

**T. C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KURU GÖZ TEDAVİSİNDE
TOPIKAL SİKLOSPORİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Dilek ÖZKAYA

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yavuz BARDAK**

2010 - ISPARTA

**T. C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KURU GÖZ TEDAVİSİNDE
TOPIKAL SİKLOSPORİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Dilek ÖZKAYA

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yavuz BARDAK**

2010 - ISPARTA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sabır ve anlayışıyla bana her zaman destek olan değerli hocam Prof. Dr. Yavuz Bardak'a; eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. Mustafa Durmuş ve Doç. Dr. Osman Çekiç'e; asistanlığım süresince bana her konuda verdiği destek ve katkılardan dolayı Yrd. Doç. Dr. Ufuk Şahin Tığ'a; tezimin hazırlanmasına ve eğitimime katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Özlem Tök'e; deneyimlerini benimle paylaşarak bana katkıları olan Dr. Fadime Kendir, Dr. Aykut Arslan Yıldız ve Dr. Göksel Akar'a; birlikte huzurlu bir çalışma ortamı bulduğum değerli arkadaşlarım Dr. Aykut Demirkol, Dr. Mustafa Muhterem Ekim ve diğer asistan arkadaşlarıma; asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım Göz Hastalıkları Anabilim Dalı poliklinik ve servis hemşire, sekreter ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan, benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen anne ve babama; bana hep destek olup güvenen ablam ve kardeşime; sevgisi, inancı ve desteği ile en sıkıntılı anlarımda her zaman yanımda olan sevgili eşime ve hayatımın en önemli varlıkları olan oğullarıma teşekkür ederim.

Dr. Dilek ÖZKAYA

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----------|
| Teşekkür | i |
| İçindekiler | ii |
| Kısaltmalar | v |
| Şekil ve Grafikler | vi |
| Tablolar | vii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1 Kornea | 2 |
| 2.2 Konjonktiva | 3 |
| 2.3 Gözyaşı Filmi | 4 |
| 2.3.1 Gözyaşı Bezleri | 5 |
| 2.3.2 Gözyaşı Film Tabakaları | 6 |
| 2.3.3 Gözyaşı Sıvısının Bileşenleri | 7 |
| 2.4 Kuru Göz | 9 |
| 2.4.1 Risk Faktörleri | 10 |
| 2.4.2 Etiyopatogenez | 11 |
| 2.4.3 Gözyaşı Yetersizliğine Bağlı Gelişen Kuru Göz | 12 |
| 2.4.3.a Sjögren Sendromu | 12 |
| 2.4.3.b Sjögren Sendromuna Bağlı Olmayan Gözyaşı Yetersizliği | 13 |
| 2.4.4 Aşırı Gözyaşı Buharlaşmasına Bağlı Gelişen Kuru Göz | 13 |
| 2.4.5 Kuru Göz Etiyopatogenezinde İnflamasyonun Önemi | 15 |
| 2.5 Kuru Gözde Klinik Bulgular | 16 |
| 2.5.1 Semptomlar | 16 |
| 2.5.2 Bulgular | 17 |
| 2.6 Kuru Göz Tanısı | 17 |
| 2.6.1 Anamnez | 18 |
| 2.6.2 Kuru Göz Anketleri | 18 |
| 2.6.3 Schirmer Testi | 19 |
| 2.6.4 Gözyaşı Filmi Kırılma Zamanı | 19 |
| 2.6.5 Oküler Yüzeyin Boyanması | 20 |

| | |
|--|----|
| 2.6.5.a Floresein | 20 |
| 2.6.5.b Lissamin Yeşili | 21 |
| 2.6.5.c Rose Bengal | 21 |
| 2.6.6 Fenol Kırmızısı Testi | 22 |
| 2.6.7 Gözyaşı Menisküs Yüksekliği | 22 |
| 2.6.8 Gözyaşı Ozmolaritesinin Ölçümü | 23 |
| 2.6.9 Gözyaşı Mukus Ferning Testi | 23 |
| 2.6.10 Gözyaşı Lizozim Testi | 24 |
| 2.6.11 Konjonktiva İmpresyon Sitolojisi | 24 |
| 2.7 Kuru Göz Tedavisi | 26 |
| 2.7.1 Gözyaşı Destek Tedavisi | 26 |
| 2.7.1.a Suni Gözyaşı Preperatları | 26 |
| 2.7.2 Gözyaşı Retansiyon Tedavisi | 29 |
| 2.7.2.a Punktum Tıkaçları | 29 |
| 2.7.2.b Cerrahi Punktal Oklüzyon | 30 |
| 2.7.2.c Terapötik Kontakt Lensler | 30 |
| 2.7.2.d Tarsorafı | 31 |
| 2.7.3 Biyolojik Olarak Gözyaşına Benzeyen Maddeler | 31 |
| 2.7.3.a Otolog Serum | 31 |
| 2.7.3.b Tükrük Bezi Ototransplantasyonu | 31 |
| 2.7.4 Gözyaşı Sekresyonunun Uyarılması (sekretagoglar) | 32 |
| 2.7.4.a Diquafosol | 32 |
| 2.7.4.b Pilokarpin | 32 |
| 2.7.4.c Cevimelin | 32 |
| 2.7.5 Anti-inflamatuar Tedavi | 33 |
| 2.7.5.a Topikal Kortikosteroidler | 33 |
| 2.7.5.b Tetrasiklinler | 34 |
| 2.7.5.c Siklosporin | 34 |
| 2.7.6 Diğer Tedaviler | 38 |
| 2.7.6.a Esansiyel Yağ Asitleri | 38 |
| 2.7.6.b Topikal A Vitamini | 39 |
| 2.7.6.c Hormon Tedavisi | 39 |

| | |
|-----------------------------|----|
| 3. MATERYAL ve METOD | 42 |
| 4. BULGULAR | 46 |
| 5. TARTIŞMA | 53 |
| 6. SONUÇLAR | 60 |
| ÖZET | 61 |
| SUMMARY | 62 |
| KAYNAKLAR | 63 |

KISALTMALAR

DEWS: Kuru Göz Çalışma Grubu (Dry Eye WorkShop)

GKZ: Gözyaşı filmi kırılma zamanı

ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

MMP: Matriks metalloproteinaz

MUC: Müsin benzeri glikoprotein

NEI: Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü (National Eye Institute)

OSDI: Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (Ocular Surface Disease Index)

SLE: Sistemik lupus eritematosus

TNF- α : Tümör nekroze edici faktör- α

ŞEKİL VE GRAFİKLER

| | |
|--|----|
| Şekil-1. Siklosporinin yapısı | 35 |
| Şekil-2: Korneal ve konjonktival boyanma, Oxford Şeması | 45 |
| Grafik-1. OSDI skorlarının tedavi öncesi ve takiplerdeki karşılaştırmaları | 47 |
| Grafik-2. Schirmer testi değerlerinin tedavi öncesi ve takiplerdeki karşılaştırmaları | 48 |
| Grafik-3. GKZ değerlerinin tedavi öncesi ve takiplerdeki karşılaştırmaları | 50 |

TABLULAR

| | |
|---|----|
| Tablo-1. Gözyaşının fiziksel özellikleri, bileşenleri ve gözyaşında bulunan elektrolitler | 8 |
| Tablo-2. Kuru gözün etyolojik sınıflaması, gözyaşı yetersizliği | 14 |
| Tablo-3. Kuru gözün etyolojik sınıflaması, aşırı gözyaşı buharlaşması | 15 |
| Tablo-4. Kuru göz şiddeti derecelendirme şeması | 25 |
| Tablo-5. Kuru göz şiddetinin derecesine göre tedavi seçenekleri | 41 |
| Tablo-6. OSDI anketi | 44 |
| Tablo-7. OSDI skorlarının tedavi öncesi ve takiplerdeki değerleri | 46 |
| Tablo-8. Tedavi öncesi OSDI skorunun takiplerdeki OSDI skorlarıyla karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri | 47 |
| Tablo-9. Schirmer testinin tedavi öncesi ve takiplerdeki değerleri | 48 |
| Tablo-10. Tedavi öncesi ve takiplerdeki Schirmer testinin karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri | 49 |
| Tablo-11. GKZ'nin tedavi öncesi ve takiplerdeki değerleri | 49 |
| Tablo-12. Tedavi öncesi ve kontrollerdeki GKZ'nin karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri | 50 |
| Tablo-13. Tedavi öncesi ve takiplerdeki floresein ile korneal boyanma skorları | 51 |
| Tablo-14. Tedavi öncesi ve takiplerdeki floresein boyanma skorlarının karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri | 51 |
| Tablo-15. Tedavi öncesi ve takiplerdeki lissamin yeşili ile konjonktival boyanma skorları | 52 |
| Tablo-16. Tedavi öncesi ve takiplerdeki lissamin yeşili ile boyanma skorlarının karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri | 52 |

1. GİRİŞ

Kuru göz, gözyaşı miktarındaki yetersizliğe veya gözyaşının aşırı buharlaşmasına bağlı olarak gelişen ve oküler rahatsızlık, kuruluk, kaşıntı, yanma, ağrı ve gözde yabancı cisim hissine neden olan gözyaşı filmi bozukluğudur (1).

Kuru gözün patogeneğinde birçok faktör rol oynamaktadır. Geçmişte kuru gözün gözyaşı sekresyonundaki azalmadan veya aşırı buharlaşmadan kaynaklandığı düşünülmekteydi (2-4). Ancak, geniş kapsamlı araştırmalar gözyaşı filmi bileşimindeki değişikliklerin (müsin içeriğinde azalma, sitokin ve büyüme faktörleri dengesinde değişiklik, aktive proteaz ve inflamatuvar marker konsantrasyonlarında artma ve ozmolaritede artma) hastalıkla ilişkili olduğunu göstermiştir (4-9).

Gözyaşı salınımında azalma sonucu gelişen gözyaşı hiperozmolaritesi, proinflamatuvar uyarı olarak görev yapmaktadır (3). Bu uyarı inflamatuvar mediatörlerin üretilmesine yol açan mekanizmayı harekete geçirip T hücre lenfositlerini aktive ederek oküler yüzeyde hasar ve immun reaksiyona neden olur (10). Gözyaşı üretimindeki azalma ve inflamatuvar etkiler oküler yüzeyde hasar oluşumuna yol açarak kuru göz tablosunu oluşturur (11, 12).

Punktum tıkaçı ve suni gözyaşı gibi geleneksel kuru göz tedavileri gözyaşı hacmini arttırarak etki eden geçici önlemlerdir (13). Bununla birlikte, hastalığın inflamatuvar özelliği ile ilgili yeni görüşler kuru göz hastalığına tedavi yaklaşımında değişikliğe neden olmuştur (14). Kuru göz sendromunda inflamasyonun rol oynadığının fark edilmesi kısa dönem kortikosteroidler ve uzun dönem siklosporin gibi anti-inflamatuvar tedavi kullanımını gündeme getirmiştir (15, 16).

Bu çalışmada kuru göz tedavisinde topikal siklosporin kullanımının etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kornea

Pürüzsüz bir saydamlığa sahip olan kornea, skleranın devamıdır. Yarıçapı skleraninkinden daha küçük olduğu için saat camı gibi öne doğru çıkıntı yapar. Kornea çapı ön yüzde yatay ekseninde 11.5 mm, dikey ekseninde 10.6 mm'dir. Arka yüzde yatay ve dikey çap 11.7 mm'dir. Bu yüzden kornea önden bakıldığında eliptik, arkadan bakıldığında küreseldir. Kornea kalınlığı periferde 1 mm, santralde 0.5 mm'dir (17).

Kornea histolojik olarak 5 tabakadan oluşur. Bunlar dıştan içe:

1) Epitel: Yaklaşık olarak 35 μ kalınlığında olan, 5-6 katlı hücre tabakasından oluşan ve keratinize olmayan kornea epiteli, konjonktiva epitelinin devamıdır. Kornea epiteli mikroorganizma, yabancı cisim ve ilaçlara karşı güçlü bir bariyer oluşturur (18).

Epitel 3 tipte hücreden meydana gelmiştir;

- a. Epitel bazal membranına hemidesmosomlarla bağlanmış, sütun şeklinde, tek katlı bazal hücreler
- b. İnce, kanatsız uzantılara sahip, 2-3 kat halinde uzanan kanat hücreleri
- c. Birbirine köprülenmelerle tutunmuş, 2 kat halinde dizilmiş uzun ve ince bir yapı gösteren yüzey hücreleri (19).

2) Bowman tabakası: Stromanın yüzeysel tabakasını temsil eden asellüler bir yapıdır. Hasar gördüğünde rejenere olmaz (19).

3) Stroma: Kornea kalınlığının %90'ını oluşturan stroma, yaklaşık olarak 500 μ kalınlığındadır. Su oranı %78 olan stromanın, kuru ağırlığının %80'ini kollajen fibriller (tip I ve tip V), %15'ini ara madde ve %5'ini ise hücreler oluşturur. Stromanın hücresel kısmını kollajen lifler arasına sıkışmış, az sayıda ve yassı keratositler oluşturur. Keratositler yaralanmalarda fibrositlere dönüşebilirler. Stromanın ara maddesi keratan sülfat ve kondroidin sülfat bakımından zengindir (17, 20).

4) Descemet membranı: Kornea endotelinin bazal membranıdır. Limbusta sonlanır ve iridokorneal açıda Schwalbe çizgisini oluşturur. Ülserasyon ve yanıklarda korneal

perforasyona en dirençli katmandır. Elastik olan descemet membranının arka kısmı yaralanmalardan sonra endotel tarafından tekrar salgılanabilir (17).

5) Endotel: Altıgen hücrelerin tek sıra dizilimlerinden oluşmuştur. Endotel hücreleri arasındaki kuvvetli bağlar, kamaralar sıvısının kornea katları içine girmesini engeller. Herhangibir nedenden dolayı endotel hücrelerinin sayılarının azalması (600 hücre mm²'den az) kornea katlarında su miktarının artmasına neden olur (17).

Kornea avaskülerdir. Sinirleri duyuşal sinirlerdir ve trigeminal sinirin oftalmik dalı ile uzun siliyer sinirler tarafından inerve edilir. Kornea cilde göre 400 kez daha fazla duyuşal inervasyona sahip olduğundan kornea epitelini hasarlandığında çok ciddi göz ağrısı meydana gelir (21). Kornea, damarsız olduğu için, metabolik ihtiyaçlarını limbal damarlardan, endotel aracılığıyla ön kamara sıvısından ve gözyaşından karşılamaktadır.

2.2 Konjonktiva

Konjonktiva ince, saydam müköz bir membrandır. Epitel ve stroma olmak üzere iki tabakadan oluşur. Konjonktiva epitelini limbus ve mukokütanöz bileşkede non-keratinize skuamoz yapıda olup, diğer bölgelerde non-keratinize kolumnar epitel yapısındadır (22). Oküler Pemfigoid, superior limbik keratokonjonktivit, vitamin A eksikliği, kimyasal hasarlar ve ciddi kuru göz olgularında konjonktiva keratinizasyonu gelişebilir (23-27).

Limbal bölge hariç tüm konjonktiva yüzey epitelinde, özellikle fornikslerde ve alt nazal bulber konjonktivada yoğun olmak üzere müsin salgılayan goblet hücreleri bulunur. Goblet hücrelerindeki müsin salgısı sempatik ve parasempatik uyarı ile ayarlanır. Yaşla birlikte veya bazı hastalıklara bağlı olarak goblet hücrelerinde kayıp görülebilir (20, 28).

Konjonktiva anatomik olarak palpebral, forniks, bulber konjonktiva, plika semilunaris ve karünkül olmak üzere 5 kısımda incelenir:

- 1. Palpebral konjonktiva:** Göz kapaklarının iç yüzüne yapışiktır. Marjinal, tarsal ve orbital bölümleri vardır.

2. **Forniks konjonktivası:** Göz kapaklarıyla orbita arasındadır. Göz küresinin serbestçe hareket etmesini sağlar.
3. **Bulber konjonktiva:** Skleral ve limbal konjonktivadan oluşur. Skleral konjonktiva sklerayı örter, alttaki tenon kapsülüne yapışık olmadığı için cerrahi girişimlerde kolaylıkla diseke edilir. Limbal konjonktiva kornea çevresindeki 3 mm'lik alanı örter, alttaki tenon kapsülüne sıkıca yapışiktır.
4. **Plika semilunaris:** Karünkülün dış kısmındaki konjonktival kıvrımdır.
5. **Karünkül:** Alt ve üst kapakların iç açıda birleştiği yerdeki, küçük, kırmızı, üzeri hafif kıllı ve pürtüklü bir kabarıklığıdır (29).

Konjonktiva palpebral arter ve ön siliyer arter tarafından beslenir. Venöz drenaj ise üst ve alt oftalmik venle sağlanır. Lenfatik drenaj lateralde preaurikuler, medialde submandibuler lenf bezlerine olur. Konjonktivanın duyuşal inervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dallarıyla sağlanır (20).

2.3 Gözyaşı Filmi

Preoküler gözyaşı filmi oküler yüzeyi koruyan ve destekleyen çözülebilir antimikrobiyal proteinler ve büyüme faktörleri içeren hidrate mukus jelidir (30). Gözyaşının fonksiyonları;

1. Korneanın lubrikasyonu
2. Korneanın refraktif gücünün devam ettirilmesi
3. Gözün enfeksiyonlara karşı savunması
4. Hava ve avasküler kornea arasında gaz geçişinin sağlanması
5. Gözyaşı filmi hiperozmolaritesi ile korneal dehidrasyonun desteklenmesidir.

Preoküler gözyaşı filmi kornea beslenmesinin yanı sıra bulber ve palpebral konjonktivanın epitelyal dokularının göz kırpması sırasında oluşacak fiziksel hasardan korunması için gereklidir. Normal şartlar altında, gözyaşı filmi yukarıda belirtilen gereksinimleri yerine getirebilecek miktar ve kalitededir (31). Gözyaşı hacmi normalde $6.2 \pm 2.0 \mu\text{l}$ 'dir ve dakikada ortalama 1–2 μl gözyaşı salgılanır (32).

2.3.1 Gözyaşı Bezleri

- **Ana gözyaşı bezi:** Gözyaşının büyük kısmının üretildiği ana gözyaşı bezi orbitanın üst temporal kadranında lakrimal fossa içinde yer almaktadır. Badem şeklindeki bu bez levator aponörozunun lateral boynuzu tarafından ikiye bölünür. Büyük orbital lob ve küçük palpebral lobun kanalları üst temporal fornikse boşalır. Üst kapak çevrildiğinde bazen palpebral lob görülebilir.
- **Yardımcı gözyaşı bezleri (Krause ve Wolfring):** Esas gözyaşı bezi kitlesinin 1/10'u kadar olmalarına rağmen önemli rolleri vardır. Yardımcı gözyaşı bezleri esas gözyaşı bezinin aynısıdır ancak kanal sistemleri yoktur. Krause ve Wolfring bezleri konjonktivada en çok üst forniksde yer alırlar (33).

Lakrimal fonksiyonel ünite, gözyaşı bezleri, oküler yüzey (kornea ve konjonktiva), göz kapakları, meibomian bezleri ile duyuşal ve motor sinirlerden oluşmaktadır (34). Gözyaşı filminin üretimi refleks bir nöral halka ile düzenlenmektedir (35, 36).

Gözyaşı salgılanması temel ve refleks olmak üzere iki şekildedir:

1. Temel salgılanma: Krause ve Wolfring yardımcı gözyaşı bezleri tarafından üretilir. Normal koşullarda kornea ve konjonktivanın gereksinimlerini karşılamak için yeterlidir.
2. Refleks salgılanma: Refleksler sonucu uyarılan esas gözyaşı bezi, aşırı miktarda gözyaşı üreterek lakrimasyona neden olur.

Konjonktiva, kornea, iris ve burun mukozasının uyarılmalarında afferent yol trigeminal sinir, efferent yol fasiyal sinirden (parasempatik lifleri) oluşur ve refleks sekresyon gelişir. Konjonktivit, keratit, iritis ve rinitte görülen sulanma bu mekanizmayla gerçekleşir. Ayrıca esneme, kusma ve öksürükte de aynı yolla sulanma oluşur. Aşırı ışıktta ortaya çıkan lakrimasyonda refleksin afferent yolunun optik sinir, psişik ağlamada ise afferent yolun trigeminal sinir olduğu düşünülmektedir (37).

2.3.2 Gözyaşı Film Tabakaları

Gözyaşı film tabakası içten dışa doğru üç tabakadan oluşur: Müsin, aköz ve lipid tabaka.

Müsin tabaka: Gözyaşı film tabakasının en iç tabakasını oluşturan müsin tabaka 0.02–0.05 μ kalınlığında olup konjonktivadaki goblet hücrelerinden, limbal konjonktivadaki Manz bezlerinden ve fornikslerdeki Henle kriptlerinden salgılanır (35, 38).

Müsin tabaka korneanın lubrikasyonunu ve korunmasını sağlar, aköz tabakayı kornea epiteline yaklaştırır, kurumayı ve bakteriyel kontaminasyonu önler (39). Kornea epiteli hidrofobiktir, müsin tarafından oluşturulan hidrofilik tabaka aköz tabakanın oküler yüzey üzerinde dağılımını kolaylaştırır. Oküler müsin epitelyal hücreleri ıslatır ve hidrate eder, yüzey gerilimini azaltır ve böylece gözyaşı film stabilitesini artırır (40). Ayrıca müsin tabaka hem bakterilerin oküler yüzeye bağlanmasını engeller hem de mukozal yüzeyde IgA toplanmasını sağlar (41).

Gözyaşında tespit edilen müsinler; müsin benzeri glikoprotein (MUC)-1, MUC-2, MUC-4, MUC-5AC, MUC-7, MUC-13, MUC-15, MUC-16 ve MUC-17' dir. Gözyaşındaki müsinler transmembran müsinler ve salgılanan müsinler olarak 2'ye ayrılır. Transmembran müsinler (MUC-1, MUC-4, MUC-13, MUC-15, MUC-16 ve MUC-17) patojenlere karşı bariyer olarak görev yapan glikokaliksleri oluştururlar. Salgılanan müsinler (MUC-5AC, MUC-2 ve MUC-7) polimerler oluşturarak müsin viskoelastik özellik kazandırır, bu şekilde gözün açılıp kapanması sırasında oluşabilecek oküler yüzey hasarı önlenmiş olur (42).

Aköz tabaka: Kalınlığı 7–8 μ olan aköz tabakanın % 95'i esas gözyaşı bezinden, % 5'i ise yardımcı gözyaşı bezlerinden salgılanır. Toplam gözyaşı kalınlığının % 98'ini oluşturan aköz tabaka gözyaşı film tabakasının esas kısmını oluşturmaktadır (43, 44). Gözyaşı filminin aköz tabakası oküler yüzeyin lubrikasyonu ve korunmasında etkilidir. Kornea ve konjonktivayı yabancı cisimlerden temizler ve immünglobulinleri (Ig) içeren antibakteriyel faktörleri ihtiva eder.

Aköz tabaka yüzey gerilimini azaltan, gözyaşı filminin viskozitesine katkıda bulunan ve aköz tabakanın yayılımını artıran çözünebilir müsinler de içermektedir

(45). Aköz tabakada ayrıca oküler yüzey savunmasına katılan laktoferrin, lizozim, sekretuar IgA (sIgA), IgG, IgM, albumin, transferin, seruloplazmin, gözyaşına spesifik prealbumin ve glikoproteinler bulunmaktadır (46, 47).

Lipid tabaka: Modifiye yağ bezleri olan meibomian bezleri ile Zeiss ve Moll bezlerinden üretilen lipid tabaka pürüzsüz bir optik yüzey sağlar, gözyaşının buharlaşmasını engeller ve gözyaşı filminin artıklarla kontaminasyonunu önler. Lipid tabaka polar ve nonpolar lipidlerden oluşmaktadır. Lipid tabakanın nonpolar kısmı daha yüzeyde yer alırken, çoğunlukla fosfolipidlerden oluşan polar kısım gözyaşı filminin aköz tabakası üzerinde yayılır (48, 49).

Lipid tabaka oküler yüzey üzerinde yayıldığında gözyaşı filminin yüzey gerilimi azalır, böylece gözyaşı filmi içine su çekilmesine neden olarak gözyaşı filminin kalınlığı artar. Yüzey gerilimindeki azalma aynı zamanda göz kırpma sırasında lipidlerin yayılmasını sağlar. Lipid tabakanın çıkarılması gözyaşı filminin buharlaşmasına neden olur, gözyaşı filmi kırılma zamanı azalır ve gözyaşı ozmolaritesi artar. Gözyaşı ozmolaritesindeki artışın kuru göz patogeneziyle ilişkili olduğuna inanılmaktadır (48, 50).

Lipid sekresyonu, ya lipid sentezi ya da hücre matürasyonu ile regüle edilir. Androjenlerin diğer nonoküler yağ bezlerini regüle ettikleri bilinmektedir. Çalışmalarda androjenlerin meibomian bezlerinden lipid üretimini değiştirdikleri belirtilmektedir. Androjenlerin lipid sentezini artırırken östrojenlerin lipid sentezini azalttıkları ileri sürülmektedir (51, 52).

2.3.3 Gözyaşı Sıvısının Bileşenleri

Gözyaşı sıvısının %98.2'sini su, %1.8'ni solidler oluşturmaktadır. İmmunoelektroforetik çalışmalarda gözyaşının lipidler, proteinler, metabolitler, elektrolitler ve hidrojen iyonları ile enzimlerden oluştuğu gösterilmiştir. Gözyaşının fiziksel özellikleri, bileşenleri ve gözyaşında bulunan elektrolitler Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Gözyaşının fiziksel özellikleri, bileşenleri ve gözyaşında bulunan elektrolitler (53).

| | | |
|----------------------------|------------------|----------------|
| Fiziksel özellikler | pH | 7.4 (7.2–7.7) |
| | Ozmotik basınç | 308 mOsm/kg |
| Gözyaşı bileşenleri | Su | %98.2 |
| | Solidler | %1.8 |
| Elektrolitler | Na | 120–170 mmol/L |
| | K | 26–42 mmol/L |
| | Cl | 120–135 mmol/L |
| | HCO ₃ | 26 mmol/L |
| | Mg | 0.5–1.1 mmol/L |
| | Ca | 0.3–2 mmol/L |

Lipidler: Gözyaşı filminin sadece çok ince olan lipid tabakasında oldukları için gözyaşında çok az miktarda bulunurlar. Meibomian lipidlerinin kromatografik çalışmalarında hidrokarbonlar, trigliseridler, kolesterol esterleri ve düşük miktarda monogliseridler, digliseridler, serbest yağ asitleri, serbest kolesterol ile fosfolipidlerden oluştuğu gösterilmiştir (53).

Proteinler: Gözyaşının yaklaşık %0.4-1’ni oluştururlar. Gözyaşı bileşimindeki proteinin %60’nı albumin, geri kalanını globulin ve lizozim oluşturur.

Albumin: En önemli protein fraksiyonudur. Elektroforetik olarak bir prealbumindir ve serum prealbuminine benzer şekilde hareket eder (43).

İmmunglobulinler: Plazma hücreleri tarafından üretilirler. Gözyaşı sıvısında Ig A, Ig G ve Ig E bulunmaktadır. Ig A, serum konsantrasyonunun beş katı kadar olup gözyaşı ve tükürükte çok fazla miktarda bulunmaktadır (43).

IgA: Gözyaşı, tükürük ve kolostrumdaki esas immunglobulindir. IgA gözyaşı bezinde interstisyel plazma hücreleri tarafından sentezlendikten sonra hücrelerarası mesafeye geçerek sekretuar komponente bağlanır ve sekretuar IgA (sIgA) olarak salgılanır. Sekretuar IgA’nın görevi viral ve bakteriyel enfeksiyonları önlemek ve fagositoza opsoninler olarak katılmaktır.

IgG: Normal gözyaşında IgG çok düşük konsantrasyonda bulunmaktadır. Konjonktivanın mukozal yüzeyine olan hafif travmalardan sonra tespit edilebilir.

IgE: Atopik durumlarda Ig E seviyesi yükselir.

Lizozim: Normal gözyaşında lizozim konsantrasyonu diğer vücut sıvılarından daha yüksektir. Lizozim bakterilerin hücre duvarındaki polisakaritleri eriterek

bakteriyolitik etki gösterir. Sjögren sendromlu hastaların gözyaşında lizozim konsantrasyonu çok düşük bulunmuştur (53).

Metabolitler: Normal gözyaşında birkaç metabolit bulunduğu bildirilmiştir. Bunlar glikoz, üre, amino asitler ve laktat, histamin, prostaglandinler ve katekolaminler gibi diğer metabolitlerdir (53).

Elektrolitler ve Hidrojen İyonlar: Gözyaşında bulunan pozitif iyonları (katyon) sodyum (Na) ve potasyum (K), negatif iyonları (anyon) ise klor (Cl) ve bikarbonat (HCO₃) oluşturur. Ayrıca gözyaşında magnezyum (Mg) ve kalsiyum (Ca) da bulunur. Gözyaşındaki sodyum miktarı plazma ile yaklaşık aynı iken potasyum miktarı plazmadakinden fazladır. Hücre dışı ve hücre içi boşlukların ozmotik regülasyonunda esas rolü olan bu iki katyondur (53).

Enzimler: Gözyaşında konjonktivadan mekanik irritasyon sırasında sentezlenen glikolitik enzimler bulunmaktadır. Gözyaşında en yüksek konsantrasyonda bulunan enzim kornea epitelinden kaynaklanan laktat dehidrogenazdır. Gözyaşında ayrıca gözyaşı bezinden kaynaklanan lizozomal enzimler, amilaz ve peroksidaz da bulunur (53).

2. 4 Kuru Göz

Kuru göz için “keratokonjonktivitis sikka”, “kuru göz sendromu” ve son yıllarda “disfonksiyonel gözyaşı sendromu” gibi birkaç isim önerilmiştir. “Kuru göz” terimi hastalığı tam olarak tanımlamadığı ve bazı hastalarda primer olarak gözyaşı kalitesinde değişiklikler olduğu için onun yerine “disfonksiyonel gözyaşı sendromu” ismi öne sürülmüştür (54).

Kuru göz 1995 yılında NEI (Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü, National Eye Institute) tarafından “gözyaşı yetersizliğine veya aşırı buharlaşmaya bağlı olarak gelişen, interpalpebral oküler yüzeyde hasara ve oküler rahatsızlık semptomlarına neden olan gözyaşı film bozukluğu” olarak tanımlanmıştır (55).

2007 yılında Uluslararası Kuru Göz Çalışma Komitesi (International Dry Eye Workshop-DEWS) tarafından kuru göz için kapsamlı bir sınıflama sistemini de içeren çağdaş bir tanımlama bildirilmiştir. Komiteye göre “kuru göz, oküler

rahatsızlık semptomları, görme bozukluğu ve oküler yüzey hasarıyla birliktelik gösteren, gözyaşı instabilitesine yol açan gözyaşı ve oküler yüzeyin multifaktöryel hastalığıdır. Gözyaşı ozmolaritesinde artış ve oküler yüzey inflamasyonu hastalığa eşlik etmektedir". Bu komite üç gruptan oluşan bir sınıflama sistemi önermiştir (56):

1. Etyopatojenik sınıflama: a. Aköz yetmezliği (Sjögren veya non-Sjögren)
 - b. Aşırı buharlaşma (intrinsik veya ekstrinsik nedenler)
2. Mekanizmaya dayanan sınıflama: a. Gözyaşı hiperozmolaritesi
 - b. Gözyaşı film instabilitesi
3. Hastalığın ciddiyetine dayanan sınıflama: görsel semptomlar, konjonktival enjeksiyon, konjonktival boyanma, korneal boyanma, korneal/gözyaşı bulguları, kapak/meibomian bezler, gözyaşı filmi kırılma zamanı ve Schirmer testiyle ilişkili 4 gruptan oluşur (56).

Yıllardır kuru gözün sık rastlanan bir hastalık olduğu bilinmektedir. Son 20 yılda yapılan araştırmalara göre kuru göz prevelansının çeşitli yaş gruplarında %5-30 arasında olduğu tahmin edilmektedir (56). Başka bir çalışmada genel popülasyonda kuru göz prevelansının %11–20 arasında değiştiği bildirilmektedir (57). Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 yaş üzerinde yaklaşık 7.1 milyon kişinin kuru göz sendromuna bağlı oküler irritasyon semptomları yaşadığı belirtilirken (3), 40 yaş üzerindeki popülasyonun %6'sı ve 65 yaş üzerindeki popülasyonun %15'inde kuru göz olduğu söylenmiştir (58-60).

Kuru göz insidansının yaşla birlikte arttığı ve kadınlarda anlamlı olarak daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca artrit ve allerji gibi sistemik hastalıklarda kuru göz insidansı yüksek bulunmuştur (61).

2.4.1 Risk Faktörleri

Kuru göz için ileri yaş ve kadın cinsiyet (özellikle postmenopoz) iyi bilinen risk faktörlerindedir. Diğer risk faktörleri:

- Çevresel koşullar (düşük nem, yüksek sıcaklık, rüzgâr, sigara dumanı)
- Mesleki faktörler (bilgisayar veya mikroskopta çalışma)

- Beslenmeyle ilgili faktörler (düşük omega-3 veya yüksek omega-6 yağ asidi, düşük vitamin A alımı)
- Hormonal durum (androjen yetersizliği, postmenopozal hormon replasman tedavisi)
- Sistemik ilaçlar (antihistaminikler, antispazmodikler, trisiklik antidepresanlar ve atropin gibi antikolinergik ilaçlar, beta blokörler, diüretikler, sistemik izotretinoin, amiodaron, interferon, özellikle sadece östrojen içeren postmenopozal hormon replasman tedavileri)
- Topikal oftalmik ilaçlar (glokom ilaçları ve suni gözyaşları gibi prezervan içeren damlaların sık kullanımı)
- Kontakt lens kullanımı
- Refraktif cerrahi (LASIK)
- Parkinson hastalığı (göz kırpma oranında azalma sonucu)
- Diyabetes mellitus, otoimmün hastalıklar, HIV enfeksiyonu, radyasyon tedavisi, kemik iliği transplantasyonu (34, 62).

2.4.2 Etyopatogenez

Kuru göz birbiriyle etkileşimde olan, birçok mekanizmayı içeren multifaktöryel bir hastalıktır. Lakrimal fonksiyonel ünitenin herhangi bir komponentindeki fonksiyon bozukluğu gözyaşı filminin miktarında, bileşiminde veya dağılımında değişikliğe yol açarak kuru göze neden olabilir. Kuru gözde birbirini karşılıklı destekleyen iki mekanizma tanımlanmıştır: gözyaşı hiperozmolaritesi ve gözyaşı filmi instabilitesi (34).

1) Gözyaşı hiperozmolaritesi: Gözyaşı hiperozmolaritesi gözyaşı yetersizliğinden veya aşırı gözyaşı buharlaşmasından kaynaklanabilir. Hiperozmolar gözyaşı inflamatuvar basamakları aktive ederek gözyaşına inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olup oküler yüzey epiteline zarar verebilir. Akut inflamasyonda başlangıçta refleks sulanma ve göz kırpmada artış görülürken; kronik inflamasyonda aşırı buharlaşma ve gözyaşı instabilitesine neden olan korneal duyarlılık ve refleks

sekresyonda azalma izlenir. İnflamasyon ayrıca gözyaşı filmi instabilitesinde payı bulunan goblet hücre kaybı ve müsin üretiminde azalmaya da neden olabilir (34).

2) Gözyaşı filmi instabilitesi: Gözyaşı filmi instabilitesi hiperozmolariteye sekonder gelişebilir veya kendisi olayı başlatabilir. Gözyaşı filmi instabilitesi gözyaşı hiperozmolaritesine katkıda bulunan aşırı gözyaşı buharlaşmasına neden olur (34).

Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (International Dry Eye WorkShop, DEWS) tarafından 2007 yılında, kuru gözle ilgili tüm tanım ve sınıflamalar gözden geçirilerek etyopatogeneze göre sınıflama yapılmasına karar verilmiştir. Bu sınıflamada kuru göz, gözyaşı yetersizliğine ve aşırı gözyaşı buharlaşmasına bağlı olarak iki başlık altında incelenmiştir (56).

2.4.3 Gözyaşı Yetersizliğine Bağlı Gelişen Kuru Göz

Gözyaşı yetersizliğine bağlı gelişen kuru göz iki grupta incelenir: Sjögren sendromu ve Sjögren sendromuna bağlı olmayan gözyaşı yetersizliği (Tablo-2).

2.4.3.a Sjögren sendromu

Primer Sjögren sendromu gözyaşı ve tükürük bezlerinin aktive T-hücreleri tarafından infiltre edildiği, kuru göz ve kuru ağız semptomlarına neden olan otoimmün bir bozukluktur (34). Genel popülasyonda primer Sjögren sendromu prevalansının %1–3 olduğu tahmin edilmektedir. Her yaşta ve her iki cinsiyette de görülebilmemesine rağmen hastalık çoğunlukla kadınları (kadın/erkek: 9/1) hayatlarının 4. ve 5.dekatlarında etkilemektedir. Çoğu hastada ekzokrin bezlerin tutulumuyla birlikte hastalık ağrısız ve yavaş ilerleyen bir seyir gösterir. Ayrıca hastalarda hafif romatolojik şikayetler de bildirilmiştir (63-65).

Sekonder Sjögren sendromu romatoid artrit veya sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi diğer otoimmün hastalıklarla ilişkilidir (34).

2.4.3.b Sjögren sendromuna bağlı olmayan gözyaşı yetersizliği

Otoimmün hastalıklarla ilişkisi yoktur. Konjenital alakrima ve daha sıklıkla kazanılmış gözyaşı yetersizliklerini kapsar. Primer kazanılmış gözyaşı yetersizliği, gözyaşı bezi ve kanallarının hasarı sonucu ortaya çıkar, etyolojisi bilinmemekle birlikte yaşlanma ve hormonal etkiler nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

Sekonder kazanılmış gözyaşı yetersizliği nedenleri ise gözyaşı bezinin sarkoid granülom, lenfoma ve nörofibromlarla infiltrasyonu; gözyaşı bezinin HIV enfeksiyonu ve greft-versus-host hastalığıyla ilişkili olarak inflamasyonu; mukus üretimindeki yan etkilerine ek olarak gözyaşı yetersizliğine neden olduğu bildirilen vitamin A eksikliği; gözyaşı bezine giden sekretomotor liflerin engellenmesinden dolayı intermedier ve büyük yüzeyel petrozal sinirin etkilendiği 7. sinir felci ve gözyaşı bezi ablasyonudur (42).

2.4.4 Aşırı Gözyaşı Buharlaşmasına Bağlı Gelişen Kuru Göz

En sık neden meibomian bezlerin tıkanmasına bağlı olarak gelişen, posterior blefarit olarak ta bilinen meibomian bezi disfonksiyonudur. Diğer nedenler göz kapak aralığı bozuklukları veya kapak-göz küresi uyumsuzluğu, göz kırpma bozuklukları ve oküler yüzey bozukluklarıdır (34).

Meibomian bezi disfonksiyonu, lipid sekresyonunda azalma veya değişikliğe neden olarak gözyaşı buharlaşmasında artmaya, gözyaşı stabilitesinde azalmaya, lubrikasyon kaybına ve oküler yüzey epitelinde hasara yol açarak kuru göze sebep olur (66). Meibomian bezi disfonksiyonu kirpik diplerinin iltihabıdır. Stafilokokal veya seboreik olabilir, stafilokokal blefarit enfeksiyözdür. Seboreik blefarit ve meibomian bezi disfonksiyonu inflamatuardır, akne rozesea ve seboreik dermatit gibi sebace bezlerde fonksiyon bozukluğuna neden olan hastalıklarla birlikte seyreder (67). Aşırı gözyaşı buharlaşmasına bağlı gelişen kuru göz nedenleri Tablo-3'de özetlenmiştir.

Tablo-2: Kuru gözün etyolojik sınıflaması, gözyaşı yetersizliği (34).

| | | | | |
|-----------------------------|-------------|--------------------------------------|---------------------------|--|
| Gözyaşı yetersizliği | Sjögren | | Primer | Gözyaşı ve tükürük bezlerini etkileyen otoimmün hastalık |
| | | | Sekonder | Otoimmün hastalıklarla ilişkili (Romatoid Artrit, SLE) |
| | Non-Sjögren | Gözyaşı bezinde yetersizlik | Primer | — Konjenital alakrım — Familial disotonomi — Yaşla ilişkili gözyaşı yetersizliği |
| | | | Sekonder | — Gözyaşı bezinin infiltrasyonu (Sarkoidoz, lenfoma, AIDS, greft-versus-host hastalığı) — Gözyaşı bezinin ablasyonu — Gözyaşı bezinin denervasyonu |
| | | Gözyaşı bezi kanallarında tıkanıklık | Skatrizan konjonktivitler | — Eritema multiforme — Kimyasal ve termal yanıklar — Trahom — Skatrisyel pemfigoid |
| | | Refleks hiposekresyon | Duyusal blok | — Korneal cerrahi (LASIK) — Kontakt lens kullanımı — Diyabetes mellitus — Enfeksiyonlar (Herpes Simpleks keratiti, oftalmik herpes zoster) |
| | | | Motor blok | — 7. sinir hasarına sekonder — Multipl nöromatöz — Antikolinergik ilaçlar |

Tablo-3: Kuru gözün etyolojik sınıflaması, aşırı gözyaşı buharlaşması (34).

| | | | |
|-----------------------------------|--|--|--|
| Aşırı gözyaşı buharlaşması | Meibomian bez hastalıkları | Meibomian bezi disfonksiyonu | — Lokal hastalıklar — Sistemik dermatozlar (Akne rozesea, seboreik dermatit) — İlaç toksisitesi (izotretinoin) |
| | Kapak aralığı bozuklukları veya kapak/göz küresi uyumsuzluğu | — Ekzoftalmus (Tirotoksikoz) — Göz kapağı deformiteleri | |
| | Göz kırpma bozuklukları | Seyrek göz kırpma (Parkinson Hastalığı) | |
| | Oküler yüzey bozuklukları | Allerjik konjonktivit | |

Oküler yüzey bozuklukları, oküler yüzeyin tam olarak ıslanmamasına, gözyaşı kırılma zamanının azalmasına ve gözyaşı ozmolaritesinin artışına neden olarak kuru göze sebep olur. Topikal anestezi ve prezervan içeren suni gözyaşı damlalarının uzun süreli kullanımı ve A vitamini eksikliği de oküler yüzey bozukluklarına neden olabilir (68-72).

2.4.5 Kuru Göz Etiyopatogenezinde İnflamasyonun Önemi

Son yıllarda kuru gözün nedeni ve sonucu olarak görülen inflamasyonun kuru göz patogenezinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Kuru gözlü olgularda oküler yüzeyde kısır bir inflamasyon döngüsü gelişmektedir (73). Gözyaşı yetersizliği ve instabilitesine neden olan gözyaşı bezi disfonksiyonu oküler yüzeyi tahriş edebilir ve gözyaşı yetersizliğini artıran inflamasyona katkıda bulunabilir. Gözyaşı bezinin epitel hücreleri tarafından T-lenfositlerin aktivasyonunu sağlayan sitokinler salınır.

Sonuçta T- lenfositlerden salınan proinflamatuvar sitokinler inflamasyonu daha da artırır. Bu nedenle gözyaşı sitokinler içerir. Oküler yüzey de inflamatuvar cevaba (inflamatuvar hücre infiltrasyonu, epitelyal aktivasyon, sitokin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin artışı, matriksleri boşaltan enzim aktivitesinde artış) katkıda bulunarak tepki gösterir (73). Kuru gözde inflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α ; immünolojik adezyon moleküllerinden MHC-II ve ICAM-1 antijenlerinin düzeyi artmıştır. İnflamatuvar sitokinlerden IL-6, normal gözlerle karşılaştırıldığında kuru gözlü olgularda en fazla artış gösteren sitokindir (74).

Konjonktiva epitelindeki inflamatuvar sitokinlerin düzeyi ile oküler irritasyon semptomları ve korneal floreseinin boyanma şiddeti arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. İnflamatuvar sitokinler ve inflamatuvar mediatörler de Sjögren sendromlu olgulardaki konjonktival skuamöz metaplazi şiddeti ile pozitif koreledir (11).

İnflamasyonun bulunmadığı normal bireylerde lenfositler apoptoza uğrarlar. İnflamasyon varlığında apoptotik süreç durdurulur ve lenfositler aktive olurlar. Daha sonra dokuya ilave T hücrelerinin gelmesine ve inflamasyon düzeyinin artmasına neden olan proinflamatuvar sitokinler salınır (30).

Kuru gözlü olguların gözyaşında çeşitli metalloproteinaz düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) gibi bu enzimler, korneal epitelyal bariyer fonksiyonunu oluşturan korneal epitelyal bazal membranı ve sıkı bağlantı proteinlerinin lizisine neden olmaktadır. MMP-9 korneal epitel deskumasyonunda fizyolojik rol oynamaktadır. Klinik bulgular inflamatuvar mediatörleri inhibe eden anti-inflamatuvar tedavinin kuru göz semptom ve bulgularını azalttığını göstermektedir (3).

2.5 Kuru Gözde Klinik Bulgular

2.5.1 Semptomlar

- Yanma
- Kaşıntı

- Yabancı cisim hissi
- Batma
- Kuruluk
- Fotofobi
- Oküler yorgunluk
- Kızarıklık
- Bulanık görme
- Sulanma
- Gözde ipliksi mukus birikimi (75, 76).

2.5.2 Bulgular

- Kırmızı göz
- Gözyaşında mukuslar ve kalıntılar izlenmesi
- Kapak kenarında yağlı birikintiler
- Gözyaşı menisküsünün incelmesi
- Gözyaşı filmi kırılma zamanında azalma
- Kornea ve konjonktivada boyanma
- Korneal bulgular: Filamenter keratit, mikrobiyal keratit, korneal neovaskülarizasyon, ülserasyon, perforasyon ve skarlaşma (34, 76).

2.6 Kuru Göz Tanısı

Kuru gözlü olgularda tanı konmasını sağlayan altın standart bir yöntem yoktur. Klinikte kuru göz tanısında sıklıkla kullanılan yöntemler şunlardır:

2.6.1 Anamnez

Kuru göz tanısında kullanılan önemli parametrelerden biridir. Kuru gözlü olguların çoğunda semptomlar diüurnal özellik gösterir, günün ilerleyen saatlerinde şikayetler daha da artar. Çevresel koşullar semptomların şiddetini değiştirebilir. Düşük nem, sigara dumanı, gözlerin uzun süreli kullanımı (bilgisayar ve televizyon), klima, kuru ısıtıcılar (soba, kalorifer vb.), soğuk ve rüzgârlı havalar şikayetlerin yoğunlaşmasına neden olur (34, 75).

2.6.2 Kuru Göz Anketleri

Anamnez dışında semptomları sorgulayan anketler tanıda yardımcıdır. En sık kullanılan anketler;

- Ocular Surface Disease Index (OSDI)
- McMonnies Dry Eye Questionnaire
- Canadian Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES) Questionnaire
- Dry Eye Epidemiology Projects (DEEP) Questionnaire
- Womens' Health Study (WHS) Questionnaire
- National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)
- Dry Eye Questionnaire (DEQ)
- Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ)
- Dry Eye Disease Impact Questionnaire (DEDIQ)
- Ocular Comfort Index (OCI) (34) .

OSDI anketi 12 sorudan oluşan bir ankettir. Bu ankette kuru gözle ilişkili oküler irritasyon semptomları ve bu semptomların görsel fonksiyonlar üzerine olan etkileri değerlendirilir. Semptomların sıklığı da sorgulandığı için kuru gözün şiddeti de derecelendirilebilir (77).

McMonnies anketi 14 sorudan oluşmaktadır ve risk faktörleri üzerinde odaklanmıştır. Bu ankette yaş, cinsiyet, kontakt lens öyküsü, kuru göz semptomları, daha önce aldığı kuru göz tedavileri, çevresel uyaranlarla ilişkili sekonder semptomlar, kuru göz sendromuyla ilişkili diğer hastalıklar (artrit, Sjögren

sendromu, tiroid hastalıkları), müköz membranlarda (ağız, boğaz, vajen) kuruluk ve ilaç kullanımları sorgulanmaktadır. Ancak hem içerik olarak hem de güvenilirlik ve geçerlilik açısından yeterli değildir (78).

2.6.3 Schirmer Testi

Gözyaşı miktarını belirlemede kullanılan bir testtir. Topikal anestetik veya boya damlatılması, kapak manüplasyonu ve biyomikroskopik muayene test sonucunu etkileyebileceğinden dolayı ilk önce Schirmer testi yapılmalıdır (79, 80).

Schirmer 1 testi: Anestezili veya anestezisiz yapılabilir. Schirmer 1 testi için alt kapağın 1/3 orta ve 1/3 dış kısmının birleştiği bölgede alt konjonktival fornikse 5x35 mm boyutlarındaki standart Schirmer filtre kağıdı yerleştirildikten sonra 5 dakika beklenir ve filtre kağıdındaki ıslanma miktarı mm olarak ölçülür (81).

Anestezisiz 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 (13, 82).

Schirmer 2 testi: Refleks gözyaşı sekresyonunu değerlendirmek için uygulanan bir testtir. Bu testte nazal mukoza pamuklu çubuklarla irrite edilir ve Schirmer 1 testinde olduğu gibi filtre kağıdındaki ıslanma miktarı 5 dakika sonra değerlendirilir. Sonuç 15 mm'nin altında ise patolojik olarak kabul edilir (38).

2.6.4 Gözyaşı Filmi Kırılma Zamanı (GKZ)

Gözyaşı filminin stabilitesini değerlendirmek için uygulanan bir testtir. Bu test sıklıkla kuru göz tanısında kullanılan en etkili ve basit testlerden biri olarak bilinir (83).

Gözyaşının boyanması için floresein damla veya floresein emdirilmiş kağıt şeritler kullanılır. Floreseinin oküler yüzeyde etkili olarak dağılması için hastadan 3–4 kez gözünü kırpması istenir. Biyomikroskopta mavi kobalt ışığı altında son göz

kırpmadan sonra ilk kuru nokta oluşana kadar geçen süre saniye olarak kaydedilir. GKZ'nin normal değeri 10–40 saniyedir, 10 saniyenin altındaki değerlerde gözyaşı stabilitesi azalmış olarak değerlendirilir (84).

GKZ ayrıca floresein boya kullanılmadan invaziv olmayan bir yöntemle de ölçülebilir. Kornea üzerine yansıtılan görüntü üzerinde ilk kuru nokta ortaya çıkana kadar geçen süre saniye olarak belirlenir (81).

2.6.5 Oküler Yüzeyin Boyanması

Vital boyaların damlatılmasından sonra oküler yüzey boyanmasının derecelendirilmesi, kuru göz tanısının önemli bir komponentidir. Oküler yüzeyin çeşitli boyalara boyanması hastalığı tanımlamak, şiddetini değerlendirmek ve tedaviye verilen klinik cevabı takip etmek için kullanılır (85).

Kuru gözde oküler yüzey boyanmasının derecesini standardize etmek ve epitelyal yüzey hasarının miktarını belirlemek için Oxford derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Oxford derecelendirme sisteminde A'dan E'ye kadar işaretlenmiş bir dizi panel bulunmaktadır ve bu panellerde E'ye doğru hastalığın şiddeti giderek artmaktadır (85).

Tüm kornea yüzeyindeki boyanmayı gözlemek ve derecelendirmek için muayene eden kişinin hastanın üst göz kapağını hafifçe kaldırması önemlidir. Konjonktiva için, hasta horizontal planda nazale doğru bakarken temporal, interpalpebral konjonktiva gözlemlenir; hasta temporale bakarken nazal konjonktiva gözlemlenir (85).

Oküler yüzeyin boyanması için farklı vital boyalar seçilebilir, bunların her birinin avantaj ve dezavantajları vardır. Oküler yüzey boyanması için kullanılan boyalar; floresein, lissamin yeşili ve Rose bengaldir (85) .

2.6.5.a Floresein

Floresein sodyum tek dozluk formda %2'lik solüsyon veya floresein emdirilmiş ucu olan kağıt şeritler şeklinde de bulunabilir. Şeridi ıslatmak ve dilüe olan floreseini

oküler yüzeye akıtmak için serum fizyolojik kullanılır. Floresein sodyum çoğunlukla fizyolojik pH'da iyonize olmaktadır ve sağlam kornea dokusuna penetre olmamaktadır ya da vital dokuları boyamamaktadır. Epitelyal bir defektin varlığında damlatıldıktan sonra mümkün olduğunca hızlı bir şekilde boyanma derecelendirilmelidir, çünkü boya hızla doku içine difüze olmaktadır (85).

Bu yöntem ile hem kornea hem konjonktiva epitelindeki hasar görülebilir. Korneal ve konjonktival epitel defektleri mavi ışık altında yeşil görülür. Kuru gözde epitel erozyonları daha çok interpalpebral alandaki açıkta kalan oküler yüzeydedir. Floresein minimal irritasyona sebep olmakla birlikte iyi tolere edilen bir boyadır (86).

2.6.5.b Lissamin Yeşili

Konjonktiva ve korneanın boyanmasında kullanılan sentetik, organik asit boyadır. İki aminofenol grubu içeren lissamin yeşilinin oftalmik kullanılan konsantrasyonlarda toksik, teratojenik veya karsinojenik olmadığı gösterilmiştir (87). %1'lik solüsyon formunda veya kağıt şeritler şeklinde bulunmaktadır (85).

Lissamin yeşili müsin tabakasıyla korunmayan sağlıklı epitel hücreleri ile ölü veya dejenere hücreleri boyar. Rose bengal kullanımıyla ilişkili oküler rahatsızlık ve korneal toksisite daha az görülür ve kuru göz tanısında oldukça yararlıdır (11). Lissamin yeşili birçok hastada floresein kadar iyi tolere edilmektedir (85).

2.6.5.c Rose Bengal

Floresein türevi bir boyadır. %0.5 ve %1'lik solüsyonları ile kağıt şeritler şeklinde bulunmaktadır. %1'lik solüsyonla boyama kağıt şerit kullanımına göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Bazı klinisyenler boya uygulamasından önce topikal anestetik kullanımını önermemektedir, çünkü refleks sulanmayı azaltabilir ve sonuçta rahatsızlık hissini artırabilir. Diğerleri ise rose bengal boyama oldukça irrite edici olduğu için boya uygulamasından önce topikal anestetik kullanımını desteklemektedir (88).

Rose bengalin mukus ve ölü veya dejenere hücreleri boyadığı, hücre canlılığını kaybetmesine neden olduğu ve albumin, müsin gibi preoküler gözyaşı filmi komponentleriyle kaplı olmayan sağlıklı hücreleri de boyadıkları bildirilmiştir (87).

Rose bengal boyama için van Bijsterveld tarafından oküler yüzeyi 3 bölgeye ayıran (nazal bulber konjonktiva, temporal bulber konjonktiva ve kornea) bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Her bölgedeki boyanma 0–3 arasında derecelendirilmektedir, “0” boyanma olmadığını gösterirken “3” tüm bölgelerin boyanarak birleştiğini gösterir, bu sistemle maksimum skor 9’dur. Her göz için skorlar toplanır, 3.5 ve üzeri değerler kuru göz için testin pozitif olduğunu gösterir. Gözyaşı yetersizliğinde rose bengal interpalpebral konjonktivayı boyar ve tabanı limbusta olan bir üçgen şeklinde görülür (89).

2.6.6 Fenol Kırmızısı Testi

Gözyaşı miktarını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. İlk 3 mm’sine fenol kırmızısı emdirilmiş 75 mm’lik pamuk iplik Schirmer testindeki gibi alt kapağa yerleştirilip 15 saniye beklenir. Gözyaşı ile temas eden pamuk ipliğın rengi sarıdan kırmızıya döner. Pamuk ipliğın ıslanan kısmı mm olarak ölçüldüğünde 6 mm’nin altında ise kuru göz olarak değerlendirilir (90).

2.6.7 Gözyaşı Menisküs Yüksekliğı

Gözyaşı filminin büyük bir kısmı gözyaşı menisküsünde bulunur. Gözyaşı menisküs yüksekliğı gözyaşı yetersizliğine bağılı kuru gözde oldukça azalan ve gözyaşı miktarının belirlenmesinde yararlı olan bir testtir. Refleks sekresyonu da ölçen Schirmer testinin aksine gözyaşı menisküs yüksekliğı gözyaşı bazal sekresyonu ile ilişkilidir (91).

Gözyaşı menisküsünün yükseklik, yarıçap ve genişlik ölçümü için fotoğraflar kullanılabilir, ancak bu yöntem için floroseinle boyama veya speküler yansıma aleti gerekir. Bunun dışında gözyaşı menisküs ölçümleri için videomeniskometri

geliştirilmiştir. Ard arda gelen görüntülerden gözyaşı menisküs yarıçapı hesaplanabilir. Alt kapak sınırının merkezinde gözyaşı menisküs yarıçapı normal gözlere (0.30 ± 0.1 mm) göre kuru gözlü olgularda (0.17 ± 0.05 mm) anlamlı derecede düşük bulunmuştur (91).

2.6.8 Gözyaşı Ozmolaritesinin Ölçümü

Kuru gözlü olguların değerlendirilmesinde altın standart bir yöntem olduğu düşünülmesine rağmen ekipman yetersizliği ve çoğu ozmometrenin fazla miktarda gözyaşı (5–10 μ l) gerektirmesinden dolayı özellikle şiddetli kuru gözde kullanımı kısıtlı olduğu için klinikte çok fazla uygulanmamaktadır (92).

Gözyaşı filminin ozmolaritesi sıklıkla donma noktası depresyon metodu ile genellikle Clifton aleti kullanılarak ölçülür. Ancak bu alet yeterli tecrübe ve zaman gerektirir, ayrıca ekipmanı oluşturmak da zordur. Son zamanlarda kuru göz araştırmaları için daha uygun olan ve daha küçük miktarda ($< 1\mu$ l) gözyaşı gerektiren iki yeni ozmometre geliştirilmiştir. Kullanımı daha kolay ve hızlı olan bir mikrovolum donma noktası depresyon aleti (Model 3100 Tear Osmometer; Advanced Instruments, Inc., Norwood, MA) bildirilmiştir (92).

Normal gözyaşının ozmolaritesi 302 mOsm/l'dür, kuru gözde ise ozmolarite 340–350 mOsm/l'ye kadar yükselmektedir (82).

2.6.9 Gözyaşı Mukus Ferning Testi

Gözyaşı filminin stabilitesinin değerlendirildiği bir testtir. Gözyaşı sıvısı mikroskop lamı üzerinde kurutulduğunda gözyaşındaki çeşitli elektrolitler ile proteinler gibi makromoleküller arasındaki etkileşime bağlı olarak karakteristik “eğrelti otu” görüntüsü alınır. Bu test için yaklaşık 0.5 μ l gözyaşı örneği lam üzerine alınır ve oda ısısında kurumaya bırakılır. Işık mikroskopunda 10'luk büyütmede değerlendirilir. Rolando derecelendirme sistemine dayanarak kristalizasyon

evrelendirilir. Evre 1, fern paterninin izlendiği; evre 4 ise dejenere mukus tabakasının izlendiği görünümüdür (92, 93).

2.6.10 Gözyaşı Lizozim Testi

Gözyaşı lizozim tayini için en sık kullanılan yöntemlerden biri agar difüzyonudur. Bu yöntemde mikrokokus lisodektikus ekilmiş agar kullanılır, gözyaşı agar jeli içindeki deliklere yerleştirilip oda ısısında veya 37°C’de inkübe edilir. Bakterinin hücre duvarı lizozim tarafından eritilince şeffaf bir zon oluşur, lizozim miktarı ne kadar fazla ise oluşan şeffaf zonun çapı o kadar büyüktür. Normal gözyaşında lizozim miktarı 1.4 µg/ml iken kuru gözde bu değer 0.7 µg/ml’ye düşer (94).

2.6.11 Konjonktiva İmpresyon Sitolojisi

Konjonktiva impresyon sitolojisi, çeşitli oküler yüzey hastalıklarının tanısında kullanılan basit ve invaziv olmayan bir yöntemdir. İlk olarak kuru göz ve oküler yüzeyin skuamöz neoplazilerinde kullanımından sonra konjonktival skuamöz metaplazinin evrelendirilmesi, oküler yüzeyin skuamöz neoplazilerinin tanısı ve topikal mitomisin-C sonrası takibi, limbal kök hücre yetmezliği, spesifik viral enfeksiyonlar, vitamin-A eksikliği, allerjik hastalıklar, konjonktival melanozis ve malign melanomda da uygulanmaya başlanmıştır (95).

Bu yöntem için selüloz asetat filtre kağıdı üst veya alt bulber konjonktivaya limbustan birkaç mm uzağa 3–4 saniye temas ettirildikten sonra boyanıp ışık mikroskopunda incelenir. Kuru gözde konjonktival goblet hücrelerinde azalma, epitel hücrelerinde büyüme, nükleus-sitoplâzma oranında azalma ve keratinizasyon görülür (96).

Kuru göz tanısı konan hastalarda, tedavinin planlanmasında en önemli faktörün hastalığın şiddeti olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla 2006 yılında Delphi panelinde ve 2007 yılında uluslararası DEWS tarafından yayınlanan bildiride; oküler rahatsızlık

semptomları, görsel semptomlar ve kapak, gözyaşı filmi, konjonktiva, kornea ile ilgili bulgular değerlendirilerek kuru göz şiddeti 4 dereceye ayrılmıştır. Kuru göz şiddetinin derecelendirme şeması Tablo-4’de verilmiştir (54, 97).

Tablo-4: Kuru göz şiddeti derecelendirme şeması (97).

| Kuru göz şiddetinin derecesi | 1 | 2 | 3 | 4 * |
|--|--|---|---|---|
| Rahatsızlık, şiddet ve sıklığı | 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 |
| Görsel 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 enjeksiyon | Yok - hafif | Yok - hafif | + / - | + / ++ |
| Konjonktival boyanma | Yok - hafif | Değişken | Orta- belirgin | Belirgin |
| Korneal boyanma (şiddet/lokalizasyon) | Yok – hafif | Değişken | Merkezde belirgin | Ciddi punktat erozyonlar |
| Korneal/gözyaşı bulguları | Yok - hafif | Hafif kalıntı, menisküs ↓ | Filamenter keratit, mukus birikintisi, gözyaşı kalıntılarında ↑ | Filamenter keratit, mukus birikintisi, gözyaşı kalıntılarında ↑, ülserasyon |
| Göz kapağı/meibomian bezler | Meibomian bez disfonksiyonu bulunabilir | Meibomian bez disfonksiyonu bulunabilir | Sıklıkla | Trikiyazis, keratinizasyon, semblefaron |
| GKZ (saniye) | Değişken | ≤ 10 | ≤ 5 | Hemen |
| Schirmer testi (mm/5 dakika) | Değişken | ≤ 10 | ≤ 5 | ≤ 2 |

*: Semptom ve bulgular olmak zorunda.

2.7 Kuru Göz Tedavisi

Oküler yüzey hastalıklarının tedavisindeki amaçlar; semptomların rahatlatılması, görme keskinliği ve yaşam kalitesinin artırılması, oküler yüzeydeki hasarın onarılması, gözyaşı filminin normal hemostatik seviyelere getirilmesi ve altta yatan nedenin düzeltilmesidir (98).

Kuru göz tedavisinde ilk basamak tedavi rejimine uyumu sağlamak için hastanın hastalığı, tedavi seçeneklerinin amacı ve ağırlaştırıcı durumlar açısından bilgilendirilmesidir. Sıcak, rüzgarlı ve düşük nemli ortamlar, sigara dumanı, uzun süreli okuma veya dikkatli bakmayı gerektiren aktiviteler (televizyon izleme, bilgisayar kullanımı) ve antihistaminik veya antikolinergik ilaçlar gözyaşı filminin miktarını ve stabilitesini bozarak semptomların artmasına neden olur. Bu nedenle çevresel düzenlemeler ve yaşam şekli değişiklikleri ile kuru göz semptomlarının şiddeti azaltılabilir. Topikal olarak uygulanan suni gözyaşı damlaları geçici bir rahatlama sağlayarak gözyaşının yerine konması veya korunmasını amaçlar (10). Kuru göz tedavisindeki en önemli basamak altta yatan nedenin belirlenmesi ve tedavi edilmesidir. Kuru gözde inflamasyonun anahtar rol oynadığının gösterilmesiyle birlikte tedavide anti-inflamatuvar ajanların topikal ve sistemik kullanımı gündeme gelmiş ve bu ilaçların kuru göz tedavisindeki etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11, 99).

2.7.1 Gözyaşı Destek Tedavisi

2.7.1.a Suni gözyaşı preparatları

Kuru göz tedavisinde gözyaşının replasmanı için topikal suni gözyaşı damlaları ve lubrikanlar kullanılmaktadır. Gözyaşı preparatlarının kullanımındaki amaç, oküler yüzeyin nemli tutulması ve lubrikasyonun artırılmasıdır (10).

Suni gözyaşı damlalarının tam anlamıyla yerini alamadıkları doğal gözyaşı su, tuz, hidrokarbonlar, proteinler ve lipidlerden oluşan bir bileşiktir. Lipid, aköz ve müsinden oluşan 3 tabakalı yapı, gözyaşı filminin fonksiyonunda çok önemlidir ve suni gözyaşı bileşenleri tarafından oluşturulamaz. Ayrıca suni gözyaşı damlaları,

doğal gözyaşı gibi sürekli salgılanmayıp aralıklı olarak uygulanmaktadır. Bu problemin üstesinden gelebilmek için preperatlara oküler yüzeyle teması artıran maddeler ilave edilmiştir. Bu maddeler gözyaşı filminin mukus tabakası gibi davranan ve ona yapışan, mukoadeziv özelliği olan maddelerdir. Bu mukoadeziv bileşenlerin çoğu visköz jel şeklinde formüle edilmiştir (10).

Gözyaşı destek tedavileri normal fonksiyonel gözyaşı bezi tarafından üretilen sitokin ve büyüme faktörlerinin yerini alamaz ve direkt anti-inflamatuar etkileri yoktur. Gözyaşı ozmolaritesini ve oküler yüzeydeki inflamatuvar mediatörleri azaltarak dolaylı yoldan inflamasyonu azaltırlar (98).

Suni gözyaşı preperatları oküler yüzeyin nemli kalmasını sağlayan suda eriyen polimerler içeren damla ya da jel formunda bulunmaktadır. Damladan jel ve pomada doğru viskozite arttıkça oküler yüzeyde kalış süreleri uzar ancak bulanık görmede de artış olur. Jeller yüksek molekül ağırlıklı polimerler içerir ve oküler yüzeyde damlalardan daha fazla kalırlar. Jellerin, mineral yağı ve vazelin içeren pomadlara göre bulanık görme etkileri daha düşüktür. Uzun etkili pomadlar bulanık görme etkilerinden dolayı genellikle yatmadan önce uygulanmaktadır (98).

Teorik olarak ideal bir suni gözyaşı preperatı prezervan madde içermemeli, oküler yüzeyde kalış süresini artırmak için polimerik sisteme sahip olmalı, potasyum, bikarbonat ve diğer elektrolitleri uygun oranlarda içermeli ve pH'sı nötr ya da hafif alkali olmalıdır. Ayrıca kullanımı kolay ve çok dozlu olmalı, toksik ve iritan olmamalı, sık uygulamayla sterilitesini devam ettirmelidir. Oküler lubrikanların yapısındaki esas farklılık elektrolitlerin konsantrasyonu ve seçimine, ozmolarite ve viskozite/polimerik sistemin tipine, prezervan madde bulunup bulunmamasına ve prezervan madde içeriyorsa bu maddenin cinsine bağlıdır (97).

Prezervan maddeler

Çok dozlu ürünlerdeki kontaminasyon riskinden dolayı çoğu preperat ya prezervan madde içermekte ya da kontaminasyonu azaltmak için bazı mekanizmaları kullanmaktadır. FDA (Food and Drug Administration) çok dozlu suni gözyaşı damlalarının mikrobiyal üremeyi engellemek için prezervan madde içermesi gerektiğini belirtmiştir. Kullanımdan sonra atılan tek dozluk preperatlarda prezervan madde bulunmasına gerek yoktur. Orta-şiddetli kuru göz hastalarında, suni gözyaşı preperatında prezervan bulunmaması, içerikteki polimerik ajandan daha önemlidir.

Oküler yüzey inflamasyonu ile ilişkili kuru gözde prezervan maddeler hastalığı alevlendirebilir, bununla birlikte prezervan içermeyen solüsyonlar kuru gözde görülen yüzey inflamasyonu ve epitelyal patolojilerin düzelmesinde tek başına yeterli değildir (97).

Hem topikal lubrikanlarda hem de topikal oftalmik preparatlarda en sık kullanılan prezervan madde benzalkonyum kloriddir (BAK). BAK hücre nekrozuna neden olarak kornea ve konjonktiva epiteline hasar verebilir. BAK'ın toksisitesi konsantrasyonuna, kullanım sıklığına, gözyaşı sekresyonunun miktarı ve oküler yüzey hastalığının şiddetine bağlıdır. Orta-ağır kuru gözlü olgularda gözyaşı sekresyonu azaldığı için BAK'ın toksisitesi daha fazladır. Bu nedenle bu olgularda prezervan içermeyen damlalar kullanılmalıdır (97).

Suni gözyaşı preparatlarında kullanılan diğer bir katkı maddesi disodyum EDTA'dır. BAK ve diğer prezervanların etkisini artıran disodyum EDTA, prezervan madde olarak tek başına yeterli değildir. Tek dozlu, prezervansız solüsyonlarda kullanıldığında mikrobiyal üremenin engellenmesine yardımcı olmaktadır. EDTA ile kullanılan prezervanın konsantrasyonu düşük tutulmaktadır, ancak EDTA'nın kendisi oküler yüzey epiteli için toksik olabilir. EDTA içeren ve içermeyen iki prezervansız solüsyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki solüsyonun benzer güvenlik profiline sahip olduğu ve tavşan kornea epiteline toksik olmadığı gösterilmiştir. EDTA içeren preparatların incelendiği diğer çalışmalarda ise korneal epitelyal geçirgenliğin arttığı bulunmuştur. Şiddetli kuru gözlü hastalarda EDTA içeren preparatların irritasyonu artırabileceği düşünülmektedir (97, 100-102).

Prezervan içermeyen tek dozlu solüsyonlar, hem üretici firma hem de hasta açısından daha masraflı olduğu ve şişe formundaki çok dozlu solüsyonların kullanımı daha kolay olduğu için kapakları tekrar kapatılabilen tek dozlu preparatlar üretilmiştir. Şişe formundaki çok dozlu solüsyonların kullanımı ve BAK içeren solüsyonların toksisitelerinden dolayı polikuad, sodyum klorid ve sodyum perborat gibi daha az toksik olan prezervanlar geliştirilmiştir (97).

Visköz ajanlar

Oküler yüzeyle teması, ilacın etki süresini ve penetrasyonunu artıran visköz ajanlar oküler yüzey epitelini de korurlar. En sık kullanılan polimerik visköz ajan karboksimetilsellülozdur, %0.25–1 konsantrasyonlarında bulunur. FDA

monografındaki diğer visköz ajanlar; polivinil alkol, polietilen glikol, glikol 400, propilen glikol, hidroksimetilsellüloz ve hidroksipropilsellülozdur. Hyalüronik asit kuru göz tedavisinde suni gözyaşı preparatlarına eklenen aktif bir bileşen olarak yıllardır araştırılan visköz ajandır. Hyalüronik asitin (%0.2) oküler yüzeyde kalış süresi hidroksipropilmetilsellüloz ve polivinil alkole göre fazladır (97). Hidroksipropil-guar ise gözyaşı filminin müköz tabakasını taklit ederek aköz retansiyonunu artırır ve oküler yüzeyi korur (103).

Yüksek molekül ağırlıklı visköz ajanlar bulanık görmeye neden oldukları için hafif-orta kuru göz olgularında genellikle düşük molekül ağırlıklı visköz ajanlar tercih edilmektedir. Bununla birlikte şiddetli kuru gözde semptomların kontrolü için yüksek molekül ağırlıklı visköz ajanlar gerekmektedir (103).

Ozmolarite

Kuru gözlü hastaların gözyaşı ozmolaritesi yüksek olduğu için ozmolaritesi düşük (230 mOsm/l) suni gözyaşı damlaları geliştirilmiştir (97).

Elektrolit içeriği

Kuru göze bağlı oküler yüzey hasarının tedavisinde elektrolit ve/veya iyon içeren solüsyonların faydalı olduğu gösterilmiştir. Bunlardan en önemlileri potasyum ve bikarbonattır (97).

2.7.2 Gözyaşı Retansiyon Tedavisi

2.7.2.a Punktum tıkaçları

Yapılan çalışmalarda punktum tıkaçlarının kuru göz semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. İki tip punktum tıkaçı vardır: absorbabl ve nonabsorbabl. Absorbabl tıkaçlar kollajen veya çeşitli polimerlerden yapılmıştır ve belli bir süre kalabilir (3 günden 6 aya kadar). Nonabsorbabl kalıcı tıkaçlar ise silikon veya hidrofilik akrilikten yapılmıştır ve kalıcı olarak tasarlanmıştır (103).

Punktum tıkaçları kullanılan materyale karşı alerjisi olanlarda, punktal ektropiyonda ve gözyaşı kesesinin veya kanalikülün akut veya kronik enfeksiyonunda kontrendikedir. Oküler yüzey inflamasyonu olan kuru gözlü

hastalarda punktum tıkaçlarının kontrendike olabileceği ileri sürülmektedir, çünkü gözyaşı akışının oklüzyonu oküler yüzeyin proinflamatuvar sitokin içeren gözyaşı ile temas süresini artırmaktadır. Tıkaç yerleştirilmeden önce oküler yüzey inflamasyonunun tedavisi önerilmektedir (97).

Punktum tıkaçlarının en sık komplikasyonlarından biri epifora olup genellikle iyi tolere edilir. Diğer komplikasyonlar ise tıkaçın spontan olarak yerinden çıkması, lokal rahatsızlık hissi, enfeksiyon, pyojenik granülom oluşumu ve nadiren tıkaçın internal migrasyonudur (97, 98, 103).

2.7.2.b Cerrahi punktal oklüzyon

Elektrokoter, lazer veya yapıştırıcı kullanılarak yapılan cerrahi punktal oklüzyon tıkaçlara alternatif olarak geliştirilmiştir. Bu yöntem punktum tıkaçları ile semptomatik iyileşme sonrası veya direkt olarak şiddetli kuru gözlü olgulara uygulanabilir. Böylece tıkaçlara bağlı gelişen komplikasyonlar önlenmiş olur ve punktoplasti ile geriye döndürülebilir (98, 103).

2.7.2.c Terapötik kontakt lensler

Şiddetli kuru gözlü olgularda, diğer tedavilere cevap alınmadığı durumlarda oküler yüzey iyileşmesini hızlandırmak için terapötik kontakt lensler kullanılabilir. Kuru gözde yüksek oksijen geçirgenlikleri ve rölatif düşük su içeriklerinden dolayı silikon hidrojel lensler tavsiye edilmektedir. “Boston skleral lensler” korneayı örten, sklera üzerine tümüyle yaslanan ve sıvıyla dolu bir prekorneal boşluk oluşturan rijid gaz-geçirgen lenslerdir. Bu lensler ile kuruma, hiperozmolarite ve kapaklarla sürtünme azaltılarak sıvı bir bandaj sağlanmış olur (103).

Kuru göz tedavisinde kontakt lensler hidrasyonun devamı için rezervuar gibidir, travmatize korneayı koruyan mekanik bir bariyer olarak görev yaparlar ve ön segmente ilaç geçişini artırır. Kontakt lenslerin en önemli komplikasyonu enfeksiyon ve korneal vaskülarizasyondur (97, 98).

2.7.2.d Tarsorafi

Şiddetli ve inatçı kuru gözde kullanılan bir yöntemdir. Tarsorafi geçici veya kalıcı yapılabilir. Çoğu vakada kapak açıklığını daraltmak ve buharlaşmayı azaltmak için sadece lateral kısımlar kapatılır. Açık kalan kısımdan ilaçlar uygulanabilir ve kornea muayenesi yapılabilir. Daha sonra gerekirse tarsorafiler açılabilir. Kalıcı tarsorafilerde trikiyazis, pyojenik granülom, kapak kenarı deformiteleri ve keloid oluşumu gibi komplikasyonlar görülebilir (103).

2.7.3 Biyolojik Olarak Gözyaşına Benzeyen Maddeler

2.7.3.a Otolog serum

Otolog serum kuru göz tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır ve büyüme faktörleri, vitaminler, fibronektin ile korneal ve konjonktival bütünlük için önemli bileşenler içermektedir. Otolog serum göz damlalaları genellikle prezervansız kan solüsyonu olarak hazırlanır. Genellikle iyi tolere edilen serumun biyokimyasal özellikleri doğal gözyaşına benzer (104).

Otolog serum göz damlalarının kuru gözle ilişkili oküler yüzey hastalıkları ve superior limbik keratokonjonktivit, greft-versus-host hastalığı, oküler skatrisyel pemfigoid, rekürren veya persistan korneal erozyonlar, Stevens-Johnson sendromu, nörotrofik keratopati ve Mooren ülseri gibi diğer hastalıkların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (104).

2.7.3.b Tükrük bezi ototransplantasyonu

Submandibular tükrük bezi transplantasyonu sadece aköz gözyaşı yetersizliği olan son evre kuru göz olgularında (Schirmer testi 1 mm veya daha düşük) ve punktal oklüzyon ile saat başı suni gözyaşı desteğine rağmen geçmeyen şiddetli ağrıda uygulanan bir yöntemdir. Uygun mikrovasküler anastomoz ile greftlerin

%80'i devam edebilir. Tükürüğün ozmolaritesi gözyaşına oranla düşük olduğu için geçici korneal ödeme neden olabilir (105, 106).

2.7.4 Gözyaşı Sekresyonunun Uyarılması (Sekretagoglar)

Çeşitli topikal farmakolojik ajanlar aköz sekresyonu, müköz sekresyonu veya her ikisini de uyarabilir. Son zamanlarda bu amaçla araştırılan ajanlar: diquafosol (P2Y2 reseptör agonistlerinden biri); rebamipid, gefarnat, ecabet sodyum (müköz sekresyon uyarıcıları) ve 15(S)-HETE (MUC-1 uyarıcı). Ayrıca oral olarak kullanılan antikolinergikler (pilocarpin ve cevimelin) de gözyaşı sekresyonunu uyarırlar (97).

2.7.4.a Diquafosol

Klinik çalışmalarda %2'lik diquafosolün kuru göz tedavisinde oküler yüzey boyanmasını azalttığı gösterilmiştir. Bu ajan hem aköz hem de müköz sekresyonu uyarabilmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde hem gözyaşı sekresyonunu artırdığı hem de korneal epitelyal bariyer fonksiyonu üzerine faydalı olduğu, ayrıca goblet hücrelerinden müsin salınımını uyardığı belirtilmiştir (97).

2.7.4.b Pilocarpin

Pilocarpinle (4 x 5 mg, oral) tedavi edilen hastalarda kuru göz semptomlarının anlamlı olarak azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Pilocarpine bağlı en sık yan etki aşırı terlemedir (103).

2.7.4.c Cevimelin

Cevimelin (3 x 15–30 mg, oral) aköz gözyaşı sekresyonunu artıran ve kuruluk semptomlarının iyileşmesini sağlayan diğer bir antikolinergik ajandır. Sistemik yan

etkileri pilokarpinden daha azdır. En sık görülen yan etkiler; terleme, mide bulantısı, baş ağrısı ve diyaredir (97, 103).

2.7.5 Anti-inflamatuar Tedavi

Gözyaşı sekresyonunun bozulması sonucu oluşan hiperozmolarite ve gözyaşı bileşenlerindeki değişiklik oküler yüzeyde inflamatuvar mediatör üretiminin uyarılmasına neden olur. Kuru gözde oküler yüzeyde oluşan kısır inflamasyon döngüsü oküler yüzey hastalığına neden olmaktadır. Kuru göz patogeneğinde inflamasyonun anahtar rol oynadığına dayanarak tedavide çeşitli anti-inflamatuar ajanların etkisinin değerlendirildiği klinik çalışmalar ve hayvan modelleri vardır (97).

2.7.5.a Topikal kortikosteroidler

Son dönemlerde Sjögren sendromlu hastalarda topikal, prezervansız kortikosteroidlerle kısa dönem tedavinin etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Topikal kortikosteroidler ile kuru gözlü olgularda objektif ve subjektif parametrelerde düzelme görülmektedir. Orta-ağır kuru gözlü hastalarda 2–4 haftalık topikal kortikosteroid tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, semptomların şiddetini belirleyen skorlarda düzelme, floresein ve Rose Bengal boyanmada azalma ve impresyon sitoloji örneklerinde goblet hücre sayısında artma izlenmiştir (107). Bu tedavi inflamasyonun azalmasına yardımcı olmakla birlikte kortikosteroidlerin kuru göz veya diğer oküler hastalıklarda kronik kullanımı oküler hipertansiyon, katarakt, epitelyal defekt ve sekonder enfeksiyon riskinde artış gibi ciddi yan etkilerinden dolayı kısıtlanmalıdır. Kuru göz alevlenmelerinin akut tedavisinde topikal, prezervan içermeyen kortikosteroidler daha uygundur (10).

Nonsteroid anti-inflamatuar ajanların kuru göz tedavisindeki rolü henüz araştırılmamıştır. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, topikal diklofenak

sodyumun Sjögren sendromlu olgularda görülen filamenter keratitte faydalı olduğu ileri sürülmektedir (108).

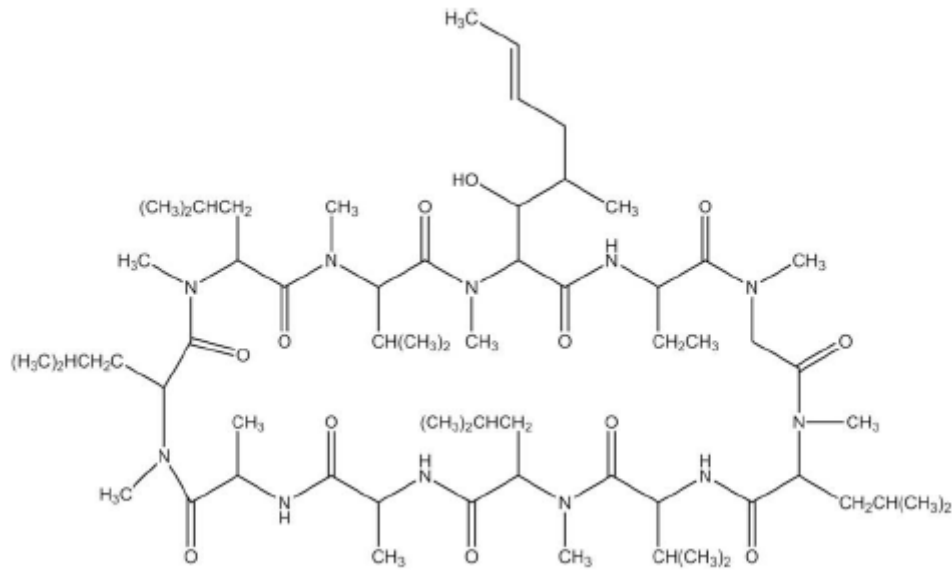
2.7.5.b Tetrasiklinler

Tetrasiklinlerin hem antibakteriyel hem de anti-inflamatuar özellikleri vardır. Bu ajanlar kornea epiteli de dahil olmak üzere çeşitli dokularda kollajenaz, fosfolipaz A2 ile MMP aktivitesini ve IL-1 ile TNF- α üretimini azaltırlar. Tetrasiklinlerin anti-anjiogenik etkileri yeni damar oluşumunun eşlik ettiği inflamasyonlarda önemlidir (97).

Oral tetrasiklinler oküler rozasea ve rekürren korneal epitelyal erozyonu olan hastalarda oküler yüzey semptomlarının azalmasını sağlamaktadır. En iyi tolere edilen tetrasiklin doksisisiklidir, 4 haftaya kadar günde 2 kere 20–50 mg dozunda uygulandığında etkilidir (3, 109, 110).

2.7.5.c Siklosporin

Siklosporin A, T-hücre aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokin üretimini inhibe eden fungal (*Tolyopcladium inflatum* ve *Beauveria nevus*) kaynaklı bir peptittir. Organ ve doku transplantasyonlarında immünmodülatör olarak kullanılan sistemik siklosporin A son zamanlarda diğer sistemik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. 1980'lerde korneal allogreft reaksiyonunun önlenmesi için araştırılan topikal siklosporinin emülsiyon formu ancak 2002'nin sonunda inflamasyona bağlı gözyaşı yetersizliğinin tedavisi için onaylanmıştır (73, 111). Siklosporinin kimyasal yapısı Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Siklosporinin yapısı

İlk olarak solid organ transplantasyonlarında doku reddinin önlenmesinde kullanılmaya başlanan siklosporin böbrek, kalp, karaciğer ve akciğer allogreftlerinin korunmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral veya intravenöz olarak 5–15 mg/kg dozunda uygulanan siklosporinin serum konsantrasyonu 200-400 ng/ml olmaktadır. Sistemik oral siklosporinin düşük dozları (2.5–5 mg/kg) romatoid artrit, inflamatuvar kemik hastalıkları ve orta-ağır psöriazis tedavisinde kullanılmaktadır. Oküler hastalıklardan Behçet hastalığı, üveitler ve oküler yüzey trasplantlarındaki (limbal kök hücre allogrefti) red reaksiyonları da sistemik siklosporinle tedavi edilmektedir. Sistemik siklosporin kullanımına bağlı olarak bildirilen yan etkiler; nefrotoksisite, hipertansiyon, gingival hiperplazi, hirsutizm ve fırsatçı enfeksiyonlardır (111).

Siklosporinin etki mekanizması

Siklosporinin etki mekanizması yaygın olarak kullanımından dolayı (organ transplantasyonlarında doku reddinin önlenmesinde immünsüpresan olarak ve otoimmün hastalıkların tedavisinde) geniş kapsamlı olarak araştırılmıştır. Siklosporinin etki mekanizması ile ilgili çalışmalar başlangıçta T-lenfositlerin aktivitesini inhibe etme özelliği üzerinde yoğunlaşmıştır. Daha sonra siklosporinin apoptozun inhibisyonu gibi çeşitli hücre tiplerinde farklı etkilerinin olduğu

anlaşılmıştır. Siklosporinin bu etkileri siklofilin A ve siklofilin D adı verilen sitoplazmik proteinlere bağlanmasıyla gerçekleşir. Siklosporin A-siklofilin A kompleksi kalsinörini (kalsiyuma bağlı serin fosfotaz) inhibe eder, bu da T-hücre aktivasyonu için gerekli nükleer faktörleri engelleyerek T-lenfositlerin inhibisyonuna neden olur (112).

Siklosporin A'nın siklofilin D'ye bağlanmasıyla apoptozun (programlı hücre ölümü) inhibe edildiğine inanılmaktadır. Siklosporin A-siklofilin D kompleksi apoptoz kaskadının başlamasından sorumlu mitokondriyal geçiş porlarının açılmasını engellemektedir. Mitokondriyal geçişten proteinler (DNA nükleaz, sitokrom C gibi) salınmazsa apoptoz gerçekleşemez. Bu inhibitör etkiler nöronal, kardiyak ve konjonktival dokularda gösterilmiştir (111).

Siklosporin tedavisinin kuru gözlü hastalarda proinflamatuvar sitokin salınımını azalttığı ve konjonktiva epitelinde goblet hücre yoğunluğunu artırdığı da gösterilmiştir. Aköz gözyaşı yetersizliğine bağlı kuru gözlü hastalarda görülen skuamöz metaplazi (aşırı proliferasyon ve anormal diferansiyasyon durumu) topikal siklosporinle 6 aylık tedavi sonrası normale dönebilmektedir (112).

Topikal oftalmik siklosporin A

Aköz yetersizliğine bağlı kuru göz bulguları olan hastalarda topikal oftalmik siklosporin kullanımı değerlendirilmiştir.

Faz-I klinik çalışma

Kuru göz tedavisinde siklosporinin oftalmik emülsiyonunun etkinliği ilk kez randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmada orta-ağır kuru gözlü 90 hastaya 12 hafta boyunca günde 2 kez %0.05, %0.1, %0.2 veya %0.4'lük topikal siklosporin uygulanmıştır (her tedavi grubunda 16–20 hasta olacak şekilde). Doza bağlı bir ilişki gösterilemeyen bu çalışmada %0.05 ve %0.1'lik siklosporin ile semptomlarda, floresein ve Rose Bengal boyanmada anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır (15).

Faz-II klinik çalışma

Orta-ağır kuru göz tedavisinde siklosporin A'nın etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı randomize, çok merkezli, çift-kör bir çalışmada 129 hasta 12 hafta

süreyile %0.05, %0.1, %0.2 veya %0.4'lük topikal siklosporini günde 2 kez kullanmış ve 33 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Sonuçta topikal siklosporinin güvenilir olduğu, iyi tolere edildiği ve orta-ağır kuru gözde anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda ilave bir yarar gözlenmediğinden dolayı klinik kullanım için en uygun olanın %0.05 ve %0.1'lik siklosporin olduğu sonucuna varılmıştır (15).

Faz-III klinik çalışma

Orta-ağır kuru göz tedavisinde siklosporinin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı çok merkezli, çift kör, randomize iki çalışmaya 877 hasta dahil edilmiş ve 6 ay boyunca 293 hastaya %0.05'lik, 292 hastaya %0.1'lik siklosporin tedavisi uygulanmış, 292 hasta da kontrol grubunu oluşturmuştur. Bu çalışmada %0.05 ve %0.1'lik siklosporin ile tedavi edilen gruplarda korneal boyanma ve Schirmer testi değerlerinde anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır. Oftalmik siklosporin A'nın orta-ağır kuru göz tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu, objektif ve subjektif kriterlerde düzelme sağladığı sonucuna varılmıştır (16).

Topikal siklosporin tedavisiyle klinik bulgularda düzelmeye ilave olarak oküler yüzeyde immünohistolojik iyileşme de sağlanmaktadır. Kuru gözlü hastaların konjonktiva epitelinde siklosporin tedavisi ile goblet hücre sayısı artmış ve proinflatuar sitokin salınımı azalmıştır. Ayrıca kuru gözlü hastalarda normale göre yüksek olan apoptotik belirteçlerin düzeyleri siklosporin tedavisiyle azalmıştır (111).

Topikal %0.05'lik siklosporinle tedavi edilen hasta gruplarında bulanık görmede anlamlı düzelme ve suni gözyaşı kullanım sıklığında anlamlı azalma görülmüştür. Punctat korneal boyanmanın da azaldığı bu tedavide gözyaşı sekresyonunun değerlendirildiği Schirmer testinde ise anlamlı artış izlenmiştir. Çok ciddi yan etkilerin görülmediği topikal siklosporin tedavisinde en sık görülen yan etki yanmadır. Ayrıca batma, sulanma, yabancı cisim hissi, konjonktival hiperemi, bulanık görme ve ağrı gibi oküler yan etkilere de rastlanmıştır (111).

Topikal siklosporin, ayrıca immün aracılı inflamatuvar komponenti olan diğer oküler yüzey hastalıklarının tedavisi için de araştırılmıştır. Bu çalışmalara göre, topikal siklosporinin diğer oftalmik endikasyonları şunlardır:

- Allerjik hastalıklar: Atopik keratokonjonktivit, vernal keratokonjonktivit, korneal allogreft reddi
- Gözyaşı filminin instabilitesine bağı kontakt lens intoleransı
- Kapak kenarı hastalıkları: Posterior blefarit, meibomian bez disfonksiyonu, oküler rozasea
- LASIK ile ilişkili kuru göz
- Greft versus host hastalığı
- İnfeksiyöz hastalıklar: Fungal keratit, herpes simpleks keratiti.

Topikal veya sistemik immünsüpresif ilaçların toksik etkilerinden dolayı, yukarıda belirtilen hastalıkların tedavisinde toksik etkisi olmayan topikal siklosporin tercih edilmeye başlanmıştır (111, 112).

2.7.6 Diğer Tedaviler

2.7.6.a Esansiyel yağ asitleri

Esansiyel yağ asitleri teorik olarak kuru gözde iki şekilde faydalıdır: inflamasyonu azaltarak ve meibomian lipidlerinin bileşimini değiştirerek. Kuru göz için omega-3 ve omega-3 ile omega-6 yağ asitlerinin karışımını içeren esansiyel yağ asitleri kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda omega-3'ten zengin diyetle beslenme ile kuru göz riskinin düştüğü gösterilmiştir. Omega-6 yağ asidi alımı ile kuru göz arasında direkt bir ilişki yoktur, bununla birlikte yüksek omega-6/omega-3 oranında kuru göz riski artmaktadır (103, 113).

Omega-6 yağ asitleri araşidonik asit ve bazı proinflamatuvar lipid mediatörlerin öncül maddesidir. Aksine omega-3 yağ asitleri bu lipid mediatörlerin sentezini ve IL-1 ile TNF- α üretimini inhibe etmektedir. Esansiyel yağ asitlerinin kullanıldığı bir çalışmada oküler irritasyon semptomları ve oküler yüzeyin lissamin yeşili ile boyanmasında anlamlı düzelme görülmüştür (97).

2.7.6.b Topikal A Vitamini

A vitamini eksikliği kseroftalminin nedeni olarak bilinmekle birlikte çoğu kuru gözlü olguda A vitamini eksikliği yoktur. Topikal A vitamininin oküler hastalıkların tedavisindeki yeri tartışmalıdır (103). A vitamininin normal epitelyal büyüme için gerekli bir faktör olduğu düşünülmektedir ve eksikliği oküler yüzey ve diğer organlarda kuruma ile sonuçlanabilir. Gözyaşında bulunan retinol, esas olarak gözyaşı bezinden kaynaklanmaktadır. Kuru gözde gözyaşı bezinin tutulumu oküler yüzeyde retinol azalmasına ve şiddetli olgularda keratinizasyona sebep olabilir (10).

Kuru gözde topikal retinoid tedavisi ile ilgili sonuçlar değişkendir; bazı yazarlar deneysel ve klinik çalışmalarda ümit verici etkilerden bahsederken, bazıları ise faydalı olmadığını belirtmiştir. Topikal A vitamini deriveleri şiddetli kuru gözlü olgularda görülen skuamöz metaplazi ve keratinizasyonun geriye döndürülmesinde etkilidir. Farklı seviyedeki kuru gözlü hastalarda topikal A vitamininin etkili olmama sebebi, çoğu hafif-orta kuru gözlü olguda metaplazi ve keratinizasyon gibi oküler yüzey değişikliklerinin görülmemesi ile açıklanabilir. Ayrıca retinoik asit derivelerinin (13-cis retinoik asit veya izotretinoin) sistemik kullanımından kaynaklanan oküler komplikasyonları (kuru göz semptom ve bulguları, blefarokonjonktivit ve kontakt lens intoleransı) da bilmek gerekir (10).

2.7.6.c Hormon tedavisi

Meibomian bezlerinde östrojen ve androjen reseptörlerinin, gözyaşı bezleri ile kornea ve konjonktivada androjen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir ve seksüel hormonlarla kontrol edildiği ispatlanmıştır. Ayrıca normal oküler yüzeyde anti-inflamasyonun oluşturulmasında androjenlerin güçlü rollerinin olduğu düşünülmektedir. Androjen reseptörleri oküler yüzey ve lakrimal dokularda yaygın olarak dağıldığından dolayı androjenlerin topikal uygulamaları için hedef bölgelerdir. Bununla birlikte, kuru göz tedavisinde androjenlerin topikal olarak uygulandığı deneysel ya da insan çalışması yürütülmemiştir (10).

Kuru göz hastalığı ile sistemik östrojenler arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Bazı kadınlar östrojen yetersizliği tedavisinde kullandıkları sistemik östrojen replasman tedavisi ile kuru göz semptomlarında düzelme olduğunu belirtmişlerdir. Meibomian bezlerinde östrojen reseptörü de tespit edilmiştir. Postmenopozal kadınlarda kuru göz tedavisinde östrojen kullanımının araştırıldığı bir çalışmada Schirmer testi, GKZ ve Rose Bengal boyanmada iyileşme olduğu izlenmiştir (10).

Hormon düzeyleri ve gözyaşı üretimi arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır, farklı seksüel hormonların bu dokuların fonksiyonlarını nasıl düzenledikleri hâlâ anlaşılammıştır. Bu ilişki ya oküler yüzeydeki ya da gözyaşı ve meibomian bezlerdeki değişikliklerle direkt olarak ilgilidir (10).

Sonuç olarak kuru göz hastalarının tedavisinde klinisyenlerin pratik kararlar verebilmesini sağlamak için, 2007 yılında DEWS tarafından bir bildiri yayınlanmıştır. 2006 yılında yapılan Delphi paneli temel alınarak hazırlanan bu bildiride kuru göz şiddetinin derecesine göre tedavi seçenekleri önerilmiştir. Kuru göz derecesine göre önerilen tedavi seçenekleri Tablo-5’de özetlenmiştir (97).

Tablo-5: Kuru göz şiddetinin derecesine göre tedavi seçenekleri (97).

| Kuru Göz Derecesi | Tedavi Seçenekleri |
|--------------------------|---|
| Derece 1 | <ul style="list-style-type: none"> — Eğitim ve tavsiyeler, çevresel faktörlerin düzenlenmesi — Kuru göze neden olabilecek sistemik ilaçların kesilmesi — Suni gözyaşı damla ve jelleri — Göz kapağı ile ilgili bozuklukların tedavisi |
| Derece 2 | <p>Derece 1'deki tedaviler yeterli olmazsa:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Anti-inflamatuar ilaçlar (kortikosteroidler, siklosporin) — Tetrasiklinler (meibomianit ve rozasea için) — Punktum tıkaçları — Gözyaşı sekresyonunu uyaran ilaçlar eklenmelidir. |
| Derece 3 | <p>Derece 2'deki tedaviler yeterli olmazsa:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Otolog serum — Kontakt lensler — Kalıcı punktal oklüzyon eklenmelidir. |
| Derece 4 | <p>Derece 3'deki tedaviler yeterli olmazsa:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Sistemik anti-inflamatuar ilaçlar — Cerrahi (kapak cerrahisi; tarsorafı; müköz membran, tükruk bezi, amniyon zar transplantasyonu) eklenmelidir. |

3. MATERYAL ve METOD

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde Şubat 2008- Şubat 2009 tarihleri arasında kuru göz tanısıyla topikal siklosporin tedavisi başlanıp takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya Schirmer I testi 5 mm ve altında olan, daha önce suni gözyaşı damlası dışında kuru göz tedavisi almamış 34 hasta dahil edildi.

Oküler cerrahi ya da travma öyküsü, akut ya da kronik oküler enfeksiyonu, kapak veya kirpik deformitesi, romatolojik hastalıklar dışında sistemik hastalığı olan olgular ve eşlik eden diğer oftalmolojik hastalıklar nedeniyle topikal tedavi kullanmakta olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen olguların 1.ay, 3.ay ve 6.ay takiplerinde yapılan OSDI anketi, Schirmer I testi, GKZ, floresein ve lissamin yeşili ile korneal ve konjonktival boyanma skorları tedavi öncesi değerleriyle karşılaştırıldı.

OSDI anketi, kuru göz semptomlarının sıklığı ve şiddetinin sorgulandığı, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve hastalığın takibinde kullanılan ve aynı zamanda hastalığın şiddetinin de derecelendirilebildiği 12 sorudan ve 3 bölümden oluşan bir ankettir. Birinci bölüm 5 sorudan oluşmaktadır ve kuru gözle ilgili şikayetler (gözlerde ışığa hassasiyet, batma, ağrı ya da yanma, görmede bulanıklaşma, görme azlığı) sorgulanmaktadır. İkinci bölüm 4 sorudan oluşmaktadır ve kuru gözle ilgili şikayetlerin günlük aktiviteleri (uzun süreli okuma, gece araba kullanma, bilgisayarda çalışma, televizyon izleme) ne kadar engellediği araştırılmaktadır. Üçüncü bölüm 3 sorudan oluşmaktadır ve şikayetleri tetikleyen faktörler (rüzgar, düşük nem, klima) sorgulanmaktadır. Tüm soruların cevapları şikayetlerin sıklığına göre puanlandırılmaktadır (0= hiçbir zaman, 1= nadiren, 2= ara sıra, 3= sıklıkla, 4= her zaman). İkinci bölümde sorulan aktiviteler yapılmıyorsa ve üçüncü bölümde sorulan tetikleyici faktörlere maruz kalınmıyorsa cevap geçersiz sayılmaktadır. OSDI anketinde geçerli cevaplar alınan soru sayısı üzerinden skora yapılmaktadır.

OSDI skoru= Toplam puan x 25 / geçerli soru sayısı

Sonuçta elde edilen OSDI skorunun değeri 0–100 arasında değişmektedir ve kuru göz hastalığının şiddeti ile doğru orantılıdır.

Schirmer testi için topikal anestezi (%0,5 proparacaine hydrochloride) damlatıldıktan sonra alt forniksler kurulandı. Standart Schirmer filtre kağıdının (Clement clarke international) 5 mm'lik kısmı katlanarak alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yere gelecek şekilde alt fornikse yerleştirildi ve 5 dakika beklendi. Bu arada hastalardan gözlerini açık tutmaları istendi ancak gerektiğinde gözlerini kırabilecekleri söylendi. Kapak kenarından itibaren ıslanan kısım mm olarak ölçüldü.

GKZ için, standart 1 mg sodyum floresein içeren (Fluores, Smith-Nephew) kâğıt şeritler kullanıldı. Hafifçe nemlendirilen kâğıt şeritler alt palpebral konjonktivaya dokundurularak kornea ve konjonktiva boyandı. Hastadan gözünü birkaç kez açıp kapaması istenerek floreseinin gözyaşı film tabakasına düzgün bir şekilde yayılması sağlandı. Biyomikroskopun kobalt mavisi filtreli geniş ışık huzmesi altında hastadan gözlerini kırpmadan karşıya bakması istendi. Son göz kırpmadan sonra gözyaşı filminin ilk kırıldığı süre belirlendi. Bu ölçüm üç kez tekrar edilerek ortalama değer kaydedildi. Gözyaşı filmi kırılma zamanı ölçüldükten sonra floresein ile korneal ve konjonktival boyanma incelendi ve Oxford şemasına göre derecelendirildi.

Lissamin yeşili ile boyama için kullanılan şeritler hafifçe nemlendirildikten sonra alt kapak aşağı doğru çekilerek alt palpebral konjonktivaya dokunduruldu. Lissamin yeşilinin oküler yüzey üzerinde düzgün bir şekilde yayılması için hastadan gözünü birkaç kez açıp kapaması istendi. Beyaz ışık kaynağı kullanılarak korneal ve konjonktival boyanma Oxford şemasına göre derecelendirildi.

Oxford derecelendirme sisteminde A' dan E' ye kadar işaretlenmiş bir dizi panel bulunmaktadır ve bu panellerde E' ye doğru hastalığın şiddeti giderek artmaktadır. Her grafikte boyanma şekli noktalarla gösterilmektedir. Nokta sayısı A ve B paneli arasında 1 log ünite artmaktadır; B' den E' ye kadar olan panellerde grafikler arası nokta sayısı 0.5 log ünite artmaktadır. Boyanmayı derecelendirmek için, paneller ile hastanın interpalpebral konjonktiva ve kornea boyanmasının görüntüsü karşılaştırılır.

Çalışmada elde edilen verilerin kaydı ile tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel analizler "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0" paket programı (SPSS inc., ABD) kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve

sonrası OSDI skorları, Schirmer testi ve GKZ değerleri karşılaştırılırken “eşler arası farkın önemlilik testi (paired samples t test)”, floresein ve lissamin yeşili ile boyanma dereceleri karşılaştırılırken Ki kare testi (Mc Nemar) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05’ten küçük olması şartı arandı.

Tablo-6: OSDI anketi

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.

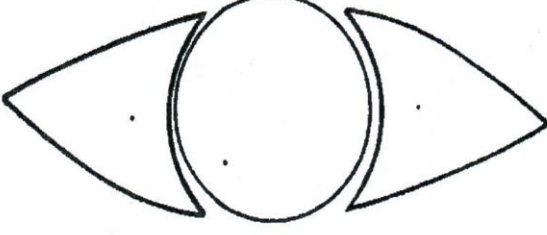
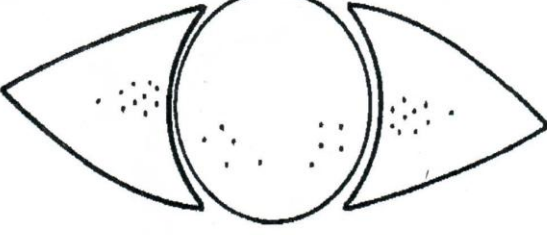
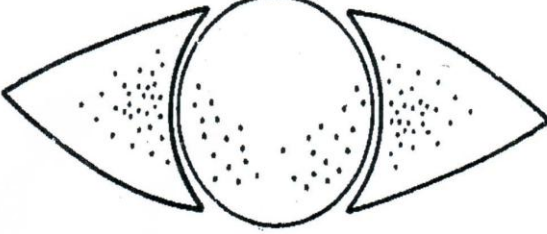
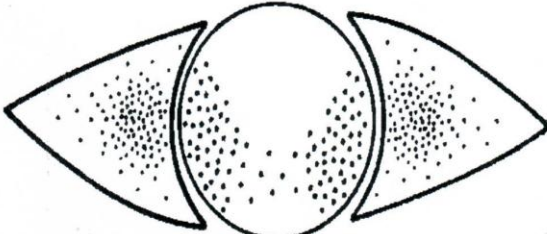
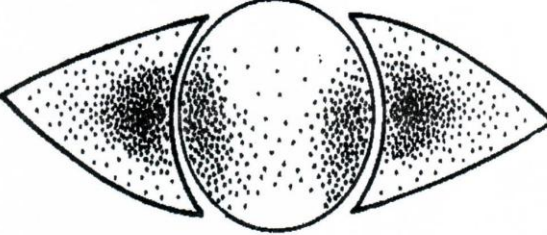
10–12 nolu sorulara verilen cevapların toplamı: (C)

$$A+B+C = D$$

$$\text{Cevaplanan soru sayısı} = E$$

(N/A olarak cevaplanan sorular eklenmeyecek)

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

| 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

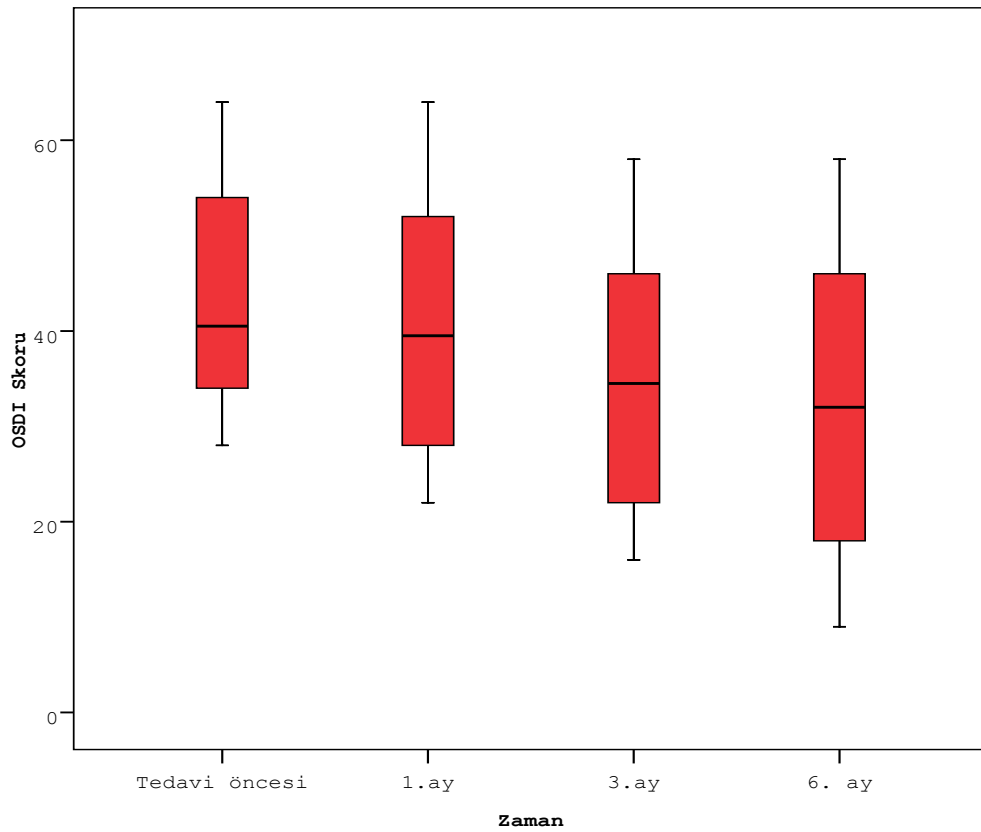
4. BULGULAR

Çalışmaya Schirmer I testi her iki gözde 5 mm ve altında olan, takiplerine düzenli gelen 34 hastanın 68 gözü dahil edildi. Hastalara tedavide 6 ay süreyle günde 3 kez suni gözyaşı damlası (polietilen glikol + propilen glikol) ve günde 2 kez %0.05'lik topikal siklosporin verildi. Hastaların 29'u (%85) kadın, 5'i (%15) erkekti, yaş ortalamaları 55.0 ± 12.1 (30-79) yıl idi. Hastaların 14'ünde (%42) Romatoid Artrit tanısı mevcuttu.

Tedavi öncesinde uygulanan OSDI skorunun ortalaması 42.65 ± 10.84 idi. Tedavinin 1. ayında bu değer 40.26 ± 12.92 , 3. ayında 35.62 ± 13.64 , 6. ayında ise 32.65 ± 15.03 olarak bulundu. Tedavi öncesi OSDI skoru ile 1., 3. ve 6. aydaki skorlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; $p=0.003$, $p<0.0001$, $p<0.0001$). Takiplerdeki değerler kendi aralarında karşılaştırıldığında (1. ay – 3. ay, 1. ay – 6. ay ve 3. ay – 6. ay) OSDI skorlarındaki fark oldukça anlamlı bulundu ($p<0.0001$). OSDI skorlarının tedavi öncesi ve takiplerdeki değerleri Tablo-7'de özetlenmiştir. Grafik-1'de OSDI skorlarının tedavi öncesi ve takiplerdeki karşılaştırmaları, Tablo-8'da bu karşılaştırma sonucunda elde edilen p değerleri verilmiştir.

Tablo-7: OSDI skorlarının tedavi öncesi ve takiplerdeki değerleri.

| | OSDI skoru (Ortalama \pm SD) |
|----------------------|--|
| Tedavi öncesi | 42.65 ± 10.84 |
| 1. ay takip | 40.26 ± 12.92 |
| 3. ay takip | 35.62 ± 13.64 |
| 6. ay takip | 32.65 ± 15.03 |



Grafik-1: OSDI skorlarının tedavi öncesi ve takiplerdeki karşılaştırmaları.

Tablo-8: Tedavi öncesi OSDI skorunun takiplerdeki OSDI skorlarıyla karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri.

| | P* |
|------------------------------|-----------|
| Tedavi öncesi – 1. ay | 0.003 |
| Tedavi öncesi – 3. ay | <0.0001 |
| Tedavi öncesi – 6. ay | <0.0001 |
| 1. ay – 3. ay | <0.0001 |
| 1. ay – 6. ay | <0.0001 |
| 3. ay – 6. ay | <0.0001 |

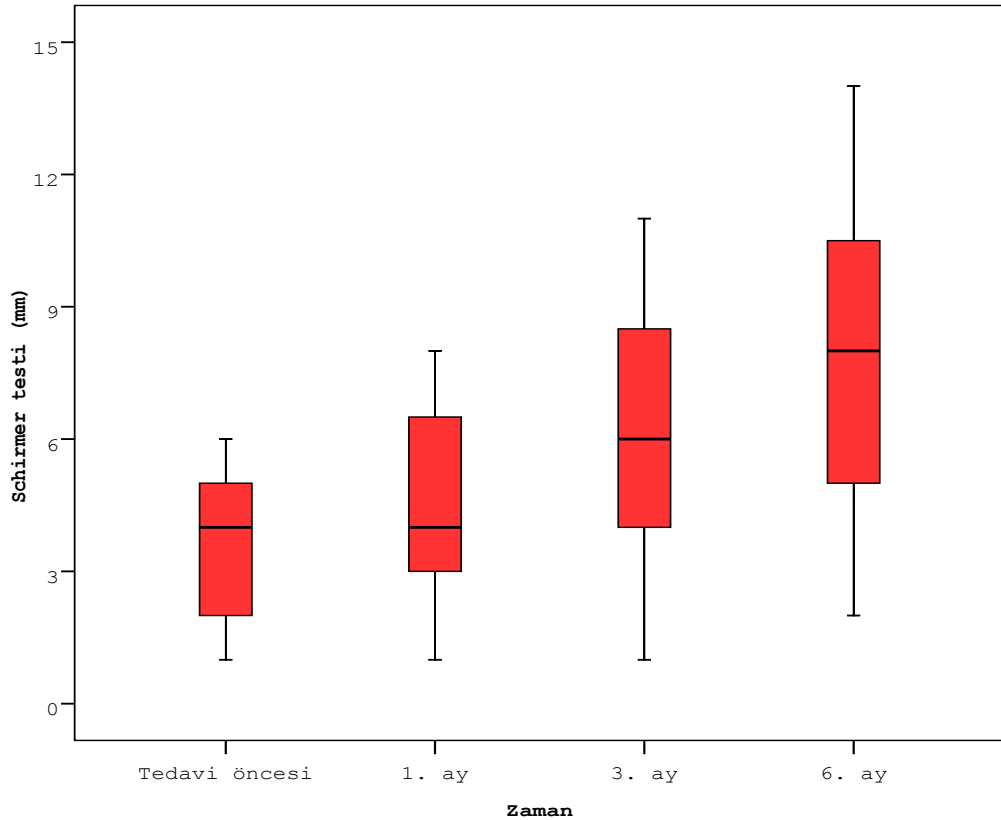
*: Eşler arası farkın önemlilik testi (paired samples t test)

Topikal siklosporin tedavisi alan 34 hastanın tedavi almadan önceki Schirmer testi ortalamaları 3.51 ± 1.50 mm idi. Tedavi aldıktan sonra 1. ayda 4.76 ± 1.92 mm, 3. ayda 6.25 ± 2.41 mm ve 6. ayda 7.99 ± 3.14 mm tespit edildi. Tedavi öncesi ölçülen Schirmer testi 1., 3. ve 6. aydaki takiplerde ölçülen değerlerle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p < 0.0001$,

$p < 0.0001$, $p < 0.0001$). Tedavi sonrası Schirmer değerleri kendi aralarında karşılaştırıldığında (1. ay – 3. ay, 1. ay – 6. ay ve 3. ay – 6. ay) artış anlamlı idi ($p < 0.0001$). Schirmer testinin tedavi öncesi, 1., 3. ve 6. aydaki değerleri Tablo-9’da özetlenmiştir. Grafik-2’de Schirmer testi değerlerinin tedavi öncesi ve takiplerdeki karşılaştırmaları, Tablo-10’de bu karşılaştırma sonucunda elde edilen p değerleri verilmiştir.

Tablo-9: Schirmer testinin tedavi öncesi ve takiplerdeki değerleri.

| | Schirmer testi (mm) (Ortalama \pm SD) |
|----------------------|---|
| Tedavi öncesi | 3.51 \pm 1.50 |
| 1. ay kontrol | 4.76 \pm 1.92 |
| 3. ay kontrol | 6.25 \pm 2.41 |
| 6. ay kontrol | 7.99 \pm 3.14 |



Grafik-2: Schirmer testi değerlerinin tedavi öncesi ve takiplerdeki karşılaştırmaları.

Tablo-10: Tedavi öncesi ve takiplerdeki Schirmer testinin karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri.

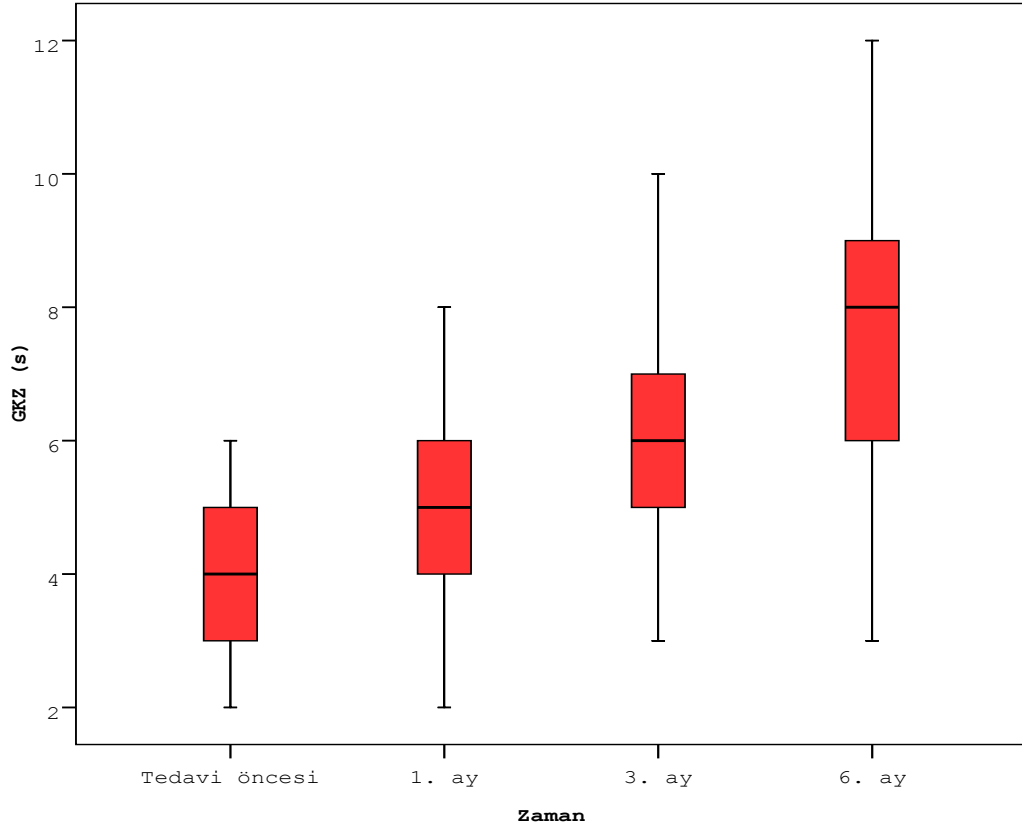
| | P* |
|------------------------------|-----------|
| Tedavi öncesi – 1. ay | <0.0001 |
| Tedavi öncesi – 3. ay | <0.0001 |
| Tedavi öncesi – 6. ay | <0.0001 |
| 1. ay – 3. ay | <0.0001 |
| 1. ay – 6. ay | <0.0001 |
| 3. ay – 6. ay | <0.0001 |

*: Eşler arası farkın önemlilik testi (paired samples t test)

Tedavi öncesinde GKZ değeri ortalama 4.18 ± 1.04 saniye idi. Tedavinin 1. ayında bu değer 5.01 ± 1.37 saniye, 3. ayında 6.32 ± 1.62 saniye, 6. ayında ise 7.60 ± 2.13 saniye olarak bulundu. Tedavi öncesi ile 1., 3. ve 6. aydaki GKZ değerleri arasındaki artışlar istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$). Kontrollerdeki değerler kendi aralarında karşılaştırıldığında (1. ay – 3. ay, 1. ay – 6. ay ve 3. ay – 6. ay) GKZ değerlerindeki artış anlamlı bulundu ($p < 0.0001$). Tedavi öncesi ve takiplerdeki GKZ değerleri Tablo-11’de özetlenmiştir. Grafik-3’de GKZ değerlerinin tedavi öncesi ve takiplerdeki karşılaştırmaları, Tablo-12’de bu karşılaştırma sonucunda elde edilen p değerleri verilmiştir.

Tablo-11 GKZ’nin tedavi öncesi ve takiplerdeki değerleri.

| | GKZ (s) (Ortalama \pm SD) |
|----------------------|---|
| Tedavi öncesi | 4.18 ± 1.04 |
| 1. ay takip | 5.01 ± 1.37 |
| 3. ay takip | 6.32 ± 1.62 |
| 6. ay takip | 7.60 ± 2.13 |



Grafik-3: GKZ değerlerinin tedavi öncesi ve takiplerdeki karşılaştırmaları.

Tablo-12 Tedavi öncesi ve takiplerdeki GKZ'nin karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri.

| | P* |
|------------------------------|-----------|
| Tedavi öncesi – 1. ay | <0.0001 |
| Tedavi öncesi – 3. ay | <0.0001 |
| Tedavi öncesi – 6. ay | <0.0001 |
| 1. ay – 3. ay | <0.0001 |
| 1. ay – 6. ay | <0.0001 |
| 3. ay – 6. ay | <0.0001 |

*: Eşler arası farkın önemlilik testi (paired samples t test)

Topikal siklosporin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve takiplerde, floresein ile korneal boyanma skorları Tablo-13'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi ile 1. aydaki skorlar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.227$), 3. ve 6. aylardaki kontrollerde floresein ile boyanma skorlarındaki fark anlamlı idi (sırasıyla;

$p < 0.0001$, $p < 0.0001$). Takiplerdeki değerler kendi aralarında karşılaştırıldığında (1. ay – 3. ay, 1. ay – 6. ay ve 3. ay – 6. ay) floresein ile boyanma skorlarındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.0001$). Bu sonuçlara göre topikal siklosporin ile oküler yüzeydeki iyileşme 3. ayda başlamaktadır. Tedavi öncesi ve takiplerdeki floresein ile boyanma skorlarının karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri Tablo-14’de verilmiştir.

Tablo-13: Tedavi öncesi ve takiplerdeki floresein ile korneal boyanma skorları.

| | Derece 0-1-2 | | Derece 3-4 | |
|----------------------|--------------|------|------------|------|
| | n (göz) | % | n (göz) | % |
| Tedavi öncesi | 23 | 33.8 | 45 | 66.2 |
| 1. ay takip | 28 | 41.2 | 40 | 58.8 |
| 3. ay takip | 45 | 66.2 | 23 | 33.8 |
| 6. ay takip | 58 | 85.3 | 10 | 14.7 |

Tablo-14 Tedavi öncesi ve takiplerdeki floresein boyanma skorlarının karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri.

| | P* |
|------------------------------|---------|
| Tedavi öncesi – 1. ay | 0.227 |
| Tedavi öncesi – 3. ay | <0.0001 |
| Tedavi öncesi – 6. ay | <0.0001 |
| 1. ay – 3. ay | <0.0001 |
| 1. ay – 6. ay | <0.0001 |
| 3. ay – 6. ay | <0.0001 |

*: Ki kare (Mc Nemar)

Topikal siklosporin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve takiplerde, lissamin yeşili ile konjonktival boyanma skorları Tablo-15’de özetlenmiştir. Tedavi öncesi ile 1. aydaki skorlar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=1.000$), 3. ve 6. aylardaki kontrollerde lissamin yeşili ile boyanma skorlarındaki fark anlamlı idi (sırasıyla; $p < 0.0001$, $p < 0.0001$). Takiplerdeki değerler kendi aralarında karşılaştırıldığında (1. ay – 3. ay, 1. ay – 6. ay ve 3. ay – 6. ay) lissamin yeşili ile boyanma skorlarındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.0001$). Floresein boyanmada

olduğu gibi, lissamin yeşili ile boyanmadaki azalma ve oküler yzeydeki dzelme 3. ayda başlamaktadır. Tedavi öncesi ve takiplerdeki lissamin yeşili ile boyanma skorlarının karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri Tablo-16’de verilmiştir.

Tablo-15 Tedavi öncesi ve takiplerdeki lissamin yeşili ile konjonktival boyanma skorları.

| | Derece 0-1-2 | | Derece 3-4 | |
|----------------------|--------------|------|------------|------|
| | n (göz) | % | n (göz) | % |
| Tedavi öncesi | 19 | 27.9 | 49 | 72.1 |
| 1. ay kontrol | 20 | 29.4 | 48 | 70.6 |
| 3. ay kontrol | 46 | 67.6 | 22 | 32.4 |
| 6. ay kontrol | 58 | 85.3 | 10 | 14.7 |

Tablo-16 Tedavi öncesi ve takiplerdeki lissamin yeşili ile boyanma skorlarının karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri.

| | P* |
|------------------------------|-----------|
| Tedavi öncesi – 1. ay | 1.000 |
| Tedavi öncesi – 3. ay | <0.0001 |
| Tedavi öncesi – 6. ay | <0.0001 |
| 1. ay – 3. ay | <0.0001 |
| 1. ay – 6. ay | <0.0001 |
| 3. ay – 6. ay | <0.0001 |

*: Ki kare (Mc Nemar)

Kuru göz hastalarının dosyaları tarandığında topikal siklosporin tedavisine bağlı en sık görülen yan etkinin ilacın damlatılmasından hemen sonra ortaya çıkan ve birkaç dakika sonra azalan yanma (8 hastada) olduğu görüldü. Yanmanın dışında kızarıklık (3 hasta) ve bulanık görme (1 hasta) de yan etkiler arasındaydı. Ancak hiçbir hastada bu yan etkiler nedeniyle ilaç kesilmemişti.

5. TARTIŞMA

Kuru göz, dünyada milyonlarca insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. Prevelansının erişkinlerde %10-20 arasında olduğu tahmin edilen kuru göz, kadınlarda ve yaşlılarda daha sık görülmektedir (114). Kuru göz; klasik olarak, gözyaşı yetersizliği ve aşırı gözyaşı buharlaşmasına bağlı olarak gelişen gözyaşı filmi bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Kuru gözde görülen gözyaşı filmi değişiklikleri; gözyaşı miktarında azalma, ozmolaritede artma, inflamasyon lehine sitokin dengesinde değişme ve matriks metalloproteinazlarında artmadır. Sağlıklı olmayan gözyaşı, patolojik oküler yüzey değişikliklerini uyarır. Bunun neticesinde, immün aktivasyon ve adezyon moleküllerinin salınımında, konjonktival ve glandüler epitelin apopitozunda artış olur. Bu olaylar zinciri oküler yüzeyin boyanmasına, gözyaşı miktarının daha da azalmasına ve kuru gözün tipik rahatsızlık semptomlarının oluşmasına neden olur (115).

Kuru göz patogeneğinde kronik subklinik oküler yüzey inflamasyonunun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda hem Sjögren'e bağlı hem de Sjögren'e bağlı olmayan kuru gözde inflamatuvar hücrelerin arttığı ve konjonktivada lenfosit infiltrasyonunun olduğu belirtilmiştir. Sjögrene bağlı ve Sjögren'e bağlı olmayan 30 kuru göz hastasının dahil edildiği bir çalışmada konjonktival biyopsi örneklerinde T hücre alt grupları (CD3, CD4 ve CD8), immün aktivasyon (MHC Class II: HLA-DR, HLA-DQ) ve inflamasyon (intersellüler adezyon molekülü [ICAM]-1) markırları araştırılmış, her iki gruptan alınan biyopsi örneklerinde bu değerlerin arttığı gösterilmiştir. Sjögren'e bağlı kuru gözde esas patolojinin sistemik otoimmünite, Sjögren'e bağlı olmayan kuru gözde ise kronik oküler yüzey inflamasyonu olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, farklı nedenlerden kaynaklanmalarına rağmen, Sjögren'e bağlı olan ve olmayan kuru gözde hastalarının anti-inflamatuvar tedaviden fayda gördükleri ifade edilmiştir. Siklosporin A'nın immünmodülatör etkiyle inflamasyonu düzenlediği bildirilmiştir (116).

Apopitozun da kuru göz patogeneğinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Kronik idyopatik keratokonjonktivitis sikka ile ilgili çalışmalarda, epitelyal hücrelerde apopitozun arttığı ve gözyaşı bezleri ile konjonktivadaki lenfositlerde apopitozun azaldığı görülmüştür. Deneysel olarak oluşturulan kuru göz modellerinde

ise kornea ve konjonktiva epitelinde apopitoz bulgularına rastlanmıştır. Kuru gözde konjonktiva epitelindeki goblet hücre sayısının azalmasında apopitozun rol oynadığı ileri sürülmektedir. Kuru göz patogeneğinde önemli rolü olan apopitozun, kuru göz tedavisinde hedef olması gerektiği ileri sürülmektedir. Siklosporin A'nın proapopitotik faktör p53 seviyelerini azaltarak ve apopitotik hücre ölümüne neden olan mitokondriyal geçirgenliği inhibe ederek apopitozu engellediği bildirilmiştir (117-119).

Kuru göz oluşumunda son dönemlerde ileri sürülen hipotezlerden biri, gözyaşı bezleri (esas ve yardımcı bezler) ve oküler yüzeyi (kornea, konjonktiva ve meibomian bezler) içeren lakrimal fonksiyonel ünite ile ilgilidir. Lakrimal fonksiyonel ünitenin bileşenleri duysal, sempatik ve parasempatik sinirlerle hemostatik döngüyü oluşturur. Bu refleks arkının herhangi bir parçasındaki fonksiyon bozukluğu, oküler yüzeyin bozulmasına ve kuru göze neden olabilir. Duyusal nöral akımdaki değişikliklerin kuru göze eşlik ettiğine dair deliller artmaktadır. Korneal ve konjonktival sinirler trigeminal sinirin oftalmik dalından kaynaklanır. Primer Sjögren sendromlu hastalarda trigeminal duysal nöropati olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kuru gözlü olgularda kornea duysunda (hipostezi, hiperestezi) ve korneal sinirlerde anormal morfolojik değişiklikler olduğu da belirtilmiştir. Ancak kuru gözlü hastalarda anormal korneal duyarlılığın hiposekresyon ve oküler yüzeyde kuruluğa nasıl neden olduğu açık değildir. Kuru gözlü hastalarda kornea ve konjonktivanın mekanik duyarlılığındaki değişiklikleri ve topikal siklosporin tedavisinin oküler yüzey duyarlılığı üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, kuru gözlü hastalarda kornea ve konjonktivanın mekanik duyarlılığının azaldığı tespit edilmiştir. Topikal siklosporinin oküler yüzeydeki azalmış duyarlılığın düzelmesinde etkili olabileceği belirtilmiştir (120).

Kuru göz tanısının büyük ölçüde hastanın şikayetleri temel alınarak konabileceğine dair ortak bir görüş vardır. Ancak kuru göz semptomlarının kesin olarak hastalığın şiddetini yansıtmadığı gösterilmiştir. Oküler yüzeyde boyanma ve Schirmer test skorlarında düşme gibi kuru göz bulguları olmayan hastalarda semptomlar ağır olabileceği gibi; aksine oküler yüzeyde ciddi hasarı olan hastalarda hafif subjektif şikayetler de olabilir. Şiddetli kuru göz, bir hastada görme keskinliğini etkilemezken, hafif korneal boyanması olan diğer bir hastada bulanık görmeye neden

olabilir. Semptomlar ve bulgular arasındaki bu uyumsuzluk, sadece kuru göz tanısında değil, aynı zamanda hastalığın şiddetini belirlemede ve ilaçların etkinliğini değerlendirmek için yapılan klinik çalışmaların düzenlenmesinde de problemlere neden olmaktadır (12, 121).

Kuru göz tanısında kullanılmak üzere çeşitli anketler oluşturulmuştur. Bu anketler arasında OSDI, hem kuru göz semptomlarının sıklığını hem de bu semptomların görmeyle ilgili fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmaktadır. Başlangıçta 40 maddeden oluşan anket daha sonra 12 soruya indirgenmiştir. Üç alt gruptan oluşan OSDI anketinin ilk bölümünde batma ve ağrı gibi semptomlar, 2. bölümünde okuma ve bilgisayarda çalışma gibi aktivitelerdeki kısıtlamalar ve 3. bölümünde rüzgâr ve kuru ortam gibi çevresel faktörlerin etkisi incelenmektedir. Kuru gözle ilgili hızlı bir değerlendirme sağlayan OSDI'nin güvenilir ve geçerli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (77). Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü - Görme İşlevi Ölçeği (National Eye Institute-Visual Function Questionnaire, NEI-VFQ), kuru göz tanısında kullanılan diğer bir ankettir. Oküler hastalıkların görsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştıran ve herhangi bir hastalığa spesifik olmayan bu anket 25 maddeden oluşmaktadır. Oküler ağrı, yakın görme, uzak görme; sosyal, mental ve işlevsel fonksiyonlar; bağımlılık, araba kullanma, renkli görme ve periferik görmenin değerlendirildiği bu ankette skor 0-100 arasında değişmekte ve düşük skorlar daha fazla problem ve semptom olduğunu göstermektedir (122).

Schiffman ve ark'nın (77) kuru gözlü hastalarla kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada OSDI'nin sensitivitesi 0.60 ve spesivitesi 0.83 olarak bulunmuştur. OSDI ile GKZ, Schirmer testi, floresein ve lissamin yeşili ile boyanma arasında sınırlı bir korelasyon olduğu belirtilen bu çalışmada, OSDI'nin kuru göz şiddetini ölçmede güvenilir ve geçerli bir anket olduğu vurgulanmıştır. Aynı zamanda NEI-VFQ ve OSDI anketlerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, bu anketler arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Kuru göz tanısında OSDI anketinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, OSDI ile GKZ arasında ters ilişki olduğu ancak OSDI ile Schirmer test skorları arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (123). Çalışmamızda kuru göz semptomlarının sıklığını ve şiddetini sorgulayan OSDI skorunda, topikal siklosporin tedavisiyle 1. aydan itibaren, 3. ve 6. aylarda da anlamlı düzelme olduğunu gördük. Siklosporinin 4 farklı dozunun

(%0.05, %0.1, %0.2 ve %0.4) orta-şiddetli kuru gözde etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirildiği Faz-II klinik çalışmada, 3. ay sonunda %0.1 ve %0.2'lik siklosporin dozlarında OSDI skorlarında anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (15). Siklosporinin 2 farklı dozunun (%0.05, %0.1) orta-şiddetli kuru gözde kullanıldığı Faz-III klinik çalışmada, kuru göz semptomlarındaki anlamlı düzelmelerin 1. aydan itibaren başladığı belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamız OSDI skorundaki düzelme açısından Faz-III klinik çalışmasıyla uyumludur.

GKZ ve Schirmer testi, kuru göz tanısında kullanılan en önemli testlerden biridir. Bu testlerin değeri normalin altında ise genellikle kuru göz gibi bir oküler yüzey hastalığı vardır. Bu noktada, klinisyen kuru göz tanısını doğrulamak için oküler yüzeydeki hasarı gösteren boyaları kullanabilir. Lissamin yeşili, Rose Bengal boyasının tanısavantajlarıyla rekabet eden yeni bir boyadır. Lissamin yeşili, Bengal boyasına benzer şekilde müsin tabakasıyla korunmayan sağlıklı epitel hücrelerini boyar. Rose Bengal boyasına bağlı olarak görülen oküler rahatsızlık ve korneal toksisite, lissamin yeşili ile boyamada görülmez. Bu nedenle, lissamin yeşili ile boyama kuru göz tanısında kullanılan son derece yararlı bir testtir (12).

Kuru göz tedavisinde topikal siklosporinin etkinliğini araştırdığımız bu çalışmada; hastaları OSDI skoru, Schirmer testi, GKZ, floresein ve lissamin yeşili ile korneal ve konjonktival boyanma skorları ile değerlendirdik. Tedavi öncesi değerleriyle karşılaştırdığımızda 1., 3. ve 6. aylardaki kontrollerde, Schirmer testi ve GKZ'nin anlamlı olarak arttığını gördük. Floresein ve lissamin yeşili ile korneal ve konjonktival boyanma skorlarını karşılaştırdığımızda, 1. aydaki kontrolde boyanma skorlarında anlamlı bir fark yoktu, ancak 3. ve 6. aylardaki kontrollerde boyanma skorlarının tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığını bulduk. Kuru göz semptomlarının sıklığını ve şiddetini yansıtan OSDI skorunun, gözyaşı miktarını gösteren Schirmer testinin ve gözyaşı stabilitesini değerlendiren GKZ'nin topikal siklosporin tedavisiyle 1. aydan itibaren düzelmeye başladığını gördük. Oküler yüzeydeki hasarın şiddetini gösteren floresein ve lissamin yeşili ile korneal ve konjonktival boyanma skorlarının ise 3. aydan itibaren azalmaya başladığını, yani oküler yüzeyin ancak 3. aydan itibaren iyileşmeye başladığını gözlemledik.

Perry ve ark.'nın (124), kuru göz tedavisinde topikal siklosporin kullanımını değerlendirdikleri çalışmalarında, suni gözyaşı tedavisine cevap vermeyen 158 hasta

kuru gözün şiddetine göre 3 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada hafif, orta ve şiddetli kuru gözlü olarak ayrılan hastaların OSDI skoru, Schirmer testi, GKZ, floresein ve lissamin yeşili ile boyanmaları değerlendirilmiştir. Hafif kuru gözlü hastaların %74.1'inde, orta derecede kuru gözlü hastaların %72.4'ünde ve şiddetli kuru gözlü olguların %66.7'sinde klinik düzelme görülmüştür. Sonuç olarak tüm gruplarda topikal siklosporinin faydalı olduğu belirtilmiştir. Semptomatik iyileşmenin en fazla hafif kuru gözlü olgularda, klinik bulgulardaki düzelmelerin ise en iyi şiddetli kuru gözlü olgularda olduğu saptanmıştır. Çoğu kronik hastalıkta olduğu gibi, kuru gözde de erken tedavi ile en iyi terapötik sonuçların alınabileceği vurgulanmıştır. En az 6 aylık topikal siklosporin tedavisinden sonra 1 yıl süresince kronik kuru göz semptom ve bulgularındaki gerilemeyi araştıran bir çalışmada, siklosporin tedavisinin bazı hastalarda kronik kuru göz hastalığını yavaşlatabileceği veya ilerlemesini durdurabileceği belirtilmiştir. Bunu göz önünde bulundurarak, çevresel değişiklikler ve suni gözyaşı tedavisiyle düzelmeyen hafif kuru gözlü hastalarda, topikal siklosporin tedavisinin orta veya şiddetli kuru göze ilerlemesini engelleyebileceği ifade edilmiştir (125).

Sall ve ark.'nın (16) yaptıkları, orta-ağır kuru göz tedavisinde siklosporinin etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları çok merkezli, çift kör, randomize iki çalışmaya (Faz-III klinik çalışma) 877 hasta dahil edilmiştir. Altı ay boyunca 293 hastaya %0.05'lik, 292 hastaya %0.1'lik siklosporin tedavisi uygulanmış, 292 hasta da kontrol grubunu oluşturmuştur. %0.05 ve %0.1'lik siklosporin ile tedavi edilen gruplarda korneal boyanma ve Schirmer testi değerlerinde anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır. Oftalmik siklosporin A'nın orta-ağır kuru göz tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu, objektif ve subjektif kriterlerde düzelme sağladığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmaya benzer şekilde, bizim çalışmamızda da %0.05'lik siklosporin ile floresein ve lissamin yeşili ile korneal ve konjonktival boyanma skorlarında ve Schirmer testinde anlamlı düzelme olduğu gözlenmiştir.

Sjögren sendromlu kuru göz hastalarında topikal %0.1'lik siklosporin A tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, 25 hastanın bir gözüne suni gözyaşı içinde hazırlanmış %0.1'lik topikal siklosporin, diğer gözüne suni gözyaşı damlası verilmiştir. Tedaviden önce ve tedaviden sonra 1., 3. ve 6. aylarda hastalar Schirmer testi, GKZ, floresein ve Rose Bengal boyama ile değerlendirilmiştir.

Siklosporin alan gözlerde tedavinin 3. ve 6. aylarında Schirmer testi ve GKZ'de anlamlı artış sağlanırken, floresein ve Rose Bengal boyanma skorlarında anlamlı azalma gözlenmiştir. Suni gözyaşı damlası verilen gözlerde ise, sadece 6. ayda GKZ ve floresein ile boyanma skorunda anlamlı düzelme olduğu belirtilmiştir (126). Suni gözyaşı damlaları kişinin kendi gözyaşının içerdiği, enfeksiyonların önlenmesinde ve korneanın beslenmesinde önemli rol oynayan protein, besin, elektrolit ve büyüme faktörlerini içermezler. Bu nedenle ancak geçici rahatlama sağlamaktadırlar (127).

Oküler yüzey hastalıklarının tanısında konjonktival goblet hücre yoğunluğu hassas bir göstergedir. Kuru gözde oküler yüzey hasarının ilk belirtisi konjonktival goblet hücre yoğunluğunun azalmasıdır (128). Yapılan çalışmalarda konjonktivadaki goblet hücre yoğunluğunun topikal siklosporin kullanımı sonrasında arttığı gösterilmiştir. Kuru gözlü hastalara 4 haftalık suni gözyaşı tedavisini takiben, 12 hafta süreyle topikal %0.05'lik siklosporin tedavisinin verildiği bir çalışmada, goblet hücre yoğunluğundaki değişiklikler incelenmiştir. Suni gözyaşı tedavisi sonrası konjonktivadaki goblet hücre yoğunluğunda değişiklik olmazken topikal siklosporin sonrası 6 ve 12. haftalarda goblet hücre yoğunluğunun anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir (129). Strong ve ark'nın (119) çalışmasında, deneysel olarak oluşturulan kuru göz modelinde topikal siklosporin A'nın konjonktival apoptozu anlamlı olarak azalttığı ve goblet hücre kaybını önlediği bulunmuştur. Topikal %0.05'lik siklosporin A ile kondroidin sülfat-sodyum hyalüronat karışımının kısa dönem sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, orta-ağır kuru gözlü 36 hastanın bir gözüne topikal siklosporin diğer gözüne topikal kondroidin sülfat-sodyum hyalüronat karışımı uygulanmıştır. Bu çalışmada her iki tedavi seçeneği ile oküler yüzey iyileşmesinin sağlandığı, ancak topikal siklosporinin gözyaşı film stabilitesi ve konjonktival goblet hücre dansitesini artırmada daha etkili olduğu gösterilmