile gruplar karšılařtırılmislardir. 6 aylık calisma sonunda birinci grubun floreseinle korneal boyanma derecesinde diğer gruplara göre anlamli sekilde iyileşme görölmüştür. Üçüncü grup ikinci gruptan rakamsal olarak daha iyi olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamli olmayan biçimde iyileşme göstermiştir. Gözyasi kirlama zamanı da birinci grupta ikinciye kıyasla artmiş olarak saptanmıştır. Her üç grubun Schirmer test skorunda da küçük ve anlamli olmayan değişiklikler olmuş, konjonktival boyanma derecelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (23). Calismamızda siklosporin A+ suni gözyasi tedavisi uygulanan müdahale grubu hastalarının, korneal konjonktival boyanma dereceleri ile Schirmer test skorlarında baslangic bulgularına ve sadece suni gözyasi ile tedavi edilen kontrol grubu hastalarının tedavi sonrası klinik bulgularına göre anlamli değişiklik saptanmıştır.

Sall ve ark. 877 kuru göz hastasının dahil olduğu bir seride %0,05'lik siklosporin A ve taşıyıcı molekülünü karşılaştırmışlardır. Altı aylık tedavi sonrasında siklosporin uygulanan grupların floreseinle korneal boyanma derecelerinde anlamlı düzelme olurken taşıyıcı molekülün uygulandığı hasta grubunda iyileşme gözlenmemiştir. Aynı şekilde lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma derecesi %0,05'lik siklosporin A ile tedavi edilen iki grupta da başlangıca göre anlamlı ölçüde düzelerken taşıyıcı molekülün uygulandığı grubun boyanma derecesinde belirgin değişiklik izlenmemiştir (37). Çalışmamızda müdahale grubu hastalarının tedavisinde %0,05'lik topikal siklosporin A oftalmik emülsiyonu ve suni gözyaşı kombinasyonu kullanılmış, dört aylık uygulama sonucunda bu hastaların başlangıç klinik bulgularına sadece suni gözyaşı kullanan grubun bulgularına kıyasla gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer test skorları, floreseinle korneal boyanma derecesi ve lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma derecelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme meydana geldiği gözlemlenmiştir.

Moon ve ark. anestezi uygulanmadan Schirmer testi 5mm/5 dk'nın veya gözyaşı kırılma zamanı 6sn'nin altında olan 36 hastayı içeren çalışmalarında, 6–8 hafta boyunca hastaların bir gözüne günde 4 kez topikal %0,08 kondroidin sülfat ve %0,06 sodyum hyalüronat karışımı, diğer göze ise günde 4 kez topikal %0,05 siklosporin A uygulamışlardır. Her iki gözde de gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer test skorlarında artış meydana gelmiş, siklosporin uygulanan gözlerde bu artış ve gözyaşı film stabilitesi biraz daha fazla çıkmıştır (20). Bizim çalışmamızda ise 4 ay boyunca günde 2 kez topikal %0,05 siklosporin A ve günde dört kez suni gözyaşı uygulamış olan hasta grubumuzun gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer test skorlarında başlangıç bulgularına göre istatistiksel olarak anlamlı artış meydana gelmiştir. Bununla birlikte, sadece suni gözyaşı tedavisi alan kontrol grubumuzda başlangıca göre artmış izlenen gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer test skorları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Roberts ve ark.'nın kuru göz hastalığı olan 30 kişiden oluşan bir çalışmasında hastalar randomize olarak 3 gruba ayrılarak ilk gruba topikal %0.05 siklosporin A, 2. gruba alt kapak punktuallarına tıkaç tedavisi ve 3. gruba siklosporin A-tıkaç kombinasyonu uygulanmıştır. Üç grupta da 6. ayda Schirmer test skorlarında

yaklaşık 2 kat artış meydana gelmiştir. Yalnız tıkaç uygulanan ve kombine tedavi uygulanan gruplarda 1. ve 3. aylarda Schirmer test skorlarında görülen artış anlamlı bulunurken yalnız siklosporin A uygulanan grupta bu artış ancak 6. ayda anlamlı hale gelmiş ve bu durum siklosporin A'nın oküler yüzey sağlığı üzerine uzun dönemde etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (62). Etkinliğinin uzun dönemde başlamasına ek olarak uzun dönem devam ettiğine dair Wilson ve Perry'nin bir yayını mevcuttur. Topikal siklosporin A tedavisinin kesilmesinden sonra en az 12 ay boyunca gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi, floresein, rose bengal ve lissamin yeşili boyanma testleri ile herhangi bir bulgu ya da semptom saptanmayan 8 kronik kuru göz hastası bildirmişlerdir (18). İlacın olumlu etkilerinin uzun dönem devam etmesi özellikle hafif-orta seviye kuru göz hastalarının, erken tedaviyle orta-ağır seviye kuru göz tablosuna geçişlerinin engellenip engellenemeyeceği sorusunu gündeme getirmiştir.

