

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KURU GÖZDE TOPIKAL SİKLOSPORİN VE OTOLOG  
TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA 'NIN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Ali Osman OTURAK**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Özlem TÖK**

**ISPARTA -2010**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>iv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>vi</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ .....</b>	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	
2.1. Kuru Göz .....	3
2.2. Lakrimal Sistem .....	4
2.2.1. Gözyaşı Filmi .....	5
2.3. Patogenez .....	6
2.4. Etyoloji .....	8
2.4.1. Gözyaşı Yetersizliği .....	9
2.4.2. Aşırı Buharlaştırma.....	10
2.4.3. Şiddet Derecesine Göre.....	11
2.5. Klinik .....	12
2.5.1. Prevelans .....	12
2.5.2. Irk .....	13
2.5.3. Cinsiyet .....	13
2.5.4. Semptomlar .....	13
2.5.5. Bulgular.....	14
2.5.6. Semptomları Değerlendiren Anketler .....	14
2.5.7. Tanısal Testler .....	16
2.5.7.1. İmpresyon Sitolojisi .....	16
2.5.7.2. Schirmer Testi .....	17
2.5.7.3. Gözyaşı Parçalanma Zamanı (GKZ) .....	18
2.5.7.4. Rose Bengal ve Floresein Boyanma .....	18
2.5.7.5. Lisamin Yeşili Boyanma .....	19
2.5.7.6. Gözyaşı Klirens Oranı ( TCR) .....	21
2.5.7.7. Gözyaşı Fonksiyon İndeksi (TFI) .....	21
2.5.7.8. Meibografi/Meiboskopi.....	21

2.5.7.9. Meibometri .....	21
2.5.7.10. Meniskometri .....	21
2.5.7.11. Gözyaşı Ferning Testi (TFT) .....	21
2.5.7.12. Santral Kornea Kalınlığı (SKK).....	22
2.5.7.13. Diğer Testler .....	22
2.6. Tedavi.....	23
2.6.1. Tedavi Düzenlenmesi.....	23
2.6.2. Medikal tedavi.....	24
2.6.3. Punktum Oklüzyonu .....	33
2.6.4. Cerrahi Tedaviler .....	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>50</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>52</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>53</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>54</b>

**KISALTMALAR**

<b>GKZ</b>	: Gözyaşı filmi kırılma zamanı
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor)
<b>TZP</b>	: Trombositten zengin plazma
<b>DEWS</b>	: Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (International Dry Eye Workshop)
<b>KKS</b>	: Keratokonjonktivitis sikka
<b>ANA</b>	: Antinükleer antikor
<b>DGS</b>	: Disfonksiyonel Gözyaşı Sendromu
<b>ICAM-1</b>	: İntersellüler adezyon molekülü-1
<b>OSDI</b>	: Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (Ocular Surface Disease Index)
<b>TFT</b>	: Gözyaşı fering testi
<b>SKK</b>	: Santral kornea kalınlığı
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforme edici büyüme faktör- $\beta$ (Transforming Growth Factor- $\beta$ )

**TABLolar DİZİNİ**

Tablo 1. Kuru göz şiddet derecesine göre sınıflaması .....	12
Tablo 2. OSDI Anketi .....	15
Tablo 3. İmpresyon sitolojisi Nelson Evreleme sistemi .....	17
Tablo 4. Gözyaşı ve otolog serumun başlıca epiteliyotrofik faktörlerinin karşılaştırmalı konsantrasyonları .....	31
Tablo 5. Siklosporin ve Otolog TZP de ortalama Schirmer değerleri .....	38
Tablo 6. Siklosporin ve Otolog TZP de ortalama GKZ değerleri.....	40
Tablo 7. Siklosporin ve Otolog TZP de ortalama lisamin yeşili boyanma değerleri .	41
Tablo 8. Siklosporin ve Otolog TZP de ortalama floresein boyanma değerleri .....	42
Tablo 9. Tedavi gruplarında gözlenen yan etkiler .....	42

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Entegre oküler yüzey/lakrimal bez fonksiyonel birimi. Oküler yüzey ve nazal mukozadan kalkan aferent duyuşal uyarılar beyin sapında lakrimal bezi innerve eden eferent otonomik sekretomotor sinir uyarıları ile sinaps yaparlar. Bu refleks döngüsünün uyarılması, gözyaşı sıvısı ve proteinlerin gerektiğinde oküler yüzeye salınmasına yol açar. ....	4
Şekil 2. Korneal ve Konjonktival Boyanma, Oxford Şeması .....	20
Şekil 3. Siklosporinin yapısı .....	27

**GRAFİKLER DİZİNİ**

Grafik 1a. Siklosporin grubunda Schirmer testi değerlerinin karşılaştırmaları .....	37
Grafik 1b. Otolog TZP grubunda Schirmer testi değerlerinin karşılaştırmaları .....	38
Grafik 2a. Siklosporin grubunda GKZ değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaları.....	39
Grafik 2b. Otolog TZP grubunda GKZ değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaları.....	39
Grafik 3a. Siklosporin grubunda OSDI skorlarının karşılaştırmaları .....	40
Grafik 3b. Otolog TZP grubunda OSDI skorlarının karşılaştırmaları .....	41

## 1. GİRİŞ

Kuru göz, rahatsızlık hissi, görme bozukluğu, gözyaşı film instabilitesiyle birlikte oküler yüzeyin hasarıyla sonuçlanan, gözyaşı tabakası ve oküler yüzeyin multifaktöriyel bir hastalığıdır (1). Kuru göz sendromu oldukça yaygındır. Göz hekimlerine başvuran hastaların %25 kadarı kuru göz semptomları bildirmektedir (2). Kuru göz sendromunda en sık görülen semptomlar, yanma, batma, kaşıntı, kuruluk, yabancı cisim hissi ve bulanık görmedir (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kuru göz patogeneğinde inflamasyonun anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Gözyaşı üretimi ve klirensinde azalma T hücrelerini aktifleyerek inflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar. İnflamatuvar sitokinlerin artması oküler yüzeyde ve lakrimal bezde hasara yol açmaktadır (2,4).

Kuru göz tedavisinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Suni gözyaşı preparatları, gözyaşı evaporasyonunu arttıran çevresel koşulların modifikasyonu (ör. düşük nem oranı), antikolinergik yan etkileri bulunan sistemik ilaçların (ör. antihistaminikler) kullanımından kaçınılması, punktum tıkaçları, gözyaşı üretiminin stimülasyonu (pilocarpin) ve korneal maruziyetin azaltılması (tarsorafi, gaz geçirgen lensler) tedavide kullanılan yöntemlerdir. Bu tedavi seçenekleri oldukça faydalı olmakla beraber, hepsi semptomatik tedavi yaklaşımlarıdır, sebebe yönelik değildir. Bu nedenle, kuru göz için terapötik ajan geliştirmeye yönelik artan bir ilgi vardır (3,5).

Kuru gözde anti-inflamatuvar tedavinin irritasyon belirtileri ve oküler yüzey hastalığını düzelttiği bildirilmiştir. Kortikosteroidler kuru gözde anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle faydalı olmalarına rağmen uzun süreli kullanımda glokom, katarakt, kornea epitel defekti ve oküler hipertansiyon gibi yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle hastalığın şiddetlendiği dönemlerde kullanılmaları önerilmiştir. (6,7)

Siklosporin A T hücre aktivasyonunu inhibe eden ve birçok inflamatuvar sitokinin üretimini azaltan güçlü bir immünomodülatör ajandır. Topikal uygulanan siklosporin A'nın, kuru göz belirtilerini anlamlı derecede düzelttiği bildirilmiştir (8).



Gözyaşı çeşitli büyüme faktörleri ve oküler yüzeyin sağlığının sürdürülmesi için gerekli olan epidermal büyüme faktörü (EGF), vitamin A ve diğer nörotrofik faktörleri içermektedir. Yapay gözyaşları, topikal kortikosteroidler, topikal siklosporin A gibi kuru göz sendromunun klasik tedavileri büyüme faktörlerini ve esansiyel göz yaşı bileşenlerini sağlayamaz (9).

Otolog serum, EGF, vitamin A, transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fibronektin, insulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), sinir büyüme faktörü (NGF) gibi oküler yüzey epitelinin proliferasyonu, diferansiyasyonu ve matürasyonu için gerekli olan sitokinleri içermektedir. Bu nedenle, serumdan üretilen göz damlaları kuru göz tedavisinde kullanılmaktadır (10).

Trombositten zengin plazma (TZP), otolog seruma göre daha fazla büyüme faktörü ve sitokin içermektedir. Oküler yüzey rejenerasyonu ve inflamasyonu azaltmada otolog seruma göre daha etkili olacağı düşünülmektedir (11-13).

Bu çalışmada kuru göz olgularında etkinliği kanıtlanmış topikal %0,05 siklosporin ile otolog trombositten zengin plazmanın etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kuru Göz

1993 yılında Ulusal Göz Enstitüsü Çalıştayı'nda, kuru göz "gözyaşı filminin eksikliğine veya fazla miktarda buharlaşmasına bağlı olarak meydana gelen, interpalpebral alanda oküler yüzey hasarına neden olan ve rahatsızlık semptomları ile ilişkili bir hastalık" olarak tanımlanmıştır (14).

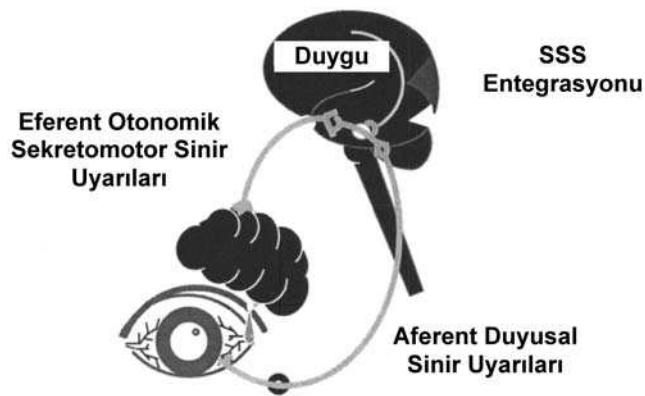
2006 yılında, tedavi yaklaşım önerilerinin değerlendirildiği, kuru göz sendromu üzerine uzmanlaşmış 17 bilim adamının katıldığı Delphi Panelinde, kuru göz hastalığı için Disfonksiyonel Gözyaşı Sendromu (DGS) terimi önerilmiştir. DGS'nin inflamasyonu tetikleyen veya devam etmesine sebep olan inflamatuvar bir temele sahip olduğu konusunda görüşbirliğine varılmıştır. Bununla birlikte, birçok hastada inflamasyonun varlığını net olarak tanımlamanın zor olduğu konusunda anlaşmaya varılmış ve sonuç olarak panelde kuru göz hastalığı klinik olarak belirgin inflamasyonlu DGS ve klinik olarak belirgin inflamasyonu bulunmayan DGS olarak sınıflandırılmıştır. (15).

2007 yılında, Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (International Dry Eye Workshop-DEWS) Tanımlama ve Klasifikasyon Alt Komitesi'nde, kuru göz hastalığının güncel bir tanımlaması rapor edilmiştir. Komitede kuru gözün, gözyaşı ve oküler yüzeyin multifaktöriyel bir hastalığı olduğu, hastalığın rahatsızlık semptomları, görme bozuklukları ve oküler yüzeyin hasarına neden olan gözyaşı film instabilitesi ile sonuçlandığı konusunda fikir birliğine varılmıştır. Kuru göz, gözyaşı film tabakasının artmış osmolaritesi ve oküler yüzeyin inflamasyonu ile karakterizedir. Komitede üç bölümlü bir klasifikasyon sistemi de yayınlanmıştır. İlk bölüm etyopatogeneze yöneliktir ve kuru gözün multipl nedenlerini tanımlar. Bu grupta kuru göz başlıca iki kategoriye ayrılmıştır; aköz yetersizlik (Sjögren veya non-Sjögren ilişkili) ve evaporatif bozukluklar. İkinci bölüm mekanizmaya aittir ve her bir nedenin, ortak bir yolak boyunca etki ettiğini göstermektedir (gözyaşı hiperosmolarite ve gözyaşı film instabilitesi). Üçüncü bölüm hastalığın şiddetine dayanmaktadır (görme bozuklukları, konjonktival enjeksiyon, konjonktival boyanma, korneal boyanma, göz kapağı bulguları, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Shirmer testi) ve tedavi için rasyonel bir temel sağlamaktadır (16).

Kuru göz, özellikle Sjögren Sendromu'lu (SS) hastalarda, steril veya enfeksiyöz korneal ülser ile komplike olabilir. Ülserler tipik olarak çapı 3 mm'den daha küçük oval veya sirküler yapıda, santral veya parasantral yerleşimlidirler. Zaman zaman korneal perforasyon meydana gelebilir. Diğer komplikasyonlar, persistan epitelial defektler (PED), korneal neovaskülarizasyon ve korneal lökomdur (17,18).

## 2.2. Lakrimal Sistem

Oküler yüzeyin (kornea, konjonktiva, aksesuar lakrimal bezler, meibomian bezler) ve nöral refleks arkın birbirine bağlı entegre bir birim olarak fonksiyon gördüğü kabul edilmektedir. Bu dokular arasındaki iletişim duyuşal/otonomik döngü yoluyla olur. Lakrimal bezden gözyaşı salgılanmasının büyük kısmı refleks yoldan meydana gelmektedir. Gözyaşı oküler yüzey ve nazal mukozanın stimülasyonu ile oluşturulur. Bu, trigeminal sinirin oftalmik dalı (CN-V) boyunca santral sinir sisteminde ponsa kadar duyuşal afferent sinir trafiğini başlatır. Pons, sinir uyarılarının, periferik ve santral sinir sisteminden gelen girdiler ile entegre edildiği yerdir. Efferent sinirler fasiyal sinir (CN-VII) içinde yol alan parasempatik sinirler ve parasemipal sempatik zincirden çıkan sempatik sinirlerden oluşmaktadır. Parasempatik sinirler pterigopalatin gangliyonda sinaps yaparak ana ve aksesuar lakrimal bezlere ulaşır. Sempatik lifler, pterigopalatin gangliyonda sinaps yapmaksızın parasempatik sinirlerle birlikte yol alırlar. Her iki tip sinir lifleri gözyaşı salgılanmasına neden olur (3, 19).



**Şekil 1.** Entegre oküler yüzey/lakrimal bez fonksiyonel birimi. Oküler yüzey ve nazal mukozadan kalkan afferent duyuşal uyarılar beyin sapında lakrimal bezi innerve eden efferent otonomik sekretomotor sinir uyarıları ile sinaps yaparlar. Bu refleks döngüsünün uyarılması, gözyaşı sıvısı ve proteinlerin gerektiğinde oküler yüzeye salınmasına yol açar (19).

### 2.2.1. Gözyaşı Filmi

Gözyaşı tabakası oküler yüzeyi örtmektedir. Genellikle, gözyaşı filminin aşağıda sıralanan 3 tabakadan meydana geldiği kabul edilmektedir:

**1) Yüzeysel, ince lipid tabaka (0,11  $\mu\text{m}$ ):** Meibomian bezleri tarafından üretilir, temel görevi gözyaşının buharlaşma yoluyla kaybını önlemek ve gözyaşının oküler yüzeye düzenli bir şekilde dağılmasına yardımcı olmaktır (20, 21).

**2) Orta, aköz tabaka (7  $\mu\text{m}$ ):** Aksesuar Krause ve Wolfring lakrimal bezlere (bazal gözyaşı) ek olarak ana lakrimal bezler tarafından üretilir (refleks gözyaşı) (22, 23).

**3) En alttaki hidrofilik müsin tabaka (0,02-0,05  $\mu\text{m}$ ):** Hem konjonktiva goblet hücreleri, hem de oküler yüzey epiteli tarafından üretilir ve epitelin mikropilika glikokaliksiyle yaptığı gevşek bağlar vasıtasıyla, oküler yüzey ile ilişki halindedir (24, 25).

**Lipid tabaka:** Meibomian bezlerin ürettiği lipid tabaka, altında bulunan aköz tabakanın buharlaşma yoluyla kaybını önler ve sürfaktan gibi etki göstererek, düzgün bir optik yüzey sağlar. Aynı zamanda, yabancı partiküllere karşı bariyer vazifesi görür ve antimikrobiyal özellikler gösterir. Bezler holokrin özelliktedir, sekresyon proteinler, polar lipidler ve polar olmayan lipidleri içermektedir. Tüm bunlar birbirlerine iyonik bağlar, hidrojen bağları ve Van der Waals kuvvetleri ile tutunmuştur. Sekresyon nöronal (parasempatik, sempatik ve duyuusal kaynaklar), hormonal (androjen ve östrojen reseptörleri) ve vasküler düzenlenmeye bağlıdır. Buharlaşma yolu ile kayıp, çoğunlukla meibomian bez disfonksiyonundan (MBD) kaynaklanmaktadır (20, 21).

**Aköz tabaka:** Aköz komponent, lakrimal bezler tarafından üretilmektedir. Bu komponent yaklaşık olarak 60 farklı protein, elektrolitler ve su içerir. Lizozim, göz yaşında en fazla bulunan (total proteinlerin %20-40'ı), aynı zamanda en alkali proteindir. Lizozim, bakteriyel hücre duvarını parçalayabilen glikolitik bir enzimdir. Laktoferrin, antibakteriyel ve antioksidan fonksiyona sahiptir. Epidermal büyüme faktörü (EGF), normal oküler yüzeyin devamlılığında ve kornea yara iyileşmesinin desteklenmesinde rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak gözyaşında albümin,

transferrin, immünglobülin A (IgA), immünglobülin M (IgM) ve immünglobülin G (IgG) bulunmaktadır Aköz gözyaşı eksikliği, kuru gözün en sık nedenidir ve yetersiz gözyaşı üretiminden kaynaklanmaktadır (22, 23).

**Müsin tabaka:** Kornea epitel glikokaliksi, MUC1, MUC4 ve MUC16 transmembran müsinlerini içerir. Bu membran müsinleri, goblet hücrelerinin ürettiği salgılanmış, çözünebilir jel formundaki müsinler (MUC5AC) ve diğer MUC2 benzeri müsinler ile etkileşir. Lakrimal bezler gözyaşı filmi içine, ek olarak MUC7'yi sekrete ederler (24, 25).

Çözünebilir müsinler, göz kırpma ve negatif yüklenmiş transmembran proteinlerinden elektrostatik geri itilme ile gözyaşı film içinde serbestçe hareket ederler. Yabancı madde ve patojenleri yakalayarak temizleme proteinleri olarak fonksiyon gösterir, hidrofilik yapısı nedeniyle sıvı tutar ve lakrimal bezlerin ürettiği savunma moleküllerini barındırırlar. Transmembran müsinler patojen yapışmasını ve girişini engeller. Kaygan, düzgün bir yüzey sağlayarak göz kırpma ve diğer göz hareketleri sırasında göz kapağı epitelinin korneal epitel üzerinde minimum sürtünme ile hareket edebilmesine olanak verirler. Son zamanlarda, müsinlerin hidrofilik yapısından dolayı gözyaşının aköz tabakası ile karışmış olduğu, çözünür halde bulunduğu ve bu tabaka içinde serbestçe hareket ettiği ileri sürülmektedir (26, 27).

Gözyaşı spesifik prealbumin olarak da bilinen lipokalinler, lakrimal bezler tarafından salgılanan, mukus tabakasında yer alan uyarılabilir lipid bağlayan proteinlerdir. Normal gözyaşı yüzey gerilimini azaltarak gözyaşı filmine stabilite sağlarlar. Lipokalin eksikliği, kuru göz hastalarında görülen, karakteristik ipliksi mukus birikimlerini meydana getiren gözyaşı film presipitatlarına yol açar (28).

Stevens-Johnson sendromunda ve kimyasal yanıklarda goblet hücrelerinin veya epitelyal glikokaliksin hasarından kaynaklanan müsin eksikliği, yeterli aköz gözyaşı üretimi olsa bile, kornea yüzeyinin yetersiz nemlendirilmesine ve epitelyal hasara yol açar (16,29).

### 2.3. Patogenez

Hastalardaki insan lökosit antijeni B8 (HLA-B8) haplotipin yüksek prevalansı, SS ilişkili keratokonjonktivitis sikka (KKS) da, genetik yatkınlığı açıkça

ortaya koymaktadır. HLA-B8 haplotip varlığı, antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör, fodrin, muskarinik M3 reseptör ve SS-spesifik antikorlar (ör. Anti-RO [SS-A], anti-LA [SS-B]) gibi otoantikorların üretimi kronik inflamatuvar bir duruma yol açar. İnflamatuvar sitokin salınımı tükürük ve lakrimal bezlerin başlıca CD4+ T hücreleri ve B hücreleri olmak üzere fokal lenfositik infiltrasyonu sonucu glandüler dejenerasyona neden olur. Ayrıca konjonktiva ve lakrimal bezlerde apoptozisin indüklenmesine yol açar. Bu durum, azalmış gözyaşı üretimi, sinir stimülasyonuna cevabın kaybı ve refleks gözyaşı azalması ile birlikte lakrimal bez disfonksiyonuyla sonuçlanır. Ayrıca non-SS ilişkili KKS'de, konjonktivada aktif T lenfositik infiltrasyonu bildirilmiştir (30, 31).

Gözyaşı sekresyonu azaldıkça ve duyuşal stimülasyona yanıt olarak refleks gözyaşı yeteneği kaybolduğundan KKS'nin şiddeti artar. Gözyaşı tabakası osmolaritesinin artması oküler yüzey epitel fonksiyonunu ve farklılaşmasını olumsuz yönde etkiler (32).

Hem androjen hem de östrojen reseptörleri lakrimal ve meibomian bezlerde yerleşmiştir. SS sıklıkla postmenapozal kadınlarda görülür. Menapozda, fonksiyonel ve sekretuvar açıdan lakrimal bezleri etkileyen, seks hormonlarının (östrojen, androjen) dolaşımdaki seviyesinde azalma görülür. Kırk yıl önce, KKS ve menapoz arasındaki bağlantıyı açıklamaya yönelik ilk çalışmalar östrojen ve/veya progesteron eksikliği üzerinde yoğunlaşmıştı. Bununla birlikte, son zamanlarda araştırmalar özellikle testosteron ve metabolize androjenler üzerinde yoğunlaşmıştır. (33,34).

Meibomian bez disfonksiyonunda androjenlerdeki eksikliğin lipid tabaka, özellikle trigliseritler, kolesterol, monoansature esansiyel yağ asitleri (ör. oleik asit) ve polar lipidlerin (ör. fosfotidiletanolamin, sfingomiyelin) kaybı ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Polar lipidlerin kaybı buharlaşma yoluyla gözyaşı kaybını hızlandırır ve ansature yağ asitlerindeki azalma meibumun erime noktasını yükseltir. Duktusları obstrükte eden daha visköz ve kalın sekresyonlara yol açar, sekresyonların göllenmesine neden olur. Prostat hastalığı nedeniyle antiandrojenik tedavi altındaki hastalarda da meibum viskozitesi arttığı, gözyaşı parçalanma zamanının kısaldığı gösterilmiştir (35).

Kuru gözde, terminal olarak farklılaşmış lakrimal bez asiner epitelyal hücrelerinin apoptozise uğradığı gösterilmiştir. Apoptozis oküler yüzeyin lenfositleri ve epitelyal hücrelerinde de saptanmıştır. Bu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, artmış adezyon molekülü ekspresyonu, pro-apoptotik faktörler ile oküler yüzey epitelinin aktivasyonu ve gözyaşı sıvısında artmış matriks metalloproteinaz enzim aktivitesinden ibarettir. KKS'li hastalarda, konjonktiva epitelindeki inflamatuvar sitokin düzeyleri ile, oküler iritasyon semptomlarının şiddeti, korneal floresein boyanması ve konjonktival skuamöz metaplazi şiddeti arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (31, 36).

KKS'li hastalarda, interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve TNF-alfa gibi hücre sel destrüksiyona neden olabilen çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artmıştır. KKS'li hastaların gözyaşlarında bulunan IL-1 ve TNF-alfa, nöral membranlardaki opioid reseptörlere bağlanarak antiinflamatuvar nörotransmitter serbestleşmesini inhibe eden opioidlerin salınımına neden olur. IL-1 ayrıca delta opioid reseptöre bağlanarak cAMP üretimini ve nöronal fonksiyonu inhibe eder. Nöronal fonksiyondaki bu kayıp lakrimal bezin duyu sal izolasyonuna ve sonuçta atrofiye yol açar (37, 38).

Lokal lenfositleri aktive eden, substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) gibi proinflamatuvar nörotransmitterler salınır. Substans P, lenfositlerin hedefe yönelmesine ve inflamasyon bölgesine kemotaksisine katkıda bulunan ICAM-1 ve ICAM-2 adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar (39).

Bu sitokinler, nöronal fonksiyonu inhibe etmelerine ilave olarak, androjenleri östrojenlere dönüştürebilir ki bu da yukarıda tartışıldığı gibi meibomian bez disfonksiyonu ile sonuçlanır. Bu sitokin kaskadına bağlı olarak, konjonktival ve lakrimal asiner hücrelerde de apoptoziste artış gözlenir (39, 40).

## **2.4. Etyoloji**

Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (DEWS), yakın zamanda, kuru gözün, etyoloji, mekanizma ve hastalık evrelemesine dayanan 3 bölümlü bir klasifikasyon geliştirmiştir. DEWS alt komitelerince, 1995 yılında Ulusal Göz Enstitüsü (NEI)/Kuru Göz Çalışma Grubu Endüstri Raporu'nda bir etyopatogenik sınıflama

olarak güncellenen bu klasifikasyon sistemi, kuru göz sendromunu aköz eksikliği ve buharlaşma yolu ile kayıp olmak üzere 2 ana kategoriye ayırmıştır. Ayrıca şiddet derecesine göre de sınıflama yapılmıştır (1).

#### **2.4.1. Gözyaşı Yetersizliği**

##### **1) SJÖGREN:**

###### **a) Primer Sjögren**

###### **b) Sekonder Sjögren**

- Romatoid Artrit
- SLE
- Skleroderma
- PAN
- Primer Bilier Siroz
- İnterstisyel Nefrit
- Wegener Granülomatozis
- Polimiyozit,
- Dermatomiyozit
- Hashimoto Tiroditi

##### **2) NONSJÖGREN:**

###### **a) Lakrimal Yetersizlik**

- Primer (İdyopatik, Rilay- Day Sendromu)
- Sekonder
- Lakrimal Bez İnfiltrasyonu;
  - ✓ Lenfoma
  - ✓ Sarkoidoz
  - ✓ Amilozidoz



- ✓ Hemakromatoz
- ✓ AIDS
- ✓ Greft Versus Host Hastalığı

- Lakrimal Bez Ablasyonu
- Lakrimal Bezin Denervasyonu

#### **b) Lakrimal Tıkanıklık**

- Trahom
- Oküler Skatrisyel Pemfigoid
- Steven Johnson Sendromu
- Eritama Multiforme
- Kimyasal ve Termal Yanıkları

#### **c) Reflex Hiposekresyon**

- Nörotrofik Keratit
- Diabet
- 7. Kraniyel Sinir Paralizisi
- İnfektif
- Yaşlanma
- Topikal Anestezi

### **2.4.2. Aşırı Buharlaştırma**

#### **1) Meibomian Bez Hastalığı**

- Konjenital Edinilmiş Meibomian Bez Disfonksiyonu
- Distikiazis Lenfödem Sendromu
- Sekonder;
  - ✓ Tıkayıcı Meibomian Bez Hastalıkları
  - ✓ Ön ve Arka Blefarit

- ✓ Akne Rosacea
- ✓ Seboreik Dermatit

## **2) Kapak ilişkili**

- Göz Kırpma Bozukluğu
- Parkinson
- Hipertiroidi
- Kontakt lens
- Lepra
- HSV Keratiti
- Kapak Bozuklukları
  - ✓ Ektropion
  - ✓ Göz Kapağı Kolobomu
  - ✓ Lagoftalmi
  - ✓ Proptozis
  - ✓ Kapak Yüzey Uyumsuzlukları

## **3) Kontakt Lens**

## **4) Oküler Yüzey Hastalığı ( Kseroftalmi )**

## **5) Ekspojur**

### **2.4.3. Şiddet Derecesine Göre**

Kuru göz şiddet derecesine göre sınıflama tablo 1’de gösterilmiştir (1).

**Tablo 1.** Kuru göz şiddet derecesine göre sınıflaması

Kuru Göz Şiddet Seviyesi	1	2	3	4
Rahatsızlık, derecesi, sıklık	Hafif ve/veya çevresel faktörler altında epizodik oluşan	Orta epizodik veya kronik, stres veya stres olmadan	Ciddi sıklıkta veya stres olmadan sürekli	Şiddetli ve/veya engelleyici ve sürekli
Vizüel semptomlar	Yok veya hafif epizodik yorgunluk	Sıkıntı verici ve/veya epizodik olarak aktivite kısıtlayıcı	Sıkıntı verici, kronik ve/veya sürekli aktivite kısıtlayıcı	Sürekli ve/veya muhtemelen engelleyici
Konjonktival hiperemi	Yok- hafif	Yok-hafif	+/-	+ /++
Konjonktival boyanma (şiddetli/lokalize)	Yok-hafif	Değişken	Belirgin santral	Şiddetli punktat erozyonlar
Kornea/gözyaşı bulguları	Yok- hafif	Hafif debris, azalmış menisküs	Filamenter keratit, mukus birikintisi, artmış gözyaşı debris	Filamenter keratit, mukus birikintisi, artmış gözyaşı debris, ülserasyon
Gözkapağı/meibomian bezler	Meibomian disfonksiyon u bulunabilir	Meibomian disfonksiyon u bulunabilir	Sık	Trikiyazis, keratinizasyon, semblefaron
GKZ (saniye)	Değişken	≤10	≤5	Hemen
Schirmer testi (mm/5 dk)	Değişken	≤10	≤5	≤2

## 2.5. Klinik

### 2.5.1. Prevelans

Kuru göz, popülasyonun önemli bir yüzdesini (yaklaşık %10-30) etkileyen, özellikle 40 yaş üzerindeki kişilerde çok yaygın bir hastalıktır (41).

### 2.5.2. Irk

Kuru gözün sıklık ve klinik tanısı Latin Amerikalılarda ve Asyalılarda, Kafkas popülasyona göre daha yüksek orandadır (42).

### 2.5.3. Cinsiyet

Kuru göz kadınlarda daha sık görülmektedir. Sjögren sendromu ile ilişkili keratokonjonktivitis sikka (KKS) popülasyonun %1-2'sini etkilemekte ve etkilenenlerin %90'nını kadınlar oluşturmaktadır (43).

### 2.5.4. Semptomlar

Kuruluk hissinden kaynaklanan oküler iritasyon, yanma, kaşınma, ağrı, gözde yabancı cisim hissi, fotofobi ve bulanık görme kuru göz hastalarında siktir. Bu semptomlar, kuru ortamlarda, uzun süre kitap okumak veya bilgisayar kullanımı ile sıklıkla artış gösterir (44).

KKS'de semptomlar, gözlerin uzun süredir kullanımı ve çevre şartlarına bağlı olarak gün sonuna doğru kötüleşme eğilimi gösterir. Meibomian bez disfonksiyonlu hastalar gözkapakları ve konjonktivanın kızarıklığından şikayetçi olabilirler ancak bu hastalarda semptomlar sabah uyandııkları zaman daha kötüdür (45).

Paradoksal olarak kuru göz sendromlu bazı hastalar gözyaşının çok fazla olmasından şikayet ederler. Kuru göz sendromu göstergeleri ortaya çıktığında, bu durum genellikle kuruluğa bağlı ciddi korneal yüzey hastalığından kaynaklanan aşırı, refleks göz yaşarması ile açıklanır. Antihistaminikler, beta blokörler ve oral kontraseptifler gibi bazı sistemik ilaçlar da, gözyaşı üretiminde azalmaya neden olurlar. Geçmiş tıbbi hikaye birlikte bulunan bağ doku hastalığı, romatoid artrit veya tiroid anormalileri için dikkate değerdir. Sistemlerin eksiksiz bir incelemesi sağlanmalı, özellikle ağız kuruluğu ile ilgili semptomlar sorgulanmalıdır. (27,46)

### 2.5.5. Bulgular

Bulbar konjonktivada vasküler dilatasyon

Azalmış gözyaşı menisküs yüksekliği

Düzensiz korneal yüzey

Azalmış gözyaşı parçalanma zamanı

Punktat epitelyal keratopati

Korneal filamentler

Gözyaşı filmde artmış debris

Konjonktival katlanma

Mukoid akıntı

Ciddi vakalarda, korneal epitelyal defekt, steril korneal infiltrat veya ülser bulunabilir. Sekonder infeksiyöz keratit gelişebilir. Steril ve infeksiyöz korneal perforasyonların her ikisi de meydana gelebilir (47).

### 2.5.6. Semptomları Değerlendiren Anketler

Kuru gözde semptomları değerlendiren anketler mevcuttur. En sık kullanılan anketler;

Ocular surface disease index (OSDI),

Womens' Health Study (WHS),

Dry Eye Questionnaire (DEQ),

International Sjögren's Classification,

Ocular Comfort Index (OCI)'dir (48).

OSDI anketi hastalığın derecelendirilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde faydalıdır. OSDI anketinde 3 bölümden oluşan 12 soru bulunmaktadır. Birinci bölümde 5 soru hastalıkla ilgili şikayetleri, ikinci bölümde 4 soru bu şikayetlerin günlük aktiviteleri engelleyip engellemediği, üçüncü bölümde 3 soru bu şikayetleri

tetikleyen faktörleri sorgulamaktadır. Toplam puan x 25 / geçerli soru sayısı işlemi ile 0-100 arası değişen OSDI skoru elde edilir (49,50).

**Tablo 2.** OSDI Anketi (50)

Geçen hafta boyunca aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?

	Her zaman	Çoğunlukla	Zamanın yarısında	Bazen	Hiçbir zaman
1- Gözlerde ışığa hassasiyet					
2- Gözlerde batma hissi					
3- Gözlerde ağrı ya da sızlama					
4- Bulanık görme					
5- Az görme					
	(4)	(3)	(2)	(1)	(0)

1–5 nolu sorulara verilen cevapların toplamı: (A)

Geçen hafta boyunca gözünüzdeki problemler aşağıdaki aktivitenizi engelledi mi?

	Her zaman	Çoğunlukla	Zamanın yarısında	Bazen	Hiçbir zaman	
6- Okuma						N/A
7- Gece araba kullanma						N/A
8-Bilgisayarda çalışma						N/A
9- Televizyon izleme						N/A
	(4)	(3)	(2)	(1)	(0)	

N/A: Herhangi bir gözlem olmadığında işaretlenmelidir.

6–9 nolu sorulara verilen cevapların toplamı: (B)

Geçen hafta boyunca aşağıdaki durumlarda gözünüzde rahatsızlık hissettiniz mi?

	Her zaman	Çoğunlukla	Zamanın yarısında	Bazen	Hiçbir zaman	
10- Rüzgârda						N/A
11- Düşük nemli (çok kuru) yerlerde						N/A
12- Klimalı yerlerde						N/A
	(4)	(3)	(2)	(1)	(0)	

N/A: Herhangi bir gözlem olmadığında işaretlenmelidir.

10–12 nolu sorulara verilen cevapların toplamı: (C)

$$A+B+C = D$$

$$\text{Cevaplanan soru sayısı} = E$$

(N/A olarak cevaplanan sorular eklenmeyecek)

$$\text{OSDI} = (D \times 25) / E$$

### **2.5.7. Tamsal Testler**

Kuru göz hikayeden, tanıya yönelik objektifliğe katkıda bulunmak için uygulanan bir veya daha fazla testten elde edilen bilgilerin kombine edildiği bir klinik tanıdır. Hiçbir test, kuru gözde kesin bir tanıya imkan verecek yeterli spesifikliğe sahip değildir (19).

#### **2.5.7.1. İmpresyon Sitolojisi**

Çeşitli patolojilere bağlı olarak gelişen konjonktiva epitelindeki hücresel düzeydeki değişikliklerin tanısı ve takibinde kullanılan noninvazif, kolayca tekrarlanabilen güvenli bir yöntemdir. Konjonktivanın sitolojik bakışı, konjonktivanın yüzeysel tabakalarının sitolojik düzeyde incelenmesi amacıyla sellüloz asetat filtre kağıdını konjonktiva yüzeyine yapıştırarak, epitel örneklerinin alınması esasına dayanmaktadır. Nelson (0-1-2-3) ve Tseng (0-1-2-3-4) evrelemeleri mevcuttur. Bu yöntemin konjonktiva epitel morfolojisi, nükleostoplazmik oran, epitel keratinizasyonu ve özellikle goblet hücre yoğunluğu hakkında bilgi vermesi nedeniyle kuru göze neden olan hastalıkların değerlendirilmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır.(51)

**Tablo 3.** İmpresyon sitolojisi Nelson Evreleme sistemi (51)

Evre 0: Epitel hücreleri küçük ve yuvarlaktır. Sitoplazma eozinofilik boyanır, nükleus büyük ve bazofiliktir. Nükleositoplazmik oran: 1/2'dir. Goblet hücreleri sayıca fazla, yoğun, dolgun ve oval karakterde olup PAS pozitif sitoplazmalıdır.
Evre 1: Epitel hücreleri biraz daha büyük ve poligonaldır. Sitoplazma eozinofilik boyanır. Nükleus büyümeye başlamıştır. Nükleositoplazmik oran: 1/3'tür. Goblet hücreleri sayıca azalmış olmasına rağmen büyüklükleri aynı, dolgun ve oval, PAS pozitif sitoplazmalıdır.
Evre 2: Epitel hücreleri daha büyük ve poligonaldır. Değişik boyanma paterni gösteren sitoplazma ve nadiren multinükleus vardır. Nükleositoplazmik oran: 1/4 - 1/5 dir. Goblet hücreleri sayıca belirgin biçimde azalmış, küçülmüş ve kaybolmaya başlamıştır. Hücresel sınırları belirsizleşmiştir. Daha hafif olarak PAS pozitif boyanma vardır.
Evre 3: Epitel hücreleri çok büyük ve poligonaldır. Renkleri açıktır ve katlanmalar gösterir. Sitoplazma bazofilik boyanır. Nükleus küçük, piknotik ve çoğu hücrede mevcut değildir. Nükleositoplazmik oran:1/6'dan büyüktür. Goblet hücreleri çok az ya da tamamen kaybolmuştur.

### 2.5.7.2. Schirmer Testi

Aköz gözyaşı üretimini test etmek için Schirmer testi kullanılır. Bu test alt konjonktival kese içine filtre kağıdından ince bir şeritin yerleştirilmesi yoluyla gerçekleştirilir. Ardından gözler 5 dakika kapatılır ve kağıt şeridin ıslanma miktarı ölçülür. Schirmer kağıdının yerleştirilmesinden önce tüm sıvının inferior fornixten kapiller çekim kuvveti ile (herhangi bir silerek kurutma etkisi olmaksızın), emdirilebilmesi için yumuşak kağıt mendil köşelerinin kullanılması önerilir (52).

Schirmer I testi, anestezili veya anestezişiz yapılabilir, bazal ve refleks gözyaşının her ikisini de ölçer. Anestezişiz yapılan Schirmer 1 testinde refleks sekresyon değerlendirilir, 10 mm ve altında olması patolojik kabul edilir. Anestezili yapılan Schirmer 1 testinde bazal sekresyon ölçülür, 5 mm ve altında olması patolojik olarak değerlendirilir test rölatif olarak spesifiktir ancak sensitivitesi düşüktür (53, 54).

Schirmer II testi refleks gözyaşını ölçer. Bazal sekresyon testine pamuk uçlu bir aplikatörle nazal mukozanın irritasyonu eklenerek, benzer şekilde gerçekleştirilir.



5 dakika sonra 15 mm'den daha az ıslanma refleks sekresyon patolojisi ile uyumludur (55).

### **2.5.7.3. Gözyaşı Parçalanma Zamanı (GKZ)**

Fluresein damlatılması ile kornea üzerinde ilk kuru noktanın belirmesi arasında geçen sürenin hesaplanmasıyla belirlenir. Herhangi bir anestetik göz damlası damlatılmadan önce GKZ hesaplanır. Bir floresein stribi salin ile ıslatılır ve inferior fornikse uygulanır. Birkaç göz kırpma hareketinden sonra, gözyaşı filmi tüm kornea yüzeyine homojen olarak dağılır. Kornea yüzeyinde ilk kuru noktanın ortaya çıkışını gözlemek için yarıklı lambanın mavi filtreli ışığı kullanılır. 10 saniyeden daha kısa, azalmış GKZ anormal olarak kabul edilir ve gözyaşı instabilitesinin göstergesidir (56).

### **2.5.7.4. Rose Bengal ve Floresein Boyanma**

Epitelyopati değerlendirilmesi için kullanılırlar. Rose bengal sadece ölü ve canlılığını yitirmekte olan hücreleri değil, aynı zamanda albumin, müsin gibi preoküler gözyaşı filmi bileşenleriyle kaplı olmayan sağlıklı hücreleri de boyar. Floresein epitelyal erozyon bölgelerinde toplanır ve korunmasız bazal membranı boyar. Genellikle konjonktivadan daha fazla korneayı boyar. Erken veya hafif KKS vakaları, rose bengal boyanma ile floresein boyanma ile olduğundan daha kolay ortaya çıkarılır ve konjonktiva sıklıkla korneaya göre daha yoğun bir şekilde boyanır. KKS' da nasal ve inferior parasantral korneanın interpalpebral boyanması gözlenir. Rose bengal ile inferior konjonktivanın lineer paterni ve inferior korneal boyanma meibomian bez disfonksiyonu için karakteristiktir. Van Bijsterveld rose bengal için, nazal konjonktiva, temporal konjonktiva ve kornea olmak üzere 3 bölgede boyanmanın yoğunluğunu 0-3 arasında değişen bir skalaya dayanarak değerlendiren, bir skorlama sistemi geliştirmiştir. Bu sistem ile mümkün olan maksimum skor 9 dur. Sisteme göre, 3, 5 veya üzerindeki bir skor KKS için pozitif kabul edilmektedir. Floresein boyama Oxford şemsine göre değerlendirilir (57, 58).

#### **2.5.7.5. Lisamin Yeşil Boyanma**

Fluoresein ve rose bengal boyanmalarının avantajlarını bir araya getirir; müsin tabaka ile korunmayan sağlıklı epitel hücreleri boyar (rose bengale benzer şekilde), aynı zamanda dejenere olmuş veya ölmüş hücreleri de boyar (floreseine benzer şekilde). Rose bengal ile ilişkili ağrı, rahatsızlık hissi ve korneal toksisiteye neden olmaz ancak sensitivitesi biraz daha azdır, bu nedenle yarıklı lamba testinde değerlendirme yapmak daha zordur. Derecelendirmede floresein boyanmada olduğu gibi Oxford şeması kullanılır (59).

PANEL	DERECE	TANIM
A	0	-
B	I	AZ
C	II	HAFİF
D	III	ORTA
E	IV	ŞİDDETLİ

Şekil 2. Korneal ve Konjonktival Boyanma, Oxford Şeması (59)

#### **2.5.7.6. Gözyaşı Klirens Oranı ( TCR)**

Floresin damlatıldıktan sonra gözyaşındaki konsantrasyonunun, dakika başına azalma yüzdesi olarak tanımlanmaktadır. Semptomatik kuru gözlü hastalarda gözyaşı klirens oranı azalmaktadır (62).

#### **2.5.7.7. Gözyaşı Fonksiyon İndeksi (TFI)**

Gözyaşı üretim ve drenaj dinamiklerini değerlendirir. Schirmer değerinin gözyaşı klirens oranına bölünmesi ile elde edilir. Sjogren, sjogren dışı ve normal bireylerin ayırt edilmesinde duyarlılığı yüksektir. (37, 30).

#### **2.5.7.8. Meibografi/Meiboskopi**

Meibomian bez morfoloji ve dansitesi, meibografi/meiboskopi kullanılarak analiz edilebilir. Meiboskopi, meibomian bezlerin gözkapaklarının transluminasyonu ile görüntülenmesidir (37, 30).

#### **2.5.7.9. Meibometri**

Meibomian bez disfonksiyonu meibometri ile teşhis edilebilir. Alt santral göz kapağı üzerindeki lipid bir plastik bant üzerine silinir ve alınan miktar optik dansitometri ile okunur. Meibomian lipid kararlı durum seviyesinin indirekt bir ölçümünü sağlar (37, 30).

#### **2.5.7.10. Meniskometri**

Meniskometri aköz gözyaşı eksikliği tanısına yardımcı olmak için kullanılır. Siyah ve beyaz şeritler içeren bir hedefi bulunan dönebilir bir projeksiyon sistemi alt santral gözyaşı film menisküsü üzerine yansıtılır. İmgeler kaydedilir ve kurvatür yarıçapını hesaplamak için bir bilgisayara transfer edilir (61,62).

#### **2.5.7.11. Gözyaşı Ferning Testi (TFT)**

Gözyaşı kalitesi (elektrolit konsantrasyonu) KKS ve hiperosmolarite tanısına yardımcı olmak için kullanılabilir. Alt menisküsten bir damla gözyaşı alınır ve bir mikroskop slaytı üzerine yerleştirilerek buharlaşma ile kurumaya bırakılır. Dallanma

kristalizasyon paternlerinin farklı formları saptanabilir ve sınıflandırılabilir. Bu test fering paternlerine dayanarak sağlıklı gözlerin kuru gözlerden ayırt edilebilmesine olanak verir (60).

#### **2.5.7.12. Santral Kornea Kalınlığı (SKK)**

Kuru gözü bulunan hastalarda santral korneal kalınlık azalmıştır. Bu durumun hastalardaki gözyaşı film hipertonsitesinin sonucu olduğu düşünülmektedir. Korneal kalınlık suni gözyaşları ile tedavi sonrası kalınlaşmakta ve SKK kuru göz için yeni bir diagnostik kriter olarak öne sürülmektedir. Suni gözyaşlarının kullanımı sonrası, görme keskinliği, korneal topografi ve keratometri değerlendirmelerinde düzelme gösterilmiştir (63).

#### **2.5.7.13. Diğer Testler**

Her bir gözyaşı komponentinin miktarını belirlemek için ek testler uygulanabilir.

Lipidler için, ya meibomian bezlerden boşalmayı arttırmak için gözkapağı kenarı sıkılarak ya da ayrı ayrı bez orifislerinden meibumu emerek çekmek için steril küretler kullanarak meibum toplanıp test edilebilir. Alınan örnekler yüksek basınç sıvı kromatografisi (HPLC) veya kütle spektroskopili gaz kromatografisi (GC-MS) ile analiz edilebilir (64).

Aköz/protein komponent için, gözyaşı film osmolaritesi, gözyaşı lizozim, gözyaşı laktoferrin, EGF, aquaporin 5, lipokalin ve IgA konsantrasyonları ELİSA ile ölçülerek test edilebilir. Kuru göz hastalarında gözyaşı film osmolaritesinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu, kuru gözü belirlemek için oldukça sensitif bir testtir ancak meibomit, herpes simpleks keratiti ve bakteriyel konjonktivitte spesifitesi azalır (65).

Müsinler, impresyon sitoloji veya fırça sitoloji teknikleri kullanılarak analiz edilebilir. Bu şekilde elde edilen epitel ve goblet hücreler daha sonra müsin mRNA için test edilebilir. Ayrıca immünfloresan, flow sitometri ve ELİSA teknikleri kullanılabilir (64).

## **2.6. Tedavi**

Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (DEWS) kuru göz tedavi yaklaşımını gözden geçirerek modifiye etmiştir (1).

### **2.6.1. Tedavi Düzenlenmesi**

#### **Seviye 1**

Eğitim ve çevresel/diyetsel modifikasyonlar

Rahatsızlık veren durumların eliminasyonu

Suni gözyaşı damla ve jeller

Göz kapağı terapisi

#### **Seviye 2**

Prezervan içermeyen suni gözyaşları

Anti-inflamatuvar ajanlar

Topikal kortikosteroidler

Topikal siklosporin A

Topikal/sistemik omega-3 yağ asitleri

Tetrasiklinler

Punktum tamponları (inflamasyon kontrolünden sonra)

Salgı yapımını uyarıcılar

Nem gözlükleri

#### **Seviye 3**

Otolog serum, umbilikal kord serumu

Kontakt lensler

Kalıcı punktum oklüzyonu

#### **Seviye 4**

Sistemik anti-inflamatuvar ajanlar

Gözkapağı cerrahisi

Tarsorafı

Müköz membran greftleri

Tükürük bez duktus transpozisyonu

Amniyon membran transplantasyonu

## **2.6.2. Medikal tedavi**

### **1: Suni göz yaşı**

Suni gözyaşı preparatları, göz irritasyonu, görme bulanıklığı, gözyaşı parçalanma zamanı ve oküler yüzey boyanmasında geçici düzelme sağlarlar. Sıvı, jel, pomad ve insert formunda bulunurlar. Sıvı ve jel olanlar yapısal olarak Na-hyaluronat selülöz esterler, polivinil alkol ve povidon gibi polimerler içerirler. Bu polimerler viskozitelerini, gerilme özelliklerini, retansiyon zamanını ve oküler yüzeye yapışmalarını belirler. Jel formundakiler, suni gözyaşı solüsyonlarına göre daha uzun retansiyon zamanına sahiptirler. Koruyucu madde içeren ve içermeyen formları bulunur. Koruyucu içerenlerin epitele toksik olduğu gösterilmiştir. Pomadlar petrolium deriveleri, lanolin ve lesitin içerirler. Viskositeleri yüksek olduğu için uzun etkilidirler. Gece yatmadan önce kullanılırlar. İnsertler fornikse yerleştirilerek kullanılır, gözyaşı içinde yavaşça eriyerek uzun süreli etki sağlar (45).

### **2: Topikal steroidler**

İnflamasyon kuru göz patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Prezervan içermeyen topikal kortikosteroidler inflamasyonu azaltarak kuru göz tedavisinde faydalı olmaktadır. Fakat uzun süreli kullanımda glokom, katarakt, epitel defekti gibi ciddi yan etkiler oluşabileceği için hastalığın akut evresinde kullanılması önerilmektedir (68).

### **3: Tetrasiklinler**

Tetrasiklinler antibakteriyel, antiinflamatuvar etkileri nedeniyle blefaritin eşlik ettiği kuru göz olgularında oral yoldan kullanılmaktadır. Tetrasiklinler ile kornea

epiteli de dahil olmak üzere çeşitli dokularda kollajenaz, fosfolipaz A2 ile matriks metalloproteinaz aktivitesini ve IL-1 ile TNF- $\alpha$  üretimini azaltırlar. Tetrasiklinlerin antianjiogenik etkileri yeni damar oluşumunun eşlik ettiği inflamasyonlarda da önemlidir (69,70).

#### **4: Hormon tedavisi**

Gözyaşı bezi ve oküler yüzeyde androjen reseptölerinin varlığı gösterilmiştir. Antiinflamatuvar özelliği nedeniyle sistemik androjen tedavisinin kuru göz hastalarında faydalı olabileceği düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde androjen kullanımıyla oküler yüzeyde inflamasyonun baskılandığı ve gözyaşı salınımının arttığı gözlenmiştir (71,72).

#### **5: Topikal Vitamin A**

Oküler dokularda bulunan retinol gözyaşı bezinde üretilir ve epitel için koruyucudur. Eksikliğinde kserozis oluşur. Şiddetli kuru göz vakalarında topikal yoldan kullanılan A vitamininin skuamoz metaplazi ve oküler yüzey keratinizasyonunu azalttığı gözlenmiştir (67,73).

#### **6: Sekresyonu artırıcı ajanlar**

Sekresyon artırıcı ilaçlar cAMP ve cGMP salınımını artırarak etki gösterirler. Bu amaçla pilokarpin, bromheksin, P2Y2, cevemelin, diquafasol, elodiosin gibi ajanların gözyaşı sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (74).

#### **7: Esansiyel yağ asitleri**

Temel esansiyel yağ asitleri Omega 6 ve Omega 3 yağ asitleridir. Omega 6 yağ asitleri araşidonik asit metabolizmasında PGE ve Lökotrien B4 gibi proinflamatuvar sitokinlerin öncülleridir. Omega 3 yağ asitleri bu proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır. Omega 3 oranı yüksek esansiyel yağ asitinden zengin beslenmenin kuru göz hastalarında faydalı olduğu gösterilmiştir (73).

#### **8: Botulinum toksini**

Orbikülaris oküli kasına botulinum toksini enjekte edilmesi göz yaşı drenajını azaltarak göz yaşının daha uzun süre gözde kalmasını sağlamaktadır (75).



### **9: Kontakt lensler**

Bu amaçla gaz geçirgen sert kontakt lens, skleral lens ve düşük su içerikli yumuşak kontakt lensler kullanılır. Kornea epitelinin korunması, buharlaşmanın azaltılması ve refleks gözyaşı sekresyonunu artırarak etki gösterirler (73,76).

### **10: Siklosporin**

Siklosporin A yıllardır solid organ tümörlerinde immunomodülatör ilaç olarak sistemik yolla kullanılmaktadır ve yakın zamanda diğer başka sistemik inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır (77).

Oral veya intravenöz yol ile verilen 5-15 mg/kg siklosporin, 200-400 ng/mL arasında çukur konsantrasyon oluşturur. Sistemik yolun yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon, gingiva hiperplazisi ve hirsutizmdir. Nefrotoksisite en kaygı verici yan etkidir ve renal fonksiyonun izlenmesi uygundur. Fırsatçı infeksiyon riski de bildirilmiştir (78).

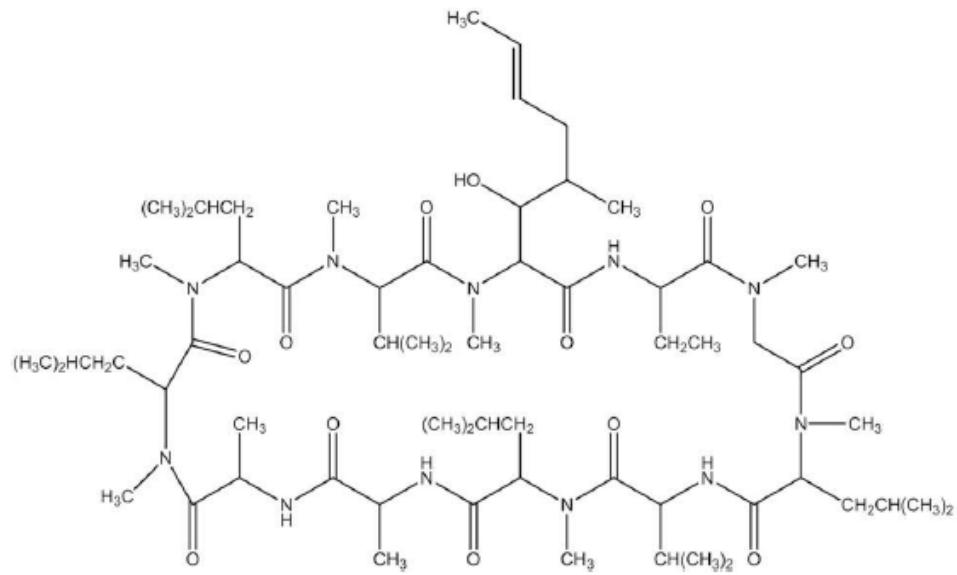
Sistemik siklosporin ile tedavi edilen oküler hastalıklar Behçet hastalığı ve üveittir, bunların yanında oküler yüzey transplantlarının reddinin kontrolünde kullanılır (79, 80).

Siklosporinin topikal kullanımı 1980'lerde korneal allogreft reaksiyonunun önlenmesi için tedavi ajanı olarak araştırılmıştır (81).

İlacın güçlü antiinflamatuvar etkileri, bazı oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde topikal kullanımını gündeme getirmiştir. Böylece ilacın endikasyon dışı kullanımı artmıştır. Uzun süreli denemeler topikal ilacın güvenilirliğini doğrulamıştır ve kullanımı daha geniş uygulama alanı bulmuştur. (82).

Siklosporin A %0.05 oftalmik emülsiyon (Restasis; Allergan, Inc, Irvine, CA) 2003 yılında kuru göz hastalığı için FDA tarafından onay almıştır. (83).

Topikal siklosporinin yapısı şekil 3'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.** Siklosporinin yapısı (84)

### Siklosporinin Etki Mekanizması

Siklosporin, *Tolypocladium inflatum* ve *Beauveria nevus* mantarları tarafından üretilen bir siklik dekapeptiddir (84). Solid organ transplantlarının reddini kontrol etmek ve otoimmün hastalıkları tedavi etmek için bir immunosüpresan olarak yaygın bir şekilde kullanıldığından, etki mekanizması kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Etki mekanizması hakkındaki çalışmalar ilk önce molekülün T lenfositlerinin aktivasyonunu inhibe edebilmesine odaklanmıştır. Daha sonra, siklosporinin çeşitli hücre tiplerinde apoptozisin inhibe edilmesi gibi başka aktivitelere de sahip olduğu anlaşılmıştır. Siklosporinin bu etkilerine, siklofilin A ve siklofilin D olarak adlandırılan iki sitoplazmik proteine bağlanması aracılık eder. Siklofilinler, hatalı katlanmış proteinlerin doğru katlanmasını katalize eden şaperonin aktivitesine sahip proteinler olan peptidil-prolil izomerazlardır.(84,85).

Siklosporinin siklofilin A'ya bağlanması, T-hücre aktivasyonunu sağlayan nükleer faktör ile etkileşerek T-lenfosit aktivasyonunun inhibisyonuna yol açar. Siklosporin-siklofilin A kompleksi kalsinörine (serin-treonin fosfataz) bağlanır ve aktivitesini inhibe eder. Kalsinörin, hücre içi kalsiyum düzeyi artışına yanıt olarak hücre sitoplazmasında T-hücre aktivasyonu için nükleer faktörü (NF) defosforile eder. Defosforile olmuş nükleer faktör daha sonra nükleusa taşınır, orada T-hücre aktivasyonuna katılan bazı protein ürünlerinin gen transkripsiyonunu hızlandırır.

Kalsinörinin, defosforile durumunu sürdürmesi için nükleer faktör ile nükleusa taşındığına inanılmaktadır. Salgılanan IL-2 T-hücresi yüzeyinde kendi reseptörlerine bağlanır, kendi kendisini artıran bir otokrin ve parakrin etki ile hücre bölünmesini stimüle eder. Siklosporin aracılı kalsinörin inhibisyonu sitoplazmada NF'ün defosforilasyonunu bloke eder, böylece nükleusa taşınmasını ve IL-2 geni gibi T-hücre aktivasyonunda rol oynayan diğer genlerin transkripsiyonunu önler (86).

Kalsinörin/NF sistemi en iyi T-hücrelerinde çalışılmıştır, ancak diğer hücre tipleri arasında yaygın bir dağılım gösterir. Kalsinörin çeşitli rolleri olan en az 4 farklı NF izoformunu defosforile yapabilir. Yapılan çalışmalar, kalsinörin/NF sinyalinin mast hücreleri ve eozinofiller tarafından sitokin üretiminde de yer aldığını ortaya koymaktadır. Kalsinörin ve NF retinoblastom hücrelerinde de mevcuttur ve retinoblastom hücre dizilerinin siklosporin ile tedavi edilmesi proliferasyonu azaltmıştır (87,88).

Siklofilin D'ye siklosporin bağlanmasının apoptozisi inhibe edici etkisinden primer olarak sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Siklosporin-siklofilin D kompleksi mitokondriyel permeabilite geçiş (MPT) kanalına bağlanır ve açılmasını önler. Hücrel stres veya hasara yanıt olarak bu kanalın açılması apoptozis kaskadında birinci basamaktır. MPT kanalı açıldığında mitokondriyel proteinler intermembran aralığından geçerler. DNA'yı parçalayan nükleazlar ve sitokrom c doğrudan apoptoziste etki ederler ve kaspazları aktive ederler. Deneysel kuru göz fare modelinde siklosporinin konjonktival epitelial hücre apoptozisini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (89, 90).

### **Siklosporinin Endikasyon Dışı Kullanılışı**

**Atopik Keratokonjonktivit:** Atopik keratokonjonktivit oküler yüzeyin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Akut alevlenmelerle seyrederek ve atopik dermatitle birlikte bulunabilir. Epitelde eozinofil, mast hücresi ve T hücre yoğunluğu artmıştır. (91). Atopik keratokonjonktivitli hastaların gözyaşlarında yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokin bulunur. Topikal steroidler semptom ve bulguları düzeltmesine karşın, kronik tedavi ile bir komplikasyon riski taşırlar. Siklosporinin bu T hücre aracılı oküler yüzey hastalığının uzun süreli tedavisi için güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir (92).

**Vernal Keratokonjonktivit:** Vernal keratokonjonktivit tarsal konjonktivada papiller değişiklikler ve mukoid akıntı ile karakterize mevsimsel alevlenmeli kronik bir hastalıktır (93). Topikal steroid tedavisinin sıklıkla bu durumu baskılamasına karşın, steroidlerin kronik kullanılışı artmış intraoküler basınç ve katarakt oluşumu ile komplike olabilir. Bu yüzden, topikal siklosporinin antiinflamatuvar etkisi ve oküler yan etkilerinin az olması nedeniyle vernal keratokonjonktivitte kullanılmaktadır (94).

**Korneal Allogreft Reddi.** Korneal allogreft reddinin önlenmesi için sistemik siklosporin kullanılmaktadır. Topikal siklosporin kullanımı, özellikle intraoküler basıncı yüksek hastalarda steroidlerin komplikasyonlarını ve topikal steroid gereksinimini azaltmak için korneal transplant hastalarının postoperatif tedavisinde önerilmiştir. Hem düşük hem yüksek riskli hastalar için topikal siklosporin kullanımı ile allogreft reddi önlenmiştir (95).

**Kontakt lens intoleransı:** Kontakt lens takmayı bırakmanın en sık nedenleri kuruluk hissi ve meibomiyan bez hastalığıdır (96,97). Gözyaşı tabakasının stabilitesi bazı hastalarda mekanik önlemlerle sağlanabilir ancak, birçok hasta bu tip tedaviye rağmen inatçı iritasyon ve inflamasyona sahiptir. Topikal siklosporin tedavisinin hem kuru gözlü hem de meibomiyan bez hastalığı olanlarda lens takmayı uzattığı ve kontakt lens toleransını artırdığı bildirilmiştir. Kontakt lens intoleransı ve hastanın kendisi tarafından bildirilen oküler kuruluk öyküsü olan hastalarda, topikal siklosporin %0.05 oftalmik emülsiyon ve suni gözyaşı damlalarını karşılaştıran bir çalışmada oküler yüzey kuruluğunda azalma, günlük kontakt lens takma süresinde artış, siklosporin %0.05 ile tedavi edilen hastalarda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Bu bildirimler topikal siklosporinin meibomiyan bez disfonksiyonuna bağlı gözyaşı tabakası instabilitesi olan hastalarda kontakt lens toleransını artırdığını ortaya koymaktadır (98).

**Meibomian Bez Disfonksiyonu:** Meibomian bez disfonksiyonu kutanöz sebace bez hastalığı olan yaşlı hastalarda sık bir bulgudur (99). Meibomian bez ağızlarının tıkanıklığı, gözyaşı tabakasının instabilitesiyle gözyaşı lipidlerinin fonksiyonunda azalmaya, gözyaşı tabakasında buharlaşmaya ve oküler iritasyonda artmaya neden olur. Posterior blefarit ve meibomiyan bez disfonksiyonunda klasik

tedavi seçenekleri, göz kapağı hijyeni, sıcak kompres, masaj, düşük doz oral tetrasiklinler ve göz kapağı kenarındaki bakteriyel kolonizasyonu azaltmak için topikal antibiyotik kullanılmasıdır. Daha şiddetli inflamasyonlu olgularda, topikal steroidler kullanılabilir. Düşük doz tetrasiklinlerin, antibakteriyel etkilerinden bağımsız olarak, lipazları ve matris metalloproteinazları inhibe ederek antiinflamatuvar aktivite sağladığına inanılmaktadır. Meibomian bez disfonksiyonu ve posterior blefarit tedavisine yeni yaklaşımlar topikal siklosporin %0.05 oftalmik emülsiyon kullanımını desteklemektedir (100).

**Oküler Rozasea:** Oküler rozasea özellikle şiddetli bir meibomian bez disfonksiyonu, oküler yüzey inflamasyonu ve kronik gözyaşı tabakası disfonksiyonu oluşturur (101). İnflamatuvar belirteçlerin aşırı ekspresyonu ve oküler yüzeyde inflamatuvar hasarı gösteren konjunktivadaki aktive T hücrelerinin sayısında artış vardır. Oküler rozasea için geleneksel tedaviler meibomian bez hastalığı tedavisine benzerdir, ancak birçok hasta tedaviye yanıt vermez ya da bu tedavilere karşı komplikasyon gelişir. Bu yüzden oküler rozasea için topikal siklosporin %0.05 kullanımını incelenmektedir (102).

**Graft versus host hastalığı:** Graft versus host hastalığı (GVHD) allojenik kemik iliği transplantasyonunun şiddetli ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur. Graft versus host hastalığı olanların yaklaşık yarısı kuru göz belirtileri gösterir (103). Lakrimal bez inflamasyonu, stromal fibroblast sayısı ve fibroziste artmaya neden olur. GVHD'nin oküler belirtilerinin tedavisi genellikle sistemik immünomodülatörleri, topikal steroidleri ve kuru göz tedavilerini içermektedir. GVHD ile ilişkili kuru gözde punktum tıkaçlarının kullanımı ve yapay gözyaşlarının yeterli rahatlama sağlayamadığı hastalarda topikal siklosporin kullanılması anlamlı düzelme sağlamıştır (104).

**Fungal Keratit:** Siklosporinin immünmodülatör etkisinin yanında antifungal özellikleri de bulunmaktadır. Mantar, kornea dokusunun derinlerine penetre olma eğiliminde olduğundan ve antifungal ilaçların penetrasyonu genellikle az olduğundan, fungal keratit tedavi edilmesi güç bir hastalıktır (105). Korneaya veya intraoküler yapılara verilen hasar sıklıkla infeksiyon tarafından uyarılmış belirgin konakçı inflamatuvar yanıtına bağlıdır. Steroidler inflamasyonun bir kısmını

baskılar, ancak mantara karşı konakçının savunmasını engellerler. Topikal siklosporin A %0.05, fungal keratitte inflamatuvar yanıtı kontrol etmede yardımcı tedavi olarak kullanılmıştır (106).

### **Topikal siklosporinin daha az kullanımı**

Ek olarak, topikal CsA'nın Mooren ülseri (107), Cogan sendromu (108), konjunktivanın kronik sarkoidozu (109), lazer insutu keratomileusis (LASIK) sonrası uzamış bilateral diffüz lamellar keratit (110) ve streptokoklardan kaynaklanan mikrokristalin keratopati (111) tedavisinde kullanımı ile ilgili vaka takdimleri ya da vaka serileri vardır. Bununla birlikte, topikal siklosporin %0.05 'nın bu durumlarda kullanımı için kanıtlar yeterli görünmemektedir.

### **11: Otolog Serum Kan Ürünleri**

Otolog serumdan yapılan göz damlaları, geleneksel tedavilere yanıtız persistan epiteliyal defektler veya kuru göz gibi oküler yüzey hastalıkları için yeni bir terapötik yaklaşımdır. Kullanımları ilk defa, Fox ve arkadaşları tarafından 1984 yılında, potansiyel olarak zararlı prezarvetifleri içermeyen bir gözyaşı replasman tedavisi için yaptıkları araştırmada tanımlanmıştır (112). Daha sonra Tsubota ve arkadaşları, serum göz damlalarında büyüme faktörleri ve vitaminler bulunmasından dolayı, oküler yüzey için epiteliyotrofik potansiyele sahip olabileceklerinin ortaya koymuşlardır (113).

**Tablo 4.** Gözyaşı ve otolog serumun başlıca epiteliyotrofik faktörlerinin karşılaştırmalı konsantrasyonları (113,122)

	Gözyaşı	Otolog serum
EGF (hg/ml)	0.2-3.0	0,5
TGF-b (hg/ml)	2-10	6-33
Vitamin A (mg/ml)	0.02	46
Lizozim (mg/ml)	1,4	6
Fibronektin (hg/ml)	21	205

### **Otolog serumun özellikleri**

Oküler epitel üzerinde otolog serumun mekanizmasının henüz açık olmamasına karşın, hakkındaki bilgiler artmaktadır. Otolog serumun oküler yüzey epitelyal hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunda yer alan bazı bileşenleri içerdiği bilinmektedir (114,115). Birçok serum bileşeni, limbus ve korneadaki epitelyal hücrelerin proliferasyonunu düzenlemektedir. (116).

Tüm serum bileşenlerinden en önemlileri, Epitelyal Büyüme Faktörü (EGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta (TGF-Beta), vitamin A, fibronektin, albumin, a<sub>2</sub> makroglobulin, Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), P maddesi ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi nöropeptidlerdir. EGF epitelyal hücrelerin migrasyon işlemini hızlandırır ve antiapoptotik etkilere sahiptir Bu faktör bazal ve refleks lakrimal sekresyonda mevcuttur, otolog serumdakine göre biraz daha düşük konsantrasyondadır (117,118). TGF-Beta epitelyal ve stromal onarım işlemlerinde yer alır, serumdaki konsantrasyonu gözyaşındaki 3 katıdır (119, 120). Vitamin A epitelde skuamöz metaplaziyi engeller. Serumdaki konsantrasyonu gözyaşındaki çok daha fazladır (114). Diğer taraftan, albumin gibi proteinlerin antiapoptotik aktivitesi olduğu kanıtlanmıştır (121). Buna karşılık a<sub>2</sub> makroglobulin, antikollajenaz aktivitesi gösterir. Fibronektin hücreler migrasyondaki en önemli faktörlerden biridir, serumdaki konsantrasyonu gözyaşındaki oldukça yüksektir (122,123). Ek olarak, otolog serum, kornea epitelinin migrasyon ve adezyonunda kısmen bir rol oynayan P maddesi ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi nöronal faktörleri içerir. PDGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin bilinen 5 izoformundan biridir. Bu faktör hücre içinde aktive edilir ve aktivasyondan sonra trombositlerin alfa granülleri ile salgılanır, mitozu artırır (117,123).

Ayrıca, otolog serum IgG gibi immunglobulinleri, lizozim ve destekleyici faktörleri içerir; bunlar ona belirli bir bakterisid ve bakteriyostatik etki sağlar (124).

### **Klinik kullanımları**

Otolog serum damlalar klinik pratikte çeşitli etyolojilere bağlı persistan epitelyal defektlerde (PED) (125), kuru gözde (113,122), nörotrofik keratitte (126), rekürren erozyon sendromunda kullanılır (127). Perfore korneal ülser ile seyreden Stevens Johnson, oküler skatrisyel pemfigoid gibi hastalıklarda amnion membran

ile oküler yüzeyin rekonstrüksiyonu sonrası kullanılabilir. Korneal epitel stabilitesine katkıda bulunur (128,129).

### **Trombositten zengin plazma (TZP)**

Trombositten zengin plazma trombosit ve büyüme faktörleri açısından oldukça zengindir. Trombositler, mitogenez, makrofaj aktivasyonu ve anjiogenez üzerinde etkili olan büyüme faktörü komplekslerinin ana kaynağıdır. Trombositler sadece pıhtı şekillendirerek lokal kan ve lenf kaybını önlemekle kalmaz aynı zamanda yara iyileşmesini ve doku rejenerasyonunu başlatan büyüme faktörlerini ve sitokinleri içerir (11).

Bu özelliklerinden dolayı TZP plastik cerrahi, periodontoloji, nöroşirurji, üroloji, ortopedi ve diğer klinik alanlarda kullanılmaktadır (130,131). Otolog serumu göre daha fazla trombosit ve büyüme faktörü içermesi nedeniyle kuru göz ve diğer oküler yüzey hastalıklarında daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

### **2.6.3. Punktum Oklüzyonu**

Maksimal medikal tedaviye rağmen yeterli iyileşme sağlanamayan kuru göz olgularında kullanılır. Geçici ve kalıcı olarak uygulanır. Geçici oklüzyonda en sık punktum tıkaçları (absorbabl ve non absorbabl), sütür, yüzeyel koter ve doku yapıştırıcıları kullanılır. Punktum tıkaçları inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra kullanılmalıdır. Kalıcı oklüzyon tercih edilmemekle birlikte en sık punktumun konjonktiva ile örtülmesi yapılmaktadır (132).

### **2.6.4. Cerrahi Tedaviler**

Bu grupta ensık kullanılan yöntem otojen konjonktiva transplantasyonudur. Diğer yöntemler amnion membran transplantasyonu, otojen mukoza transplantasyonu, tarsorafi, tükrük bezi ototransplantasyonu ve suni gözyaşı pompaları sayılabilir (133-135).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde Nisan 2010 – Temmuz 2010 tarihleri arasında kuru göz tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi SDÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu (BAPDAK)'ndan etik onay alındı. Hastalara yapılan çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek yazılı onamları alındı. Çalışmaya Schirmer I testi 5 mm ve altında, GKZ 5 sn ve altında olan daha önce suni gözyaşı damlası dışında kuru göz tedavisi almamış 61 hasta dahil edildi.

Kapak veya kriptik deformitesi, aktif veya kronik oküler enfeksiyonu olanlar, onkolojik hastalığı, anemisi, kanama diyatezi olanlar, hormon replasman tedavisi, sistemik immünoşüpresif ve diğer oküler hastalığı olup tedavi alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar iki gruba ayrıldı. Topikal siklosporin tedavisi alan 31 hastanın 62 gözü birinci gruba, topikal otolog TZP tedavisi alan 30 hastanın 60 gözü ikinci gruba dahil edildi.

Birinci gruptaki hastaları 3 ay boyunca günde 4 defa suni göz yaşı (Refresh tears ®,Allergan, USA) ve günde iki topikal siklosporin A %0.05 (Restasis®, Allergan, USA) verildi. İkinci gruba 3 ay boyunca günde 4 defa suni göz yaşı (Refresh tears ®,Allergan USA) ve günde dört defa otolog TZP verildi.

Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası impresyon sitolojisi yapıldı, OSDI anketi, Schirmer testi, GKZ, lisamin yeşili ve floresein ile boyanma skorları kaydedildi. Hastalar bir aylık periyotlarla takip edildi. Her kontrolde OSDI anketi, schirmer testi, GKZ, lisamin yeşili ve floresein ile boyanma skorları tekrarlandı. Kullanılan ilaçların yan etkileri sorgulandı ve not edildi. Her iki gruptan altı hasta kontrollere gelmedikleri için, topikal siklosporin kullanan bir hasta yan etkileri tolere edemediği için çalışma dışı bırakıldı. Siklosporin kullanan grupta 16, TZP kullanan grupta 18 gözden impresyon sitojik değerlendirme yapıldı.

Schirmer testi için topikal anestezi için %0,5 proparakain hidroklorid (Alcain %0.5 Oftalmik Solüsyon, Alcon, USA) damlatıldıktan sonra Schirmer kağıdının (Clement Clarke International, UK) 5 mm'lik kısmı kıvrılarak alt göz kapağının 1/3

dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yere gelecek şekilde alt fornikse yerleştirildi 5 dk sonra kapak kenarından itibaren ıslanan kısım milimetre olarak ölçüldü.

GKZ ölçümü için floresein emdirilmiş kağıtlar (Fluorets, Smith-Nephew, USA) alt fornikse değiştirilerek kornea ve konjonktiva boyandı, Hastadan gözünü birkaç kez açıp kapaması istenerek floreseinin gözyaşı film tabakasına yayılması sağlandı. Biyomikroskopta, mavi kobalt filtre kullanılarak geniş aydınlatma ile gözyaşı filmi incelendi. Son göz kırpmadan sonra ilk kuru nokta görülene kadar geçen süre saptandı. Daha sonra floresein ile korneal ve konjonktival boyanma Oxford skalasına göre derecelendirildi.

Lisamin yeşili ile boyanma için %0,5 proparakain hidroklorid damlatılarak lokal anestezi sağlandıktan sonra lisamin yeşili emdirilmiş şeritler alt palpebral konjonktivaya dokunduruldu. Hastanın gözünü üç, dört kez kırpması istenerek lisaminin yayılması sağlandı. İki dakika beklendikten sonra sarı ışık kaynağı kullanılarak korneal ve konjonktival boyanma Oxford skalasına göre derecelendirildi.

İmpresyon sitolojisi için her iki göze %0,5 proparakain hidroklorid damlatılarak lokal anestezi sağlandıktan sonra örnekler alındı. Büyüklükleri 0.22 µ olan sellüloz asetat filtre kağıdı kullanıldı (Millipore® Corp., Type GS, USA). Filtre kağıtları 3x3 mm olacak şekilde kesildi. Dişsiz bir penset yardımıyla mat yüzeyi konjonktivaya 3-5 sn bastırıldı. Filtre kağıdı yapıştığı konjonktivadan yavaşça kaldırıldıktan sonra %95 etil alkol içeren fiksasyon solüsyonuna kondu. Nelson evreleme sistemine göre değerlendirildi.

### **TZP hazırlanması**

Hastalardan koagülasyonun önlenmesi için 1 ml. sodyum sitrat içeren 10 ml. lik steril tüplere toplamda 50 ml venöz tam kan alındı. Kanlar 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı. Ayrılan serum tekrar 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Üstteki kısım atılarak alttaki trombosit zengin plazma elde edildi. Bu şekilde hastenemiz biyokimya laboratuvarında yapılan ölçümlerde normal serum göre 3 kat daha fazla trombosit konsantrasyonu elde edildi. Hazırlanan plazma 5 ml'lik steril damlalıklara koyuldu. Hastalar ürünün uygulanmasından önce ellerini yıkamaları, uygulama alanını temiz tutmaları, göz damlalığına dokunmamaları için

eğitildiler. Kullanılmak üzere açılan şişenin +4 °C'de, kalanların ise -20 °C'de muhafaza edilmesi konusunda uyarıldı. Hastalar kullandıkları şişeyi her 7 gün de bir atmaları ve -20 °C'de saklanan yeni bir şişe almaları ve yeni kullanım için buzunu çözdürmeleri için bilgilendirildi.

### **İstatistiksel Analiz**

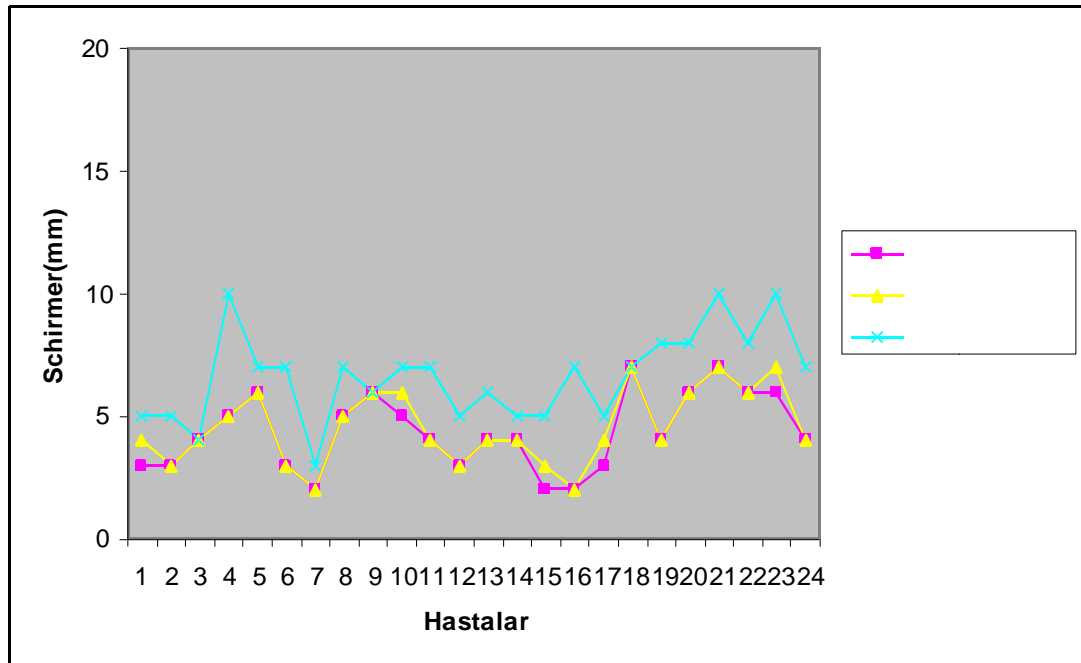
Çalışmanın verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 paket programı (SPSS inc, ABD) kullanılarak değeriendirildi. Olguların kendi içinde ayrı ayrı tedavi öncesi ve tedavi sonrası verilerinin değeriendirilmesinde ve gruplar arasında istatistik karşılaştırmada tanımlayıcı istatistik ve Wilcoxon testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

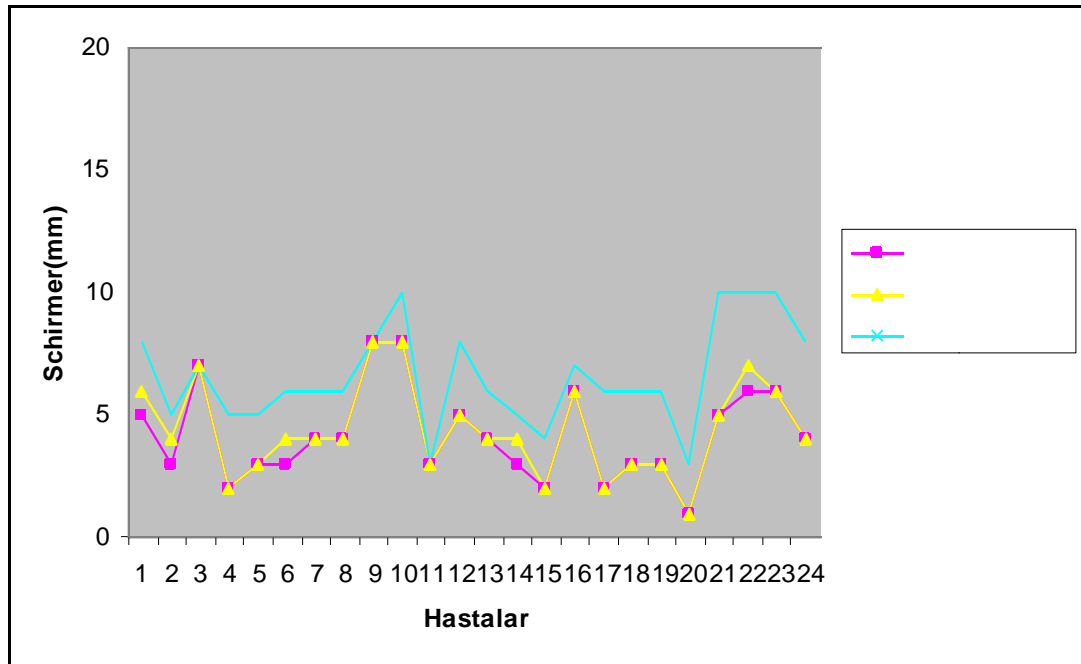
Çalışmada siklosporin kullanan 24 hastanın 48, otolog TZP kullanan 24 hastanın 48 gözü olmak üzere toplam 48 hastanın 96 gözü değerlendirilmeye alındı. Hastaların tümü kadındı. Siklosporin grubunun yaş ortalaması  $51.43 \pm 12.62$ , otolog TZP grubunun yaş ortalaması  $52.12 \pm 13.34$  idi. Her iki grup arasında yaş, sistemik hastalık ve tedavi öncesi oküler parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0.782$ ).

Siklosporin kullanan hastaların tedavi öncesi ortalama Schirmer değerleri  $4.33 \pm 1.55$ , otolog TZP kullananların ki  $4.20 \pm 1.93$  idi. Tedaviye başlandıktan sonra 1. ayda ortalama Schirmer değerleri sırasıyla  $4.86 \pm 1.78$  ve  $4.79 \pm 1.82$  idi. Tedavi sonrası ortalama Schirmer değerleri sırasıyla  $6.62 \pm 1.83$  ve  $6.66 \pm 2.18$  idi. Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında 1. ayda her iki grupta da anlamlı fark gözlenmezken ( $p=0.589$ ), tedavi sonrası ortalama Schirmer değeri anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Tedavi grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0.632$ ).

Her iki grubun Schirmer değerleri Grafik 1a, Grafik 1b ve Tablo 5 de verilmiştir.



**Grafik 1a.** Siklosporin grubunda Schirmer testi değerlerinin karşılaştırmaları



**Grafik 1b.** Otolog TZP grubunda Schirmer testi değerlerinin karşılaştırmaları

**Tablo 5.** Siklosporin ve Otolog TZP de ortalama Schirmer değerleri

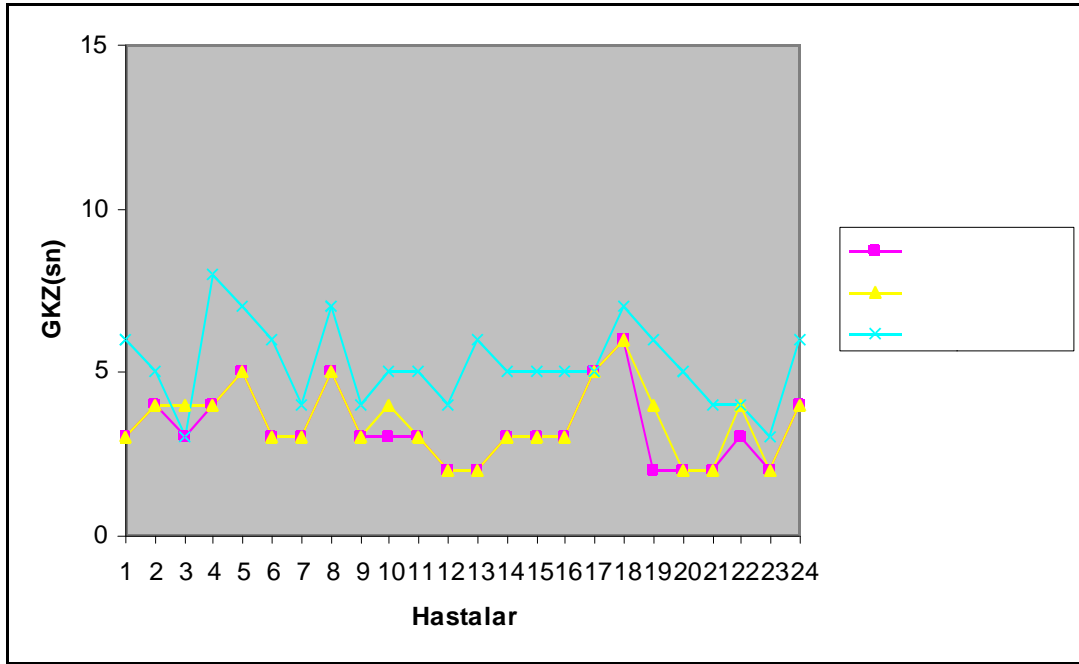
	Tedavi Öncesi	1. Ay	3. Ay	P değeri*	P değeri $\psi$
Siklosporin	4.33 $\pm$ 1.55	4.86 $\pm$ 1.78	6.62 $\pm$ 1.83	p>0,05	p<0,001
TZP	4.20 $\pm$ 1.93	4.79 $\pm$ 1.82	6.66 $\pm$ 2.18	p>0,05	p<0,001

\*: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay

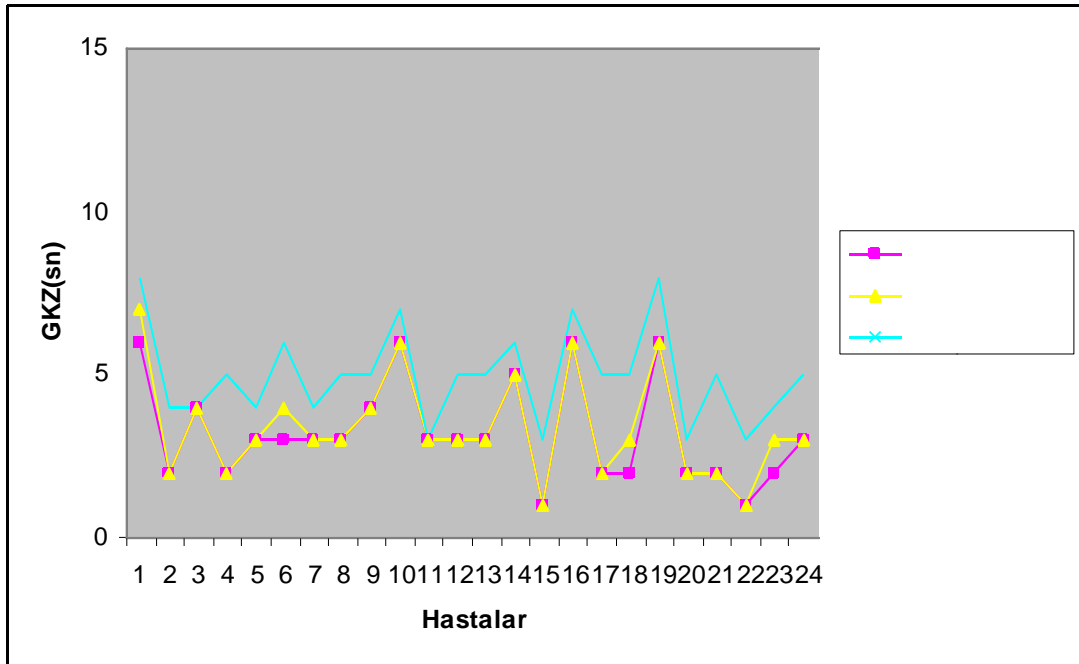
$\psi$ : Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay

Siklosporin grubunda tedavi öncesinde  $3.25 \pm 1.11$  sn olan GKZ, tedaviye başlandıktan sonra  $3.98 \pm 1.12$  ve tedavi sonrası  $5.20 \pm 1.28$  sn'ye yükseldi. Otolog TZP grubunda tedavi öncesinde  $3.20 \pm 1.06$  sn olan GKZ, 1. ayda  $3.92 \pm 0.87$  tedavi sonrasında  $5.12 \pm 1.66$  sn'ye yükseldi. Tedavi sonrası 1. ayda gruplardaki ölçümler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.792$ ). Tedavi sonrası ölçümler heriki grupta istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0.654$ ).

Her iki grubun GKZ değerleri Grafik 2a, Grafik 2b ve Tablo 6 da verilmiştir



**Grafik 2a.** Siklosporin grubunda GKZ değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaları



**Grafik 2b.** Otolog TZP grubunda GKZ değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaları

**Tablo 6.** Siklosporin ve Ototog TZP de ortalama GKZ değerleri

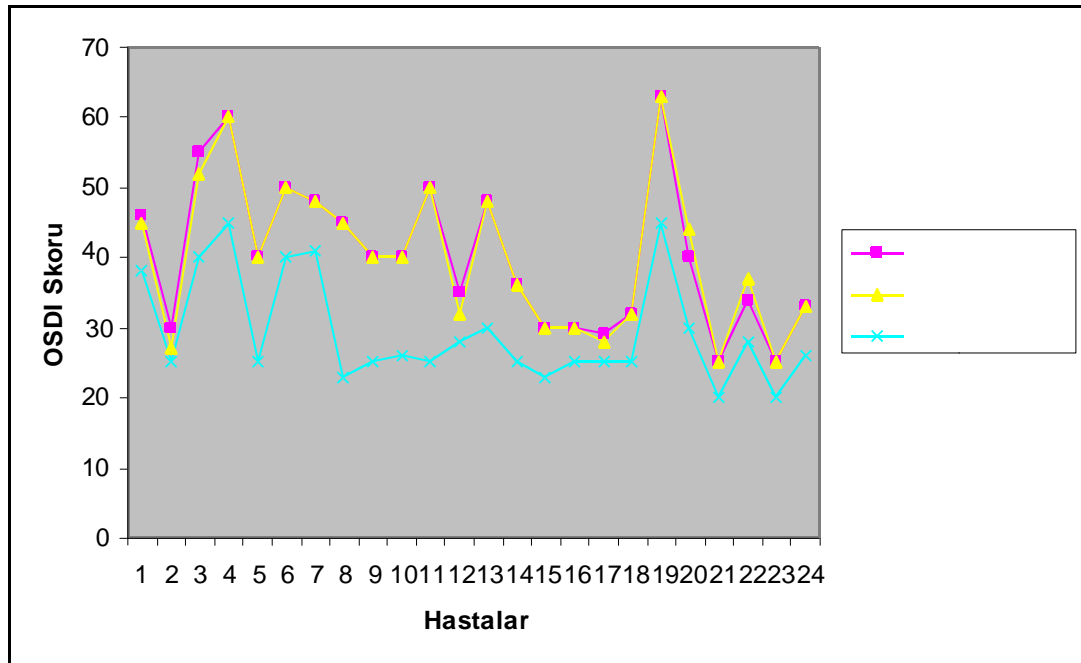
	Tedavi Öncesi	1. Ay	3. Ay	P değeri*	P değeri $\Psi$
Siklosporin	3.25 $\pm$ 1.11	3.98 $\pm$ 1.12	5.20 $\pm$ 1.28	p>0,05	p<0,001
TZP	3.20 $\pm$ 1.06	3.92 $\pm$ 0.87	5.12 $\pm$ 1.66	p>0,05	p<0,001

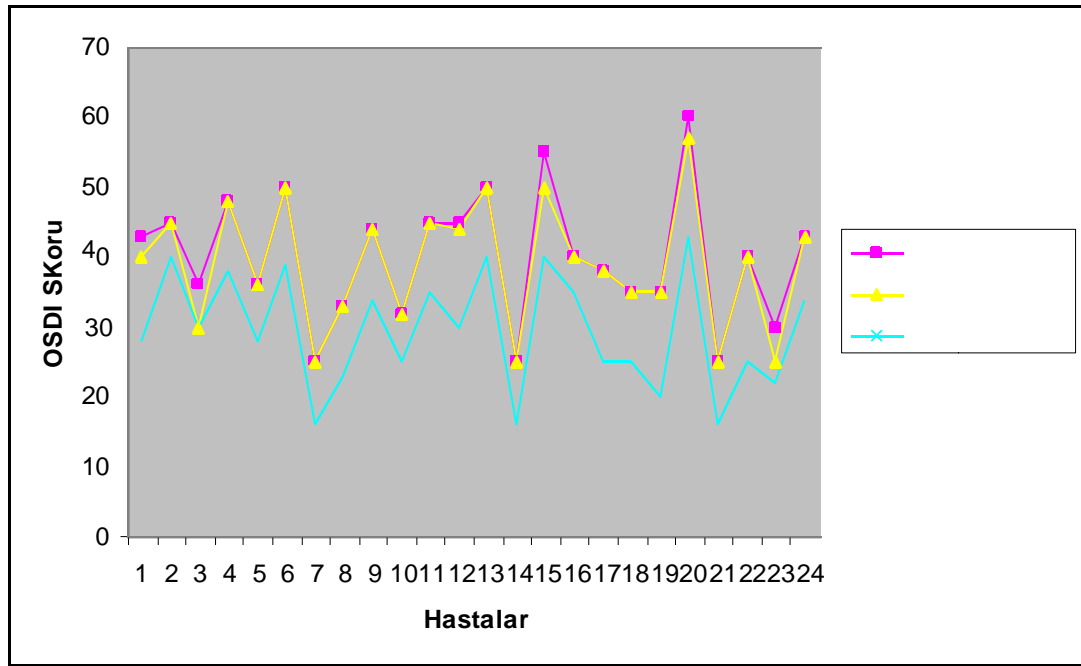
\*: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay

$\Psi$ : Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay

Siklosporin kullanan grupta OSDI skoru ortalaması  $40.16 \pm 10.63$ , otolog TZP kullanan grupta  $39.91 \pm 9.25$  idi. Tedaviye başlandıktan sonra 1. ayda OSDI skoru değerleri sırasıyla  $40.24 \pm 11.53$  ve  $37.86 \pm 8.32$  idi. Tedavi sonrası değerler  $29.29 \pm 7.69$  ve  $27.95 \pm 9.51$  idi. Tedavi sonrası 1. ayda OSDI değerlerinde siklosporin grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmezken ( $p=0.732$ ), otolog TZP grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0.001$ ) Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası OSDI değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0.001$ ). Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0.543$ ).

Her iki grubun OSDI değerleri Grafik 3a ve Grafik 3b de verilmiştir

**Grafik 3a.** Siklosporin grubunda OSDI skorlarının karşılaştırmaları



**Grafik 3b.** Otolog TZP grubunda OSDI skorlarının karşılaştırmaları

Tedavi öncesi siklosporin kullanan grupta lissamin yeşili boyanma derecesi ortalaması  $1.70 \pm 0.55$  otolog TZP kullanan grupta  $1.66 \pm 0.56$  idi. Tedaviye başlandıktan sonra 1. ayda bu değerler sırasıyla  $1.67 \pm 0.48$  ve  $1.65 \pm 0.53$  idi. Tedavi sonrası değerler  $0.95 \pm 0.35$  ve  $0.91 \pm 0.65$  olarak ölçüldü. Birinci aydaki değerler istatistiksel anlamlı değildi ( $p=0.678$ ). Tedavi sonrası değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.512$ ).

**Tablo 7.** Siklosporin ve Otolog TZP de ortalama lissamin yeşili boyanma değerleri

	Tedavi Öncesi	1. Ay	3. Ay	P değeri*	P değeri $\psi$
Siklosporin	$1.70 \pm 0.55$	$1.67 \pm 0.48$	$0.95 \pm 0.35$	$p>0,05$	$p<0,001$
TZP	$1.66 \pm 0.56$	$1.65 \pm 0.53$	$0.91 \pm 0.65$	$p>0,05$	$p<0,001$

\*: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay

$\psi$ : Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay

Tedavi öncesi siklosporin kullanan grupta floresein boyanma derecesi ortalaması  $1.66 \pm 0.56$  otolog TZP kullanan grupta  $1.75 \pm 0.60$  idi. Tedaviye



başlandıktan sonra 1. ayda bu değerler sırasıyla  $1.61 \pm 0.49$  ve  $1.65 \pm 0.56$  idi. Tedavi sonrası değerler  $0.70 \pm 0.55$  ve  $0.75 \pm 0.53$  olarak ölçüldü. Birinci aydaki değerler istatistiksel anlamlı değildi ( $p=0.523$ ). Tedavi sonrası değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.612$ ).

**Tablo 8.** Siklosporin ve Otolog TZP de ortalama floresein boyanma değerleri

	Tedavi Öncesi	1. Ay	3. Ay	P değeri*	P değeri $\psi$
Siklosporin	$1.66 \pm 0.56$	$1.61 \pm 0.49$	$0.70 \pm 0.55$	$p>0,05$	$p<0,001$
TZP	$1.75 \pm 0.60$	$1.65 \pm 0.56$	$0.75 \pm 0.53$	$p>0,05$	$p<0,001$

\*: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay

$\psi$ : Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay

Siklosporin kullanan grupta ortalama impresyon sitolojik derece  $1.56 \pm 1.09$ , otolog TZP kullanan grupta  $1.66 \pm 0.97$  idi. Tedavi sonrası ortalama impresyon sitolojik derece siklosporin grubunda  $1.18 \pm 1.27$ , otolog TZP grubunda  $1.44 \pm 0.92$  idi. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.342$ ). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.693$ ).

Her iki grupta da en sık görülen yan etki siklosporin kullanan grupta biraz daha fazla olmak üzere yanma, batma ve kaşıntı idi. Siklosporin kullanan bir hastada aşırı yanma, kaşıntı ve kanlanma şikayeti olması nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Diğer hastalarda tedavinin sonlandırılmasını gerektirecek yan etki gözlenmedi. Otolog TZP kullanan bir hastada çapaklanma şikayeti gelişti. Topikal antibiyotik tedavisi ile düzelleme sağlandı.

**Tablo 9.** Tedavi gruplarında gözlenen yan etkiler

	Siklosporin Grubu n(hasta)	Otolog TZP Grubu n(Hasta)
Yanma	8	6
Batma	6	5
Kaşıntı	10	8
Kızarıklık	5	3
Bulanık Görme	1	2
Çapaklanma	0	1

## 5. TARTIŞMA

Kuru göz, göz yaşı eksikliği ve fazla buharlaşması sonucu, rahatsızlık semptomları yaratan ve oküler yüzeyde hasara neden olan gözyaşı film tabakası bozukluğudur. (1, 14). Göz kırpması işlemini zorlaştıran göz kapağı anomalileri, düzensiz oküler yüzey, kontakt lens kullanımı ve düşük nemli ortamlar, kuru göz semptomlarını arttıran, gözyaşı stabilitesinin azalmasına neden olan önemli faktörlerdir (16).

Kuru göz tanısında en sık kullanılan testler floresein gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi ve oküler yüzey boyanmasıdır. Sadece tek bir test yerine, birçok tanısal testi kullanan bir tanısal algoritmanın hastanın kuru göz durumunu belirlemede daha iyi olduğu artık kabul edilmektedir. Son yıllarda bu konvansiyonel testler üzerine, gelişmiş duyarlık ve özgüllüğe sahip birçok yeni tanısal test geliştirilmiştir. Bu testlerden bazıları gözyaşı tabakası osmolaritesi, gözyaşı sıvısı protein immünoesseyleri, floresein gözyaşı klirensi ve impresyon sitolojisidir. Bu testlerin henüz yaygın klinik kullanıma girmemesine karşın, sadece gözyaşı üretimini değerlendiren Schirmer testine kıyasla, iritasyon belirtileri ve oküler yüzey hastalığı ile daha güçlü korelasyon gösterdikleri ortaya koyulmuştur. (19).

Kuru göz patogeneğinde infamasyon önemli rol oynamaktadır. Göz yaşı eksikliği ve osmolaritenin artması oküler yüzeyde inflamasyonu tetiklemektedir. İnflamatuar sitokinlerin salınımının artması oküler yüzeyde hasara neden olmaktadır (17).

Kuru göz tedavisinin geleneksel yaklaşımı altta yatan hastalık prosesini düzeltmeksizin, replasman ile oküler yüzeyi kayganlaştırmak veya hastanın mevcut gözyaşını muhafaza etmektir. Ancak bu tedaviler direkt olarak oküler yüzey inflamasyonuna hitap etmemektedir (5).

Kortikosteroidler, semptomları devamlılık gösteren orta ve şiddetli kuru göz sendromu bulunan hastalar için dikkate alınır. Birçok klinik çalışma topikal kortikosteroidlerin kuru gözde düzelme sağladığını göstermiştir. Fakat glokom ve katarakt oluşturma gibi ciddi yan etkileri uzun süreli kullanılmalarını kısıtlamaktadır (6, 136).

Siklosporin A ticari olarak Restasis® adıyla satışa sunulmaktadır. Bu oftalmik emülsiyon (Siklosporin 0.05% ,Allergan, Inc. Irvine, USA) koruyucu içermeyen tek kullanımlık dozlar halinde paketlenmiştir (84).

Siklosporin A (CsA), mantardan üretilmiş bir peptittir. T hücre aktivasyonunu inhibe eder ve sonuç olarak inflamatuvar sitokin üretimi inhibe olur. Buna ilaveten, CsA mitokondriyal permeabilite transizyon açıklığının (MPTP) açılmasını bloke ederek ve konjonktival goblet hücrelerin yoğunluğunu arttırarak apoptozisi engeller (83).

CsA yıllar boyunca organ transplantasyonlarında oral immunosüpressör bir ajan olarak rutinde kullanılmıştır. Toksik olmayan ve tedavi sonrası geri dönüşümlü etkiler gösterir. CsA, oftalmolojide kuru gözün tedavisinden önce şiddetli posterior segment inflamasyonunda sistemik yolla kullanılmıştır. Sistemik olarak ayrıca, Wegener granüloatozis ile ilişkili periferik ülseratif keratit tedavisinde, şiddetli Graves oftalmopatisinde, keratoplasti sonrası tekrarlayan greft rejeksiyonunun önlenmesi için de kullanılmıştır (137-139). Oral alımı takiben sistemik yolla dağılıp, ekstraoküler ve intraoküler dokularda yüksek seviyelere ulaşabilmektedir. Sistemik kullanım nefrotoksisite ve hipertansiyon gibi ciddi yan etkilere neden olabilir (84). Bu nedenle, topikal kullanım yolları aranmıştır. CsA'nın hidrofobik yapısı ve aköz çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle, aköz oftalmik bir formülasyonda hazırlanamamıştır. Bu sebeple, CsA bitkisel yağların içinde çözülmüştür (83)

CsA'nın kuru göz sendromunun tedavisindeki etkinliği ve KKS'da klinik kullanımını ilk olarak 1989 yılında, KKS'lı köpeklerde test edilmiştir ve gözyaşı üretimini arttırdığı tespit edilmiştir. CsA, kronik korneal neovaskülarizasyon ve granülasyonda belirgin regresyona sebep olmuştur. Topikal siklosporinin diğer ek faydaları ise müköpürülen konjonktivitte azalma, iyileşmeyen korneal ülserlerde hızlı iyileşme ve KKS'nın sık topikal tedavi bağımlılığında azalma olmuştur. Deneysel sonuçlar, diğer benzer köpek çalışmaları ile de doğrulanmıştır (140). Primer Sjögren sendromlu mutant fare modelinde ise, topikal ve oral olarak verilen CsA'nın, lakrimal bez üzerindeki antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir (141).

FDA çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü faz 3 çalışmasında, CsA'nın etkinlik ve güvenilirliği, orta-ağır şiddette kuru göz tanımlanmış 877 hastada değerlendirilmiştir. Hastalar günde iki kez ya CsA % 0.05 veya % 0.1, ya da taşıyıcı molekül ile tedavi edilmiştir. Altı aylık tedavi sonunda CsA (% 0.05 veya % 0.1) ile tedavi edilen hastalarda, kontrol grubuna göre korneal fluoresein boyanma ve Schirmer değerlerinde anlamlı düzelme görülmüştür. Tedavi ile ilgili en sık görülen yan etki, gözlerde yanma (CsA 0.05% grubunda 15% ve CsA 0.1% grubunda 17%) idi. Diğer sık görülen yan etkiler (hastaların >%3'ü tarafından bildirilen) ise yabancı cisim hissi, konjonktival hiperemi, görsel rahatsızlık, gözlerde akıntı ve göz ağrısı olmuştur (142).

Kuru gözün tedavisi için CsA'in kullanımı, bu sendromla bağdaştırılan türlü durumlar için de test edilmiştir. En bilineni olan LASİK, keratorefraktif cerrahideki pozitif niteliklerine rağmen, bazı hastalarda kuru göze neden olabilir. LASİK yapılan hastalarda kuru göz, kornea duyusunun azalması, oküler yüzeyin ve lakrimal bez fonksiyonunun değişmesi gibi süreçlerin bir sonucu olarak meydana gelir. Sonuç olarak, kuru göz LASİK cerrahisi için neredeyse bir kontrendikasyon olarak kabul edilir. LASİK olmadan 1 ay önce ve 3 ay sonra, kuru göz hastalarında CsA 0.05%'in güvenlik ve etkililiğini yapay gözyaşlarına karşı değerlendiren klinik bir çalışmada, CsA ile tedavi, ameliyattan 3 ve 6 ay sonra yapay gözyaşlarından daha yüksek refraktif öngörü sağlamıştır (143).

Kök hücre transplantasyonu sonrası gelişen graft versus host hastalığı ile ilişkili kuru göz hastalarında, siklosporin etkinliğini değerlendirmiş. Üç aylık sadece suni gözyaşı kullanımından sonra her iki gözde kuru göz semptomları kontrol edilmiş, yeterli düzelme sağlanmayanlar günde iki kez topikal siklosporin tedavisine alınmıştır. Siklosporin tedavisi ile kuru göz bulgularında anlamlı düzeyde gelişme elde edilmiştir (104,105).

Siklosporin ile suni gözyaşlarının birlikte kullanımı da analiz edilmiştir. Sall ve arkadaşları, suni gözyaşının, siklosporinli oftalmik emülsiyon tedavisine destek olarak kullanıldığında, kuru göz semptom ve bulgularını iyileştirmedeki etkinliğini 61 hastada, 6 aylık randomize bir çalışma ile değerlendirmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmıştır. İlk iki grupta siklosporin prezervatif içermeyen 0.5%

karboksimetilselüloz ajan (Refresh Plus®, Allergan, Irvine, CA, USA) ve hidroksipropilguar içeren göz damlası (Systane®, Alcon Inc. Fort Worth, TX, USA) ile kombine edilmiş, üçüncü grupta sadece Systane kullanılmıştır. Sonuçlar, kombine tedavinin daha etkili olduğu göstermiştir (144).

Kim ve arkadaşları kuru göz tanısı olan 150 hastada (her grupta 50 hasta) vitamin A ve siklosporin A'nın etkinliğini değerlendirmişlerdir. Birinci gruba günde 2 defa siklosporin, ikinci gruba günde dört defa vitamin A ve üçüncü gruba suni gözyaşı verilmiştir. Çalışma sonucunda vitamin A ve topikal siklosporin A kontrol grubuna göre daha etkili bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (66)

Periferik kan serumu EGF, asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, vitamin A, TGF- $\beta$ , substans P, IGF-1, NGF, fibronektin ve  $\alpha$ 2 makroglobulin gibi serum antiproteazları içerir ve oküler yüzey epitelinin proliferasyonu, migrasyonu ve diferansiyasyonuna yardımcı olabilir. Serum gözyaşından daha yüksek vitamin A, TGF- $\beta$ , IGF-1, NGF, fibronektin ve lizozim konsantrasyonları, daha düşük immünoglobulin A, EFG ve vitamin C konsantrasyonlarına sahiptir. Oftalmolojide otolog serumun kullanılışı, nemlendirmeye ek olarak gözyaşının kuru göz hastalarında azalmış olan diğer bileşenlerini de yerine koyma gereksiniminden doğmuştur (10).

Otolog serumun göz yüzeyi üzerindeki etkileri çok sayıda özelliği tarafından belirlenir. Serum pH ve osmolarite yönünden gözyaşıninkine oldukça benzer özellikler sergiler. Gözyaşına benzer şekilde oküler yüzeyin nemlenmesini sağlar. Ayrıca epitelyal onarım sürecinde, hücresel faaliyetlerini sürdürmek için gerekli büyüme faktörlerini içerir. Kontaminasyon ve enfeksiyon riskini azaltan bakterisid bileşenlere sahiptir (9).

Epitelyal hücre kültürleri ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, serumun yapay gözyaşlarına göre, hücre membranlarının bütünlüğünü daha fazla koruduğu ve intraselüler ATP düzeylerini daha fazla artırdığı gözlenmiştir (121). Daha önce deneysel çalışmalarda gösterildiği üzere, hem ATP düzeyi hem membran stabilitesi hücresel aktivitenin en önemli göstergeleridir (145).

1984 yılında Fox ve arkadaşları, %0,9 NaCl tuz solusyonuyla 1:2 dilüe edilmiş serum ile, 15 hastanın 30 gözünün semptom ve bulgularında iyileşme elde edebildiklerini bildirmişlerdir(112). Tsubota ve arkadaşları Sjögren sendromunda semptomların, floresein ve rose bengal boyanmanın, %20 dilüe edilmiş serum göz damlasının dört hafta kullanımından sonra önemli ölçüde azaldığını rapor etmişlerdir (113). Benzer bulgular, graft versus host hastalığından dolayı kuru göz meydana gelmiş hastalarda da tanımlanmıştır. Graft versus host hastalığı olan, orta şiddette keratokonjunktivitis sikkalı 14 hastada iyileşme 6 aydan uzun devam etmiş ancak 6 hasta ilave punktum okluzyonuna ihtiyaç göstermiştir (146).

Noble ve arkadaşları semptom skorları ve impresyon sitolojik bulguların otolog serum tedavisiyle anlamlı düzelme gösterdiğini bildirmişlerdir(147). Kojima ve arkadaşları semptom skorları, GKZ ve vital boyanma skorlarının otolog serumla koruyucu içermeyen yapay gözyaşlarına göre anlamlı oranda düzeldiğini bildirmişlerdir (10).

Trombositten zengin plazma tam kan santrifüj edildikten sonra elde edilen serumun hücreden zengin alt tabakasıdır (13). Tıbbın değişik branşlarında (plastik cerrahi, ortopedi, KBB, diş hekimliği) uzun yıllardır kullanılmaktadır (12). Oftalmolojide kullanılması son yıllarda gündeme gelmiştir. TZP'nin içeriğinde gözyaşına göre daha fazla bulunan özellikle vitamin A, epidermal büyüme faktörü (EGF), TGF-beta ve diğer sitokinler üzerinden etki etmektedir. Vitamin A goblet hücre apoptozisini ve epitelde skuamöz metaplaziyi engellemektedir. EGF epitel rejenerasyonu için gereklidir. TGF beta güçlü antiinflamatuvar etkilere sahiptir. TZP'nin standart seruma göre daha fazla büyüme faktörü içermesi nedeniyle etkisinin daha fazla olacağı düşünülmektedir (11).

Otolog TZP'yi oftalmolojide ilk kullanan Alio ve arkadaşları olmuştur. Semptomatik kuru gözü olan 18 hastanın 36 gözünde otolog TZP bir ay kullanmışlardır. Tedavi sonrası subjektif semptomlar, görme keskinliği, gözyaşı menisküs yüksekliği, GKZ, floresein boyanma ve goblet hücre sayısında anlamlı düzelme sağlanmıştır (11).

Alio ve arkadaşlarının yaptığı ikinci çalışmada lasik sonrası oküler yüzey sendromu olan 13 hastanın 26 gözünde otolog TZP bir ay kullanılmıştır. Tedavi

sonrası görme keskinliği, floresein boyama ve GKZ'ında istatistiksel olarak anlamlı düzelme gösterilmiştir (12).

Son olarak Alio ve arkadaşları yaptıkları üçüncü çalışmada iyileşmeyen korneal ülseri olan 38 hastanın 40 gözünde otolog TZP kullanmışlardır. Hastalar iki gruba ayrılmış, birinci grupta 26 göze otolog TZP ikinci grupta perfore olan ve perforasyona ilerleyen 14 göze amnion membran transplantasyonu ve otolog TZP kullanılmıştır. Tedavi sonrası birinci grupta 13 gözde iyileşme, 11 gözde belirgin düzelme sağlanmıştır. İkinci grupta 10 gözde iyileşme, 4 gözde belirgin düzelme sağlanmıştır (13).

Çalışmamızda kuru göz tedavisinde topikal siklosporin A %0.05 ile yeni bir tedavi yaklaşımı olan otolog trombosit zengin plazmayı karşılaştırıldı. Kuru göz tanısı alan 61 hasta iki grup halinde incelendi. Birinci gruptaki 31 hastaya topikal siklosporin ve suni gözyaşı, ikinci gruptaki 30 hastaya otolog TZP ve suni gözyaşı kullanıldı. Hastalara semptomların şiddetini ve sıklığının gösteren OSDI anketi, gözyaşı miktarı gösteren Schirmer testi, gözyaşı stabilitesini gösteren GKZ, oküler yüzey inflamasyonunu gösteren lissamin ve floresein boyanma, goblet hücre morfolojisi ve yoğunluğu hakkında bilgi veren impersyon sitolojisi yapıldı. Hastaların tedavi öncesi, tedaviye başladıktan sonra 1. ay ve tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldı. Tedavinin 1. ayında otolog TZP kullanan grupta OSDI skoru dışındaki değerlerde gruplarda anlamlı düzelme gözlenmedi. Çalışma sonucundaki değerlerde her iki grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında bütün parametrelerde anlamlı düzelme görüldü, ancak iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi.

Bekiş ve ark yaptığı çalışmada, kuru göz hastalarının tedavisinde topikal siklosporin A %0.05 ve otolog serum uygulanmış ve tedavinin monitörizasyonu için görme keskinliği, GKZ, schirmer testi, impresyon sitolojisi ve hasta memnuniyet skorlaması kullanılmıştır. Çalışma sonucunda GKZ, schirmer testi ve hasta memnuniyet skorlamasında topikal siklosporin A %0.05'in daha etkili olduğu gösterilmiştir (148).

Yoon ve arkadaşları EGF, TGF-beta, NGF ve PDGF gibi faktörleri otolog seruma göre daha fazla içeren umblikal kord serumu ile otolog serumun etkinliğini

kuru göz tanılı hastalarda karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda umbilikal kord serumunun daha etkili olduğu gözlenmiştir (9).

Çalışmamız kuru göz tedavisinde siklosporin ve TZP'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Kuru göz tedavisinde topikal otolog TZP'nin en az topikal siklosporin kadar etkili olduğu görülmektedir. Otolog TZP'nin hazırlanmasında ileri teknoloji gerekmemektedir. Hastane koşullarında elde edilebilmektedir. Bir ünite tam kandan yaklaşık 4 aylık tedavi dozu elde edilebilmektedir. Gelişen yaşam koşulları sayesinde ev şartlarında saklanması ve uygulanması hastaların büyük bölümü için mümkündür. Hastalar tarafından iyi tolere edilebilmektedir, yan etki profili düşüktür. İçeriğinde bulunan immünglobulinler ve lizozim gibi maddeler antibakteriyel özellik sağlamaktadır. Otolog TZP bahsedilen özellikleri nedeniyle kuru gözde yeni bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.



## 6. SONUÇLAR

Orta ve ileri derecede kuru gözü olan hastaların tedavisinde iki grup oluşturuldu. 1. grup topikal siklosporin A %0.05 ile 2. gruba otolog TZP verildi. Bu hastalarda tedavi etkinliği OSDI skoru, Schirmer, GKZ, lisamin boyanma, floresein boyanma ve impresyon sitolojisi yapılarak karşılaştırıldı.) Kuru göz tanılı hastalarda topikal siklosporinin A %0.05 ve otolog trombositten zengin plazmanın tedavideki etkinliğini OSDI skoru, Schirmer, GKZ, lissamin boyama, floresein boyama ve impresyon sitolojik bulgulara göre karşılaştırdığımız çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

1. İki grup arasında yaş, cinsiyet, tedavi öncesi OSDI skoru, schirmer, GKZ, impresyon sitolojisi, lissamin ve floresein boyama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
2. OSDI skorlarında tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında birinci ayda otolog TZP kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken siklosporin kullanan grupta anlamlı fark izlenmedi. Tedavi sonrası değerler iki grupta da tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulunmuştur. Tedavi sonrası değerlerde iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.
3. Göz yaşı miktarını değerlendiren Schirmer testi değerlerinde 1. ayda heriki grupta anlamlı düzelme gözlenmedi. Tedavi sonrası değerler tedavi öncesine göre heriki grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir. Tedavi sonrası değerlerde iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.
4. Gözyaşı stabilitesini değerlendiren GKZ değerlerinde 1. ayda heriki grupta anlamlı düzelme gözlenmedi. Tedavi sonrası değerler tedavi öncesine göre heriki grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Tedavi sonrası değerlerde iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi
5. Lisamin yeşili ve floreseinle oküler yüzey boyanma derecelerinde iki grupta da 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki değerlerde heriki grupta anlamlı düzelme

görülmüştür. Tedavi sonrası değerlerde iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

6. İmpresyon sitolojisinde tedavi sonrası her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi

Sonuç olarak topikal siklosporin A kuru gözde etkisi ve güvenilirliği kanıtlanmış patogeneze yönelik etki eden, hastalar tarafından kolay tolere edilebilen standart tedavi haline gelmiş bir ajandır. Otolog TZP doğal gözyaşına benzer özellikleri ve içeriğinde bulunan çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin sayesinde kuru gözde gelecek vadeden yeni bir tedavi yaklaşımıdır.

## ÖZET

### **Kuru Gözde Topikal Siklosporin ve Otolog Trombositten Zengin Plazma'nın Etkinliğinin Karşılaştırılması**

**Amaç:** Kuru göz tedavisinde topikal siklosporin ve otolog trombositten zengin plazmanın etkinliğinin karşılaştırılmak.

**Gereç ve yöntem:** Nisan 2010 – Temmuz 2010 tarihleri arasında kliniğimizde kuru göz tanısı alan toplam 61 hasta prospektif olarak incelendi. Hastalar topikal siklosporin A % 0.05 kullanan 31 hasta ve topikal otolog trombositten zengin plazma (TZP) kullanan 30 hasta şeklinde iki gruba ayrıldı. Birinci grup hastalara topikal siklosporin A % 0.05 2x1, suni göz yaşı 4x1, ikinci gruba topikal otolog trombositten zengin plazma (TZP) 4x1, suni göz yaşı 4x1 üç ay boyunca uygulandı. Hastaların Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), impresyon sitolojisi, floresein boyanma, lisamin boyanma değerleri bakıldı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1 ve 3. aydaki bulgular grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Değerlendirilen parametrelerde tedavinin birinci ayında sadece otolog TZP kullanan grupta OSDI skorunda anlamlı düzelme görüldü. Tedavinin 3. ayında her iki grupta da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı. Ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Tedavi sırasında her iki grupta en sık görülen yan etkiler kaşıntı ve yanma idi. Siklosporin kullanan grupta bir hastada lokal alerjik reaksiyon gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Diğer hastalarda ilaçlar kolaylıkla tolere edildi.

**Tartışma:** Topikal siklosporin A kuru gözde etkisi ve güvenilirliği kanıtlanmış, patogeneze yönelik etki eden, hastalar tarafından kolay tolere edilebilen, standart tedavi haline gelmiş bir ajandır. Otolog TZP doğal gözyaşına benzer özellikleri ve içeriğinde bulunan çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin sayesinde kuru gözde gelecek vadeden yeni bir tedavi yaklaşımı olabilir.

**Anahta kelimeler:** Kuru göz, siklosporin, trombositten zengin plazma

## SUMMARY

### Compare the Efficacy of Topical Cyclosporine and Autologous Platelet-Rich Plasma in Dry Eye

**Purpose:** To compare the efficacy of topical cyclosporine and autologous platelet-rich plasma in dry eye treatment

**Material and Methods:** Totally 61 patients diagnosed as dry eye at our clinic between april 2010 and july 2010 were examined prospectively. The patients were divided into two groups one of which is composed of 31 patients using topical cyclosporine A 0.05% and the other group of 30 patients using topical autologous platelet-rich plasma. Topical cyclosporine A 0.05% 2x1, artificial tear eye drops 4x1 were given to the patients of the first group and topical autologous platelet-rich plasma 4x1, artificial tear eye drops 4x1 were applied to the second group throughout 3 months. Schirmer test, tear film break-up time, impression cytology, fluorescein staining test, lissamine green staining test were studied. Findings at pretreatment and first, third month in the posttreatment were evaluated (compared) statistically within and between the groups

**Results:** Among the parameters examined, OSDI scores of the group using only topical autologous PRP were improved significantly at the first month of treatment. Also statistically significant improvement were seen in both groups at third month of treatment with regard to the pretreatment. However significant difference was not found between the groups. Mostly seen side effects (complaints) during the treatment were itching and burning in both groups. Treatment of one patient using cyclosporine was ended due to local allergic reaction. Medicines were tolerated well by the other patients.

**Discussion:** Topical cyclosporine A is an agent that is proved as effective and safe, showed effect oriented towards to the pathogenesis and easily tolerated by the patients, and used as the standart treatment in dry eye. Autologous PRP that has similar properties with artificial tear eye drop and has many growth factors, cytokines within it can be a new treatment modality in dry eye .

**Keyword:** Dry eye, cyclosporine, platelet-rich plasma

## KAYNAKLAR

1. Dry Eye Workshop (DEWS) Committee. 2007 Report of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf.* 2007;5(2):65-204
2. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across. Canada. *Optom Vis Sci.* 1997;74:624-31
3. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF, et al. Treatment of chronic dry eye: focus on cyclosporine. *Clin Ophthalmol.* 2008;2(4):829-36
4. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):409-16
5. Tatlipinar S, Akpek EK. Topical cyclosporine in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(10):89-95
6. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology.* 1999;106:811-6
7. Sainz De La Maza Serra M, Simon Castellvi C, et al. Nonpreserved topical steroids and lacrimal punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2000;75:751-6
8. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:967-74
9. Yoon KC, Heo H, Im SK, et al. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):86-92.
10. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:242-6
11. Alió JL, Ruiz-Colechá J, Pastor S, et al. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res* 2007;39:124-9
12. Alio JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J, et al. Treatment of ocular surface syndrome after LASIK with autologous platelet-rich plasma *J Refract Surg.* 2007;23(6):617-9.
13. Alio JL, Abad M, Artola A, et al. Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology.* 2007;114(7):1286-93
14. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J.* 1995;21:222-32.
15. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7

16. Perry HD Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis *Am J Manag Care*. 2008;14(3):79-87
17. American Academy of Ophthalmology. External disease and cornea. Section Seven: Basic & Clinical Science Course, American Academy of Ophthalmology: San Francisco CA, 2007-2008, 125-134
18. Murube J, Nemeth J, Hoh H, et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(6):660-7
19. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea*. 2000;19:644-9
20. McCulley JP, Shine WE. The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):361-5
21. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):347-60.
22. German AJ, Hall EJ, Day MJ. Measurement of IgG, IgM and IgA concentrations in canine canine serum, saliva, tears and bile. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 64(2):107-21
23. Iwata S. Chemical composition of the aqueous phase. *Int Ophthalmol Clin*. 1973;13(1):29-46
24. Johnson ME, Murphy PJ. Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome. *Progress in Retinal and Eye Research* 2004;23(4):449-74
25. McKenzie RW, Jumblatt JE, Jumblatt MM. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):703-8.
26. Ohashi Y, Dogru M, Tsubota K. Laboratory findings in tear fluid analysis. *Clin Chim Acta*. 2006;369(1):17-28.
27. Perry HD, Donnenfeld ED. Dry eye diagnosis and management in 2004. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(4):299-304
28. Caffery B, Joyce E, Boone A, et a. Tear lipocalin and lysozyme in Sjögren and non-Sjögren dry eye. *Optom Vis Sci*. 2008;85(8):661-7.
29. Pflugfelder SC. Advances in the diagnosis and management of keratoconjunctivitis sicca. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998;9(4):441-9
30. Gilbard JP. Dry eye disorders. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology*. Vol 2. WB Saunders Co; 2000:982-1000.
31. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:337-42
32. Wilson SE, Inflammation: A unifying theory for the origin of dry eye syndrome *Manag Care* 2003;12(2):14-9
33. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM, et al. Androgens and dry eye in Sjogren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:312-24

34. Sullivan DA, Rocha EM, Ullman MD, et al. Androgen regulation of the meibomian gland. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438:327-31.
35. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, et al. Androgen influence of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(12):3732-42.
36. Baudouin C. The pathology of dry eye *Surv Ophthalmol*. 2001;45(2):211-20
37. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye *Prog Retin Eye Res*. 1998;17(4):565-96
38. Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001;45(2):199-202.
39. Beuerman RW, Stern ME Neurogenic inflammation: a first line of defense for the ocular surface. *Ocul Surf*. 2005;3(4):203-6.
40. Knop E, Knop N Anatomy and immunology of the ocular surface *Chem Immunol Allergy*. 2007;92:36-49.
41. Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2009;3:405-10
42. Rheinstrom SD. Dry Eye. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Mosby Int: London, 1999, sec:5;14
43. Djalilian AR, Hamrah P, Pflugfelder SC. Dry eye. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. Elsevier Mosby: United Kingdom, 2005, 1;42:521-40
44. Witcher JP. Clinical diagnosis of the dry eye. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27(1):7-24
45. Calonge M. The treatment of dry eye *Surv Ophthalmol*. 2001;45(2):227-39
46. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23(3):272-85
47. Abelson MB. Dry eye, today and tomorrow. *Review Ophthalmology*. 2000;11:132-34.
48. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
49. Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:44
50. Ozcura F, Aydin S, Helvaci MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15(5):389-93.
51. Topalkara C Güler. Kuru Göz Tanısında İmpresyon Sitolojisi *T Klin Oftalmoloji* 1996, 5: 349-55
52. Vitali C, Bombardieri S, Johnson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;1:554-8.

53. Lemp MA. Contact lenses and associated anterior segment disorders: dry eye, blepharitis, and allergy. *Ophthalmol Clin N Am* 2003;16(3): 463-9
54. Chiang B, Asbell PA, Franklin B. Phenol red thread test and Schirmer test for tear production in normal and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:337.
55. Gupta A, Heigles TJ, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:851.
56. Lee JH, Kee CW. The significance of tear film break-up time in the diagnosis of dry eye syndrome. *Korean J Ophthalmol.* 1988;2(2):69–71
57. Djalilian AR, Hamrah P, Pflugfelder SC. Dry Eye. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. Elsevier Mosby: Philadelphia, 2005;521–40
58. Watanabe H, Tanaka M. Rose bengal staining and expression of mucin-like glycoprotein in cornea epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:357.
59. Norn MS: Lissamine green. Vital staining of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1973;51:483-91
60. Srinivasan S, Joyce E, Jones LW. Tear osmolality and ferning patterns in postmenopausal women. *Optom Vis Sci* 2007;84(7):588-92
61. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-61
62. Yokoi N, Bron A, Tiffany J. Reflective meniscometry: a noninvasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 1999;83:92-7
63. Karadayi K, Ciftci F, Akin T, et al. Increase in central corneal thickness in dry and normal eyes with application of artificial tears: a new diagnostic and follow-up criterion for dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2005;25(6):485-91
64. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Basal and reflex human tear analysis. I. Physical measurements. Osmolarity, basal volumes, and reflex flow rate. *Ophthalmology* 1981; 88:852-7
65. Van Haeringen N.J. Clinical biochemistry of tears. *Survey Ophthalmol* 1981;26:84-95
66. Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin A and cyclosporine A 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):206–13.
67. Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci* 2008; 85(8):668–74.
68. Pflugfelder SC Maskin SL, Anderson B et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:444-57
69. Amin AR, Attur MG, Thakker GD, et al. A novel mechanism of action of tetracyclines: effects on nitric oxide synthases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:14014-19



70. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, et al. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:88-92.
71. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9.
72. Barney NP. Can hormone replacement therapy cause dry eye. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:641-2.
73. Lemp MA. Management of Dry Eye Disease. *Am J Manag Care* 2008;14(3):88-101
74. Lemp MA. New strategies in the treatment of dry-eye states. *Cornea* 1999;18:625-32.
75. Sahlin S, Chen E, Kaugesaar T, et al. Lennerstrand G. Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage. *Am J Ophthalmol* 2000;129:481-6.
76. Abnormalities of the tears and treatment of dry eyes. In: *The cornea*. Kaufman HE, Barron BA, McDonald M, Kaufman SC. editors. Boston: Butterworth-Heinemann 2000: 43-62.
77. DeBakey ME. Cyclosporin A: a new era in organ transplantation. *Compr Ther.* 1984;10:7-15
78. Stepkowski SM. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Rev Mol Med.* 2000;2000:1-23
79. Chen W, Cao L, Hara K, et al. Effect of immunosuppression on survival of allograft limbal stem cells. *Jpn J Ophthalmol.* 2004;48:440-7
80. Dick AD, Azim M, Forrester JV. Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporin A. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:1107-12.
81. Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, et al. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea.* 1993;12:315-23.
82. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, et al. Phase 3 safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology.* 2005;112:1790-94
83. Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(3):321-38.
84. Foulks GN. Topical cyclosporine for treatment of ocular surface disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46(4):105-22.
85. Crabtree GR, Olson EN. NFAT signaling: choreographing the social lives of cells. *Cell.* 2002;109:67-79
86. Reynolds NJ, Al-Daraji WI. Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:555-61

87. Waldmeier PC, Zimmermann K, Qian T, et al. Cyclophilin D as a drug target. *Curr Med Chem*. 2003;10:1485-506
88. Strong B, Farley W, Stern ME, et al. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*. 2005;24:80-5.
89. Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*. 2004;305:626-9
90. Sullivan PG, Rabchevsky AG, Waldmeier PC, et al. Mitochondrial permeability transition in CNS trauma: cause or effect of neuronal cell death? *J Neurosci Res*. 2005;79:231-9.
91. Foster CS, Rice BA, Dutt JE. Immunopathology of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 1991;98:1190-6.
92. Akpek EK, Dart JK, Watson S, et al. A randomized trial of topical cyclosporin 0.05% in topical steroid-resistant atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2004;111: 476-82
93. Metz DP, Hingorani M, Calder VL, et al. T-cell cytokines in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:817-24
94. Secchi AG, Tognon MS, Leonardi A. Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 1990;110:641-645.
95. Hill JC. The use of systemic cyclosporin a in human corneal transplantation: a preliminary report. *Documenta Ophthalmol*. 1986;62:337-44.
96. Henriquez AS, Korb DR. Meibomian glands and contact lens wear. *Br J Ophthalmol*. 1981;65:108-11.
97. Ong BL. Relation between contact lens wear and meibomian gland dysfunction. *Optometry Vis Sci*. 1996;73:208-10.
98. Hom MM. The use of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion for contact lens-intolerant patients. *Eye Contact Lens*. 2006;32:109-11.
99. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf*. 2003;3:107-26
100. Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, et al. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2006;25:171-5
101. Barton K, Monroy DC, Nava A, et al. Inflammatory cytokines in the tears of patients with ocular rosacea. *Ophthalmology*. 1997;104:1868-74
102. Wittpenn JR. Topical cyclosporine 0.05% for the treatment of chronic, active ocular rosacea. *Ophthalmology*. 2006;14:224-31

103. Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, et al. A significant role of stromal fibroblasts in progressive dry eye in patients with chronic GVHD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42:111-9
104. Rao SN, Rao RD. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye associated with graft versus host disease. *Cornea*. 2006;25(6):674-8
105. Foulks GN, Perfect JR, Schell AA. Fungal infections of the eye. *Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Science*. Philadelphia: Ed Jakobiec and Saunders; 1994:854-64.
106. Perry HD, Doshi SJ, Donnenfeld ED, et al. Topical cyclosporin A in the management of therapeutic keratoplasty for mycotic keratitis. *Cornea*. 2002; 21:161-3.
107. Zhao JC, Jin XY. Immunological analysis and treatment of Mooren's ulcer with cyclosporin A applied topically. *Cornea* 1993;12:481-8
108. Shimura M, Yasuda K, Fuse N, et al. Effective treatment with topical cyclosporin of a patient with Cogan syndrome. *Ophthalmologica* 2000;214:429-32
109. Akpek EK, Ilhan-Sarac O, Green WR. Topical cyclosporin in the treatment of chronic sarcoidosis of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1333-5
110. Chung MS, Pepose JS, El-Agha MS, et al. Confocal microscopic findings in a case of delayed-onset bilateral diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1467-70
111. Touzeau O, Borderie V, Razavi S, et al. Use of topical cyclosporin in microcrystalline keratopathy due to streptococcus. *J Fr Ophtalmol* 1999;22:662-5
112. Fox RI, Chan R, Michelson JB, et al. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984;27:459-61.
113. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, Shimmura S. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:390-5
114. Kruse FE, Tseng SC. Serum differentially modulates the clonal growth and differentiation of cultured limbal and corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34: 2976-89.
115. Van Setten GB, Tervo T, Tervo K, Tarkkanen A. Epidermal growth factor (EGF) in ocular fluids: presence, origin and therapeutical considerations. *Acta Ophthalmol Suppl* 1992;202:54-9.
116. Pastor JC, Calonge M. Epidermal growth factor and corneal wound healing. A multicenter study. *Cornea* 1992;11:311-4.
117. Collins MK, Perkins GR, Rodriguez-Tarduchy G, Nieto MA, Lopez-Rivas A. Growth factors as survival factors: regulation of apoptosis. *Bioessays* 1994;16:133-8

118. Gupta A, Monroy D, Ji Z, et al. Transforming growth factor beta-1 and beta-2 in human tear fluid. *Curr Eye Res* 1996;15: 605-14
119. Wilson SE, Lloyd SA, Kennedy RH. Basic fibroblast growth factor (FGFb) and epidermal growth factor (EGF) receptor messenger RNA production in human lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2816-20
120. Shimmura S, Ueno R, Matsumoto Y, et al. Albumin as a tear supplement in the treatment of severe dry eye. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1279-83.
121. Poon AC, Geerling G, Dart JK, et al. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1188-97
122. Nishida T, Ohashi Y, Awata T, et al. Fibronectin. A new therapy for corneal trophic ulcer. *Arch Ophthalmol* 1983;101:8
123. Nishida T, Nakamura M, Ofuji K, et al. Synergistic effects of substance P with insulin-like growth factor-1 on epithelial migration of the cornea. *J Cell Physiol* 1996;169:159-66.
124. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Martínez-Garchitorena J. Use of autologous serum in ophthalmic practice *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82(1):9-20
125. Young AL, Cheng AC, Ng HK, et al. The use of autologous serum tears in persistent corneal epithelial defects. *Eye* 2004;18:609-14
126. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, et al. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology* 2004; 111: 1115-1120
127. del Castillo JM, de la Casa JM, Sardina RC, et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum. *Cornea* 2002;21: 781-3.
128. Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, et al. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens- Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996;122:38-52.
129. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, et al.. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:56-69
130. Lynch SE, Colvin RB, Antoniades HN. Growth factors in wound healing: single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds. *J Clin Invest* 1989;84:640-6.
131. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225-8
132. Liu D, Sadhan Y. Surgical punctal occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1031-4.

133. Wenkel H, Rummelt V, Nauman GOH. Long term results after autologous nasal mucosal transplantation in severe mucus deficiency syndromes. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:279-84.
134. Geerling G, Honnicke K, Schröder C et al. Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238:45-52
135. Geerling G, Sieg P, Bastian GO, Laqua H. Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1998; 105:327-35
136. Jackson WB. Management of dysfunctional tear syndrome: A Canadian consensus. *Can J Ophthalmol* 2009;44(4):385-94.
137. Prummel M, Mourits M, Berghout A, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1989;321:1353-9
138. Georganas C, Ioakimidis D, Iatrou C, et al. Relapsing Wegener's granulomatosis: successful treatment with cyclosporin-A. *Clin Rheumatol.* 1996;15:189-92
139. Reinhard T, Sundmacher R, Godehardt E, et al. Preventive systemic cyclosporin A after keratoplasty at increased risk for immune reactions as the only elevated risk factor. *Ophthalmologie.* 1997;94:496-500.
140. Kaswan R, Salisbury M, Ward D. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:1210-16.
141. Tsubota K, Saito I, Ishimaru N et al. 1998. Use of topical cyclosporin A in a primary Sjogren's syndrome mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 39:1551-9.
142. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporin ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology* 2000;107:631-
143. Salib G, McDonald M, Smolek M. 2006. Safety and efficacy of cyclosporine 0.05% drops versus unpreserved artificial tears in dry-eye patients having laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg,* 32:772-8.
144. Sall K, Cohen S, Christensen M. 2006. An evaluation of the efficacy of a Cyclosporine-based dry eye therapy when used with marked artificial tears as a supportive therapy in dry eye. *Eye Contact Lens,* 32:21-6.
145. Pasternak AS, Miller WM. First-order toxicity assays for eye irritation using cell lines: parameters that affect in vitro evaluation. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 25: 253- 263.
146. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:579-83.

147. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomized controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88:647– 652
148. S Bekiş Kuru göz tedavisinde topikal %0.05'lik siklosporin A ile otolog serum kullanımının gözyaşında IL-6 ve IL-8 seviyeleri üzerine etkisinin ve impresyon sitolojik bulguların karşılaştırılması, Uzmanlık tezi Sivas 2008