Birçok farklı hastalıkta ortaya çıkabilmekle birlikte, goblet hücre yoğunluğundaki değişiklikler, oküler yüzey hasarının ilk bulgusu olduğu için kuru göz hastalığında ayrı bir tanısal öneme sahiptir (20). Kuru göz hastalığında goblet hücre yoğunluğunda azalma meydana gelmektedir. Goblet hücreleri aralarında MUC 5AC'nin de bulunduğu çözünebilir müsinlerin gözyaşına salınımından sorumlu hücrelerdir. Çözünebilir müsinler gözyaşı film tabakasının viskozitesini ve direncini artırmaktadır (14). Argüeso ve ark. çalışmalarında kuru göz hastalarının gözyaşında bulunan çözünebilir müsinin sağlıklı bireylerdekinden belirgin derecede düşük olduğunu saptamışlardır (10). Zhao ve ark.'nın çalışmasında da MUC5AC proteininin sağlıklı bireylerde yaşa ve cinsiyete bağlı değişmediği ancak kuru göz hastalarında bu proteinin azalmış olduğu bildirilmiştir. Goblet hücrelerinin kuru göz hastalığında önemli bir indikatör olmasından dolayı, tedavi etkinliğini değerlendiren birçok çalışmada, parametre olarak goblet hücre sayısı, morfolojik yapısı, müsinin yapısı gibi kriterler belirlenmiştir (14). Bizim çalışmamızda da iki ayrı gruba uygulanan topikal %0.05'lik siklosporin A+suni gözyaşı kombinasyonu tedavisi ile tek başına suni gözyaşı tedavisinin etkinliği değerlendirilirken göz önünde bulundurulmuş kriterlerden biri de goblet hücre yoğunluğundaki değişiklik olmuştur. Topikal %0.05'lik siklosporin A+suni gözyaşı kombinasyonu tedavisi alan müdahale grubu hastalarının goblet hücre yoğunluğunda başlangıç sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı artış meydana geldiği izlenmiştir. Tek başına suni gözyaşı tedavisi

uygulanan grubun da goblet hücre sayılarında başlangıca göre sayısal artış meydana gelmekle birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Albietz ve ark. 134 kuru göz hastasının dahil edildiği çalışmalarında impresyon sitolojisi yöntemiyle aldıkları konjonktival örneklerde goblet hücre yoğunluğunu gözlemlemişlerdir. Kuru gözü olmayanlar (21 hasta, kontrol grubu), tedavi almayan kuru göz hastaları (57 hasta), 3 aydır prezervan içeren topikal ilaç kullanmakta olanlar (47 hasta, betaksolol hidroklorid %0,56 içeren anti-glokomatöz ajan ve polivinil alkol %1,4, povidon %0,6, klorbutanol %0,5 içeren suni gözyaşı kullanımı) ve 3 aydır prezervan içermeyen topikal ilaç kullanmakta olanları (30 hasta, karboksimetil sellüloz 5 mg/ml, polivinil alkol %1,4) kapsayan 4 ayrı grup oluşturmuşlardır. Gruplardan hiçbirinin tedavisine anti-inflamatuar ajan ya da punktum tıkaçı yöntemi eklenmemiştir. Tedavi uygulanmayan grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında goblet hücre yoğunluğunun belirgin derecede az olduğu gözlenmiştir. Prezervan içermeyen topikal tedavi uygulanan grupla tedavi uygulanmayan grup arasında goblet hücre yoğunluğunda anlamlı farklılık bulunamamıştır. Prezervan içeren topikal tedavi uygulanan grupla, prezervan içermeyen topikal tedavi uygulanan grup karşılaştırıldığında goblet hücre yoğunluğunda belirgin azalma dikkati çekmiştir. Kuru göz tedavisinde geleneksel tedavi biçimi haline gelmiş olan prezervan içermeyen suni gözyaşı tedavisinin tek başına goblet hücre yoğunluğuna etkisi olmadığını bildirmişlerdir (27). Çalışmamızdaki bulgular Albietz ve ark.'nın çalışmasını destekler niteliktedir. Prezervan içermeyen suni gözyaşı tedavisi verilen kontrol grubunda goblet hücre sayısında anlamlı bir değişiklik izlenmezken topikal siklosporin A ve suni gözyaşı tedavisi verilen müdahale grubunda goblet hücre sayısındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Strong ve ark.'nın sıçan gözünde kuru göz modeli oluşturarak yaptıkları bir çalışmada, %0,05'lik siklosporin A'nın konjonktival epitelyal apoptozisi ve goblet hücre kaybını azalttığı saptanmıştır (36). Köpek gözünde, lakrimal bezlerin çıkartılmasıyla oluşturulan bir başka kuru göz modelinde de %2'lik topikal siklosporin uygulaması öncesinde ve 4 hafta sonrasında konjonktival biyopsi ile müsün depolarına bakılmış ve tedaviyle müsün miktarının anlamlı derecede arttığı

gösterilmiştir (63). Moon ve ark. anestezi uygulanmadan Schirmer testi 5mm/5 dk'nın veya gözyaşı kırılma zamanı 6sn'nin altında olan 36 hastayı içeren çalışmalarında, 6–8 hafta boyunca hastaların bir gözüne günde 4 kez topikal %0,08 kondroidin sülfat ve %0,06 sodyum hyalüronat karışımı, diğer göze ise günde 4 kez topikal %0.05 siklosporin uygulamış ve impresyon sitolojisi ile ilacın etkinliğini değerlendirmişlerdir. Her iki uygulamayla da goblet hücre yoğunluğunda anlamlı bir artış saptanmış, siklosporin uygulanan gözlerde bu artış ve gözyaşı film stabilitesi biraz daha fazla çıkmıştır (20). Bizim de çalışmamızda dört ay boyunca günde iki kez topikal %0,05 siklosporin A ve günde dört kez suni gözyaşı uygulamış olan hasta grubumuzun goblet hücre yoğunluğunda başlangıç bulgularına göre istatistiksel olarak anlamlı artış meydana geldiği görülmüştür. Öte yandan sadece suni gözyaşı tedavisi alan kontrol grubumuzda ise başlangıca göre goblet hücre yoğunluğunun attığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir. Siklosporin A tedavisinin uygulandığı hastalarda gözlenen goblet hücre yoğunluğundaki artışı, siklosporinin oküler yüzey inflamasyonunu azaltarak goblet hücre hasarını engellemesi neticesinde ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Kunert ve ark.'nın Sjögren sendromuyla ilişkili olan keratokonjonktivitis sikka (12 hasta) ve Sjögren sendromuyla ilişkili olmayan keratokonjonktivitis sikka (16 hasta) bulunan, anestezi uygulanmadan Schirmer testi 5mm/5 dk'nın altında olan, korneal boyanması 2+ ve üstü, ek olarak korneal/interpalpebral konjonktival boyanma toplamı 5+ ve üstü olan kuru göz hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada günde iki kez uygulanan taşıyıcı molekül, %0,05 ve %0,1 siklosporin A'nın goblet hücre sayısı ve epitelyal proliferasyona olan etkilerini incelemişlerdir. Grupların rastgele seçildiği çift kör çalışmada tedavi öncesinde ve tedavinin 6 ay sonrasında konjonktival biyopsi alınarak yapılan incelemede Sjögren sendromuyla ilişkili olan ve olmayan keratokonjonktivitis sikkalı hastalarda siklosporin A uygulamasıyla goblet hücre sayısında anlamlı bir artış saptanırken, uygulanan 2 farklı siklosporin A dozu arasında etki farkı görülmemiştir. Taşıyıcı molekül uygulanan gözlerde ise goblet sayısında başlangıca göre bir azalma meydana gelmiştir. Sjögren sendromuyla ilişkili olmayan keratokonjonktivitis sikkalı hastalarda epitel proliferasyonunda bir azalma saptanmıştır (4). Çalışmamızda da benzer şekilde Sjögren sendromuyla ilişkili olmayan kuru göz hastalarına uygulanan dört aylık topikal siklosporin A

tedavisinin goblet hücre yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana getirdiği gözlemlenmiştir.

Pflugfelder ve ark.'nın bir çalışmasında, anestezi uygulanmadan Schirmer testi 10 mm/5 dk'nın altında olan, korneal fluoresein ve konjonktival lissamin yeşili boyanma skorları 3+ ve üstü olan 6 kuru göz hastasına 4 hafta süreyle günde 4 kez suni gözyaşı (Refresh Plus; Allergan, Irvine, CA), daha sonra 12 hafta süreyle günde 2 kez %0.05 siklosporin emülsiyonu (Restasis; Allergan) uygulanmıştır. Uygulama öncesinde, uygulama sonrasında 4. haftada, 10. haftada ve 16. haftada impresyon sitolojisi yapılmıştır. Yalnız suni gözyaşı uygulanan 4 haftalık dönem sonundaki goblet hücre sayılarıyla başlangıçtaki değerler arasında bir fark saptanmamıştır. Öte yandan siklosporin A uygulaması yapılan 10. ve 16. haftalardaki değerlendirmede goblet hücre sayısında başlangıca ve yalnız suni gözyaşı uygulanan döneme göre anlamlı bir artış ortaya çıkmıştır. Ayrıca siklosporin A uygulaması sonrasında, goblet hücrelerinden salınan ve lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek immunoregulator bir etkiye yol açtığı düşünülen TGF- β düzeyinin de arttığı görülmüştür (5). Topikal siklosporin kullanımının goblet hücre yoğunluğunda belirgin artışa neden olurken immün aktivasyon markırları ve inflamatuvar sitokinlerde düşüşe yol açtığını gösteren farklı çalışmalar da bulunmaktadır (54). Çalışmamızda başlangıçta goblet sayılarında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Dört ay sonraki değerlendirmede ise topikal siklosporin A oftalmik emülsiyonu+suni gözyaşı kombine tedavisi uygulanan müdahale grubundaki goblet hücre sayısında tek başına suni gözyaşı tedavisi uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış meydana gelmiştir ($p<0,05$). Bu artışın, kuru göz patogenezinde kilit rol oynayan kronik inflamatuvar sürecin siklosporinle kırılarak goblet hücre hasarının ortadan kaldırılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Goblet hücre yoğunluğunda ortaya çıkan sonuçlarımız daha önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumludur. Çalışmaya dahil edilen hastalardaki kuru göz derecesi, uygulanan siklosporin A'nın doz ve süresi önceki çalışmalara benzerlik göstermekte ve çalışmamızı diğerleriyle mukayese edilebilir kılmaktadır.

Taker ve ark.'ı Sjögren sendromlu (SS) kuru göz hastalarında topikal %0.1 siklosporin A (CsA) tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları

çalışmaya 25 primer veya sekonder SS'lu kuru göz hastası dahil etmişlerdir. Hastaların bir gözlerine suni gözyaşı içinde hazırlanmış %0,1 CsA damlası, diğer gözlerine ise taşıyıcı olarak kullanılan suni gözyaşı damlası ile tedaviye başlanmıştır. Tedavi öncesinde ve tedavinin 1., 3. ve 6. ayında hastaların kuru göz bulguları Schirmer 1 testi, anestezili Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), floresein ve rose bengal ile oküler yüzey boyanma skorları ile değerlendirilmiştir. CsA tedavisi alan gözlerde, tedavinin 3. ve 6. ayında Schirmer 1 testi, anestezili Schirmer testi, GKZ, floresein ile korneal boyanma ve rose bengal skorlarında suni gözyaşı alan gözlere göre daha fazla düzelme olduğu saptanmıştır. Tedavinin 3.ve 6.ayında, CsA tedavisi alan gözlerde Schirmer I testi, anestezili Schirmer testi ve GKZ'ında tedavi öncesine göre anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca, floresein ile korneal boyanma skorunda 3.ve 6.ayda, rose bengal skorunda ise 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Suni gözyaşı tedavisi alan kontrol gözlerde ise yalnızca 6.ayda GKZ ve floresein skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda topikal %0.1 CsA tedavisinin SS'lu hasta grubunda kuru göz bulgularında iyileşme sağladığı ve etkili bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varılmıştır (64). Çalışmamızın sonuçları Taker ve ark.'nın çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Dört aylık tedavi sonucunda topikal siklosporin A ve suni gözyaşı kombinasyonu uygulanan hasta grubumuzda, gözyaşı kırılma zamanı, floreseinle korneal boyanma derecesi, Schirmer test skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme göstermiştir. Tek başına suni gözyaşı uygulanan kontrol grubu hastalarında ise dört aylık tedavi sonunda aynı klinik bulgularda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme izlenmemiştir. Taker ve ark.'nın çalışmalarında kontrol gözlerde 6. ayda izlenen gözyaşı kırılma zamanı ve floresein skorundaki anlamlı değişikliği, kullanım süresinin uzamasına bağlamaktayız.

SONUÇLAR

Dört ay boyunca suni gözyaşı ile suni gözyaşı + siklosporin A (%0,05) kombine tedavileri uygulanan iki grup kuru göz hastası; gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi, floreseinle korneal boyanma, Lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma ve goblet hücre yoğunluğu ile değerlendirilmiştir.

1) İki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

2) İki grup arasında tedavi öncesi gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi, floreseinle korneal boyanma, Lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma ve goblet hücre yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

3) Dört aylık suni gözyaşı + siklosporin A (%0,05) kombine tedavisi sonrası müdahale grubu hastalarının gözyaşı kırılma zamanının, sadece suni gözyaşı ile tedavi edilen kontrol grubu hastalarının gözyaşı kırılma zamanına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzadığı görülmüştür ($p<0,05$).

4) Schirmer testi değerlerinin de dört aylık tedavi sonunda, müdahale grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

5) Lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma ve floreseinle korneal boyanma derecelerinin müdahale grubunda, kontrol grubunun boyanma derecelerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı bulunmuştur ($p<0,05$).

6) İmpresyon sitolojisi yöntemiyle alınan konjonktival örneklerde saptadığımız goblet hücre yoğunluğunun tedavi sonrasında müdahale grubunda kontrol grubuna göre belirgin artış gösterdiği izlenmiştir ($p<0,05$).

Sonuç olarak çalışmamızda suni gözyaşı + siklosporin A (%0,05) kombine tedavisinin, gözyaşının komponentlerinden müsinin salgılanmasından sorumlu olan konjonktival goblet hücre yoğunluğunu arttırdığı ve kuru göz hastalığının klinik bulgularını iyileştirdiği izlenmiştir. Orta ve ileri derecede kuru göz hastalığında suni gözyaşı ve siklosporin A ile kombinasyonun, oküler yüzey sağlığı üzerinde kuru göz hastalığının geleneksel tedavisini oluşturan suni gözyaşının tek başına kullanımına göre daha olumlu etkiye sahip olduğu saptanmıştır.

ÖZET

Kuru göz tanılı hastalarda topikal siklosporin A'nın gözyaşı fonksiyonu, miktarı üzerine ve konjonktivadaki goblet hücre yoğunluğuna etkileri

Dr. Elvan DEMİRYAY

Gözyaşı üretiminin yetersizliği ya da buharlaşmanın fazla oluşu nedeniyle ortaya çıkan kuru göz hastalığı, son yıllarda görülme sıklığı ve yaşam kalitesine olan olumsuz etkisi bakımından giderek artan öneme sahip olmaktadır. Kuru gözün tedavisinde hala geleneksel tedavi biçimi olan suni gözyaşı kullanımı yaygın olmakla birlikte tüm dünyada hastalığın inflamatuvar bir hadisenin neticesinde ortaya çıktığı kabul görmeye başlamakta ve buna yönelik tedavi modelleri üzerine çalışmalar hız kazanmaktadır.

Kuru göz hastalığında, tek başına suni gözyaşı tedavisi ile siklosporin A ve suni gözyaşı kombinasyonu tedavisinin, kuru gözün klinik bulgularına ve goblet hücre yoğunluğuna etkilerinin karşılaştırılmasını amaçlayan bu prospektif, randomize, kontrollü çalışmaya, anestezisiz Schirmer testi değeri 10 mm'nin altında, gözyaşı kırılma zamanı 10 sn'nin altında ölçülen 42 hastanın 42 gözü dahil edilmiştir. Rastgele iki gruba ayrılan hastaların(22 müdahale ve 20 kontrol hastası), tedaviye başlamadan önce Schirmer test skoru, gözyaşı kırılma zamanı, Oxford şemasından yararlanılarak derecelendirilen lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma ve floreseinle korneal boyanma ile impresyon sitolojisi yöntemiyle bakılan goblet hücre yoğunluğu değerleri kaydedilmiştir. Kontrol grubu hastalarına 4 ay boyunca 4×1 suni gözyaşı tedavisi, müdahale grubu hastalarına ise 2×1 %0,05'lik siklosporin A ile 4×1 suni gözyaşı kombinasyonu tedavisi başlanmıştır. Dört aylık tedavi sonunda kaydedilen Schirmer test skoru, gözyaşı kırılma zamanı, lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma derecesi, floreseinle korneal boyanma derecesi ve impresyon sitolojisi yöntemiyle bakılan goblet hücre yoğunluğu değerleri, tedavi öncesi değerlerle karşılaştırılmıştır.

Kombinasyon tedavisi alan grubun Schirmer test skoru, gözyaşı kırılma zamanı, lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma derecesi, floreseinle korneal boyanma derecesi ve impresyon sitolojisi yöntemiyle bakılan goblet hücre yoğunluğu değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülürken, tek başına suni gözyaşı tedavisi alan hasta grubunun da bu değerlerinde iyileşme olduğu ancak bu iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir.

Siklosporin A ve suni gözyaşı kombinasyonu tedavisi goblet hücre yoğunluğunda belirgin artış sağlamakta, kuru göz klinik bulgularını iyileştirerek oküler yüzey sağlığının olumlu yönde etkilemektedir.

SUMMARY

Effects of topical cyclosporine A on tear function, amount and conjunctival goblet cell density of patients with dry eye disease

Elvan DEMİRYAY, MD

Dry eye disease which is resulted by aqueous tear deficiency or increased evaporation of tear, has been becoming an area of interest in recent years because of its increasing incidence and negative effects on life quality. Even though the use of artificial tears, which is the traditional treatment of dry eye, is still common; lately this disease is thought to be a result of an inflammatory process and so new treatment modalities are getting developed according to this mechanism.

In our study, it was aimed to compare the effects of artificial tears and the combination of artificial tears and cyclosporine A treatment on the clinical signs and goblet cell density in dry eye disease. Forty-two eyes of 42 dry eye patients having Schirmer test scores below 10mm/5min without anesthesia and tear break-up time below 10 sec. were enrolled in this prospective randomized, controlled study. The patients were randomly divided into two groups (22 patients as study group, 20 patients as control group) and fluorescein tear break up time (BUT), Schirmer test scores, corneal fluorescein staining and conjunctival lissamine green staining according to Oxford scheme and goblet cell density derived by impression cytology were recorded before treatment for each group. The control group had artificial tears 4×1 for 4 months and the study group had 0.05% cyclosporine A treatment 2×1 and artificial tears 4×1 for 4 months. Tear break up time (BUT), Schirmer test scores, corneal fluorescein staining and conjunctival lissamine green staining according to Oxford scheme and goblet cell density derived by impression cytology after treatment of 4 months were compared to the pretreatment values.

Break up time, Schirmer scores, corneal fluorescein staining, conjunctival lissamine green staining and goblet cell density statistically significantly improved in

the combination group while the test scores in the artificial tears group were also improved but the change was not statistically significant.

Combination of artificial tears and cyclosporine A treatment significantly increases goblet cell density and improves ocular surface health by decreasing the signs of dry eye.

KAYNAKLAR

- 1) Foulks GN. Pharmacological Management of Dry Eye in the Elderly Patient. *Drugs Aging* 2008;25: 105–118
- 2) Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The Diagnosis and Management of Dry Eye. *Cornea* 2000;19: 644–649
- 3) Pflugfelder SC. Antiinflammatory Therapy for Dry Eye. *American Journal of Ophthalmology* 2004;137: 337–342
- 4) Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet Cell Numbers and Epithelial Proliferation in the Conjunctiva of Patients With Dry Eye Syndrome Treated With Cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120: 330–337
- 5) Pflugfelder SC, Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of Sequential Artificial Tear and Cyclosporine Emulsion Therapy on Conjunctival Goblet Cell Density and Transforming Growth Factor- β 2 Production. *Cornea* 2008;27: 64–69
- 6) Kashani S, Mearza A.A. Uses and safety profile of ciclosporin in ophthalmology. *Expert Opinion on Drug Safety* 2008;7: 79–89
- 7) Foulks GN. Topical Cyclosporine for Treatment of Ocular Surface Disease: 105–122
- 8) Perry HD, Donnenfeld ED. Topical 0.05% cyclosporin in the treatment of dry eye. *Expert Opinion* 2004: 2099–2107
- 9) Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, Feuer WF, Stern M, Reis BL. Interleukin-6 Levels in the Conjunctival Epithelium of Patients with Dry Eye Disease Treated with Cyclosporine Ophthalmic Emulsion. *Cornea* 2000;19: 492–496

- 10) Argüeso P, Balaram M, Michaud SS, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased Levels of the Goblet Cell Mucin MUC5AC in Tears of Patients with Sjogren Syndrome. *IOVS* 2002;43: 1004–1011
- 11) Yaylalı V ,Ozyurt C. Comparison of tear function tests and impression cytology with the ocular findings in acne rosacea. *Eur J Ophthalmol.*2002;12: 11–17
- 12) Beuerman RW. Tear film. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005: 45–51
- 13) Tu EY, Rheinstorm S. Kuru göz. Editör: Bavbek T. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. Hayat Tıp Kitapçılık, 2004: 520–526
- 14) Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC Protein in Human Tears. *Cornea* 2001;20: 873–877
- 15) Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The Pathology of Dry Eye: The Interaction Between the Ocular Surface and Lacrimal Glands. *Cornea* 1998;17: 584–589
- 16) Perry HD, Donnenfeld ED. Dry eye diagnosis and management in 2004. *Current Opinion in Ophthalmology* 2004;15: 299–304
- 17) Small DS, Acheampong A, Reis B, Stern K, Stewart W, Berdy G et al. Blood Concentrations of Cyclosporin A During Long-Term Treatment With Cyclosporin A Ophthalmic Emulsions in Patients With Moderate to Severe Dry Eye Disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2002;18: 411–418
- 18) Wilson SE, Stulting RD. Agreement of Physician Treatment Practices With the International Task Force Guidelines for Diagnosis and Treatment of Dry Eye Disease. *Cornea* 2007;26: 284–289

- 19) Stevenson D, Tauber J, Reis B. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107: 967–974
- 20) Moon WJ, Lee HJ, Shin KC, Wee WR, Lee JH, Kim MK. Short term effects of topical cyclosporine and viscoelastic on the ocular surface in patients with dry eye. *Korean Journal of Ophthalmology* 2007;21: 189–194
- 21) Wilson SE, Perry HD. Long term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmology* 2007;114: 76–79
- 22) Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC et al. Conjunctival T-Cell Subpopulations in Sjogren's and Non-Sjogren's Patients with Dry Eye. *IOVS* 2002;43: 2609–2614
- 23) Sall KN, Cohen SM, Christensen MT, Stein JM. An Evaluation of the Efficacy of a Cyclosporine-Based Dry Eye Therapy When Used With Marketed Artificial Tears as Supportive Therapy in Dry Eye. *Eye & Contact Lens* 2006;32: 21–26
- 24) Lemp MA. New strategies in the treatment of dry eye states. *Cornea* 1999;18: 625–632
- 25) Barabino S, Rolando M. Amniotic membrane transplantation elicits goblet cell repopulation after conjunctival reconstruction in a case of severe ocular cicatricial pemphigoid. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2003;81: 68–71
- 26) Hyon JY, Lee YJ, Yun PY. Management of Ocular Surface Inflammation in Sjogren Syndrome. *Cornea* 2007;26: 13–15
- 27) Albietz JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Current Eye Research* 2001;22: 8–18

28) Perry HD, Carnevale SD, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH. Efficacy of Commercially Available Topical Cyclosporine A 0.05% in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* 2006;25: 171–175

29) Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA, McCulley JP. Pattern of Vital Staining and Its Correlation With Aqueous Tear Deficiency and Meibomian Gland Dropout. *Eye & Contact Lens* 2007;33: 177–179

30) Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gibson Ik. Analysis of topikal cyclosporin treatment of patients with dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118: 1489–1496

31) Pflugfelder SC. Integrating Restasis into the Management of Dry Eye. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46: 101–103

32) Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association Between Meibomian Gland Changes and Aging, Sex, or Tear Function. *Cornea* 2006;25: 651–655

33) Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22: 516–521

34) Djalilian AR, Hamrah P, Pflugfelder SC. Dry eye. *Cornea* 2nd Edition, 2005;42: 521–540

35) Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of Ocular Surface Cells in Experimentally Induced Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44: 124–129

36) Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical Cyclosporine Inhibits Conjunctival Epithelial Apoptosis in Experimental Murine Keratoconjunctivitis Sicca. *Cornea* 2005;24: 80–85

- 37) Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, CsA Phase 3 Study Group. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107: 631–639
- 38) Williamson J, Allison M. Effect Of Temperature and Humidity in the Schirmer Tear Test. *Brit. J. Ophthal.* 1967;51: 596–598
- 39) Lemp MA. Report of the National Eye Institute/ Industrial Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *The Clao Journal* 1995;21: 221–232
- 40) Nelson JD, Helms H, Fiscella R, Southwell Y, Hirsch JD. A New Look at Dry Eye Disease and Its Treatment. *Advances In Therapy* 2000;17: 84–93
- 41) Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT. Dysfunctional Tear Syndrome. *Cornea* 2006;25: 900–907
- 42) Serin D, Karşlıoğlu Ş, Kıyan A, Alagöz GA. Simple Approach to the Repeatability of the Schirmer Test Without Anesthesia Eyes Open or Closed. *Cornea* 2007;26: 903–906
- 43) Lemp MA. Contact lenses and associated anterior segment disorders:dry eye, blepharitis, and allergy. *Ophthalmol Clin N Am* 2003;16: 463–469
- 44) Bawazeer AM, Hodge WG. One-Minute Schirmer Test With Anesthesia. *Cornea* 2003;22: 285–287
- 45) Himebaugh NL, Wright AR, Bradley A, Begley CG, Thibos LN. Use of Retroillumination to Visualize Optical Aberrations Caused by Tear Film Break-Up. *Optometry and Vision Science*, 2003;80: 69–78

- 46) Cho P, Ho KY, Huang YC, HY Chui, Kwan MC. Comparison of Noninvasive Tear Break-up Time Measurements from Black and White Background Instruments. *Optometry and Vision Science* 2004;81: 436–441
- 47) Korb DR, Greiner JV and Herman J. Comparison of Fluorescein Break-Up Time Measurement Reproducibility Using Standard Fluorescein Strips Versus the Dry Eye Test (DET) Method. *Cornea* 2001;20: 811–815
- 48) Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading Of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of Other Dry Eye Tests. *Cornea* 2003;22: 640–650
- 49) Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols JJ. Reliability of Grading Lissamine Gren Conjunctival Staining. *Cornea* 2006;25: 695–700
- 50) Calonge M, Diebold Y, Sa´ez V, Salamanca AE, Va´zquez GC, Corrales RM. et al. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Experimental Eye Research* 2004;78: 457–472
- 51) Soker S. Impreyon sitolojisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2007;34: 220–225
- 52) Adams GGW, Dilly PN, Kirkness CM. Monitoring Ocular Disease by Impression Cytology. *Eye* 1988;2: 506–516
- 53) McKelvie P. Ocular Surface Impression Cytology. *Adv Anat Pathol.* 2003;10: 328–337
- 54) Brignole F, Pisella PC, Jean MS, Goldschild M, Gogue A, Baudouin C. Flow Cytometric Analysis of Inflammatory Markers in KCS: 6-Month Treatment with Topical Cyclosporin A. *IOVS* 2001;42: 90–95
- 55) Zilelioglu G, Hosal BM. New developments in the diagnosis and treatment of dry eye. *T Klin Oftalmoloji* 2004;13: 53–58

56) Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, Goto E. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *American Journal of Ophthalmology* 2003;136: 291–299

57) Nichols JJ, Nichols KK, Puent B, Saracino M, Mitchell GL. Evaluation of Tear Film Interference Patterns and Measures of Tear Break-Up Time. *Optometry and Vision Science* 2002;79: 363–369

58) Yokoi N, Kinoshita S, Bron AJ, Tiffany JM, Sugita J, Inatomi T. Tear Meniscus Changes during Cotton Thread and Schirmer Testing. *IOVS* 2000;41: 3748–3753

59) Chong T, Simpsont, Fonn D. The Repeatability of Discrete and Continuous Anterior Segment Grading Scales. *Optometry and Vision Science*, 2000;77: 244–251

60) Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18: 205–215

61) Yen MT, Pflugfelder SC. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2001;131: 314–323

62) Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of Topical Cyclosporine, Punctal Occlusion and a Combination for the Treatment of Dry Eye. *Cornea* 2007;26: 805–809

63) Moore CP, McHugh JB, Thorne JG, Phillips TE. Effect of Cyclosporine on Conjunctival Mucin in a Canine Keratoconjunctivitis Sicca Model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2001;42: 653–659

64) Taker E, Acar N, Kazakoğlu H. Sjögren Sendromuna Bağlı Kuru Göz Hastalığında Topikal %0.1 Siklosporin A Tedavisinin Etkinliği. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2003;33: 324–330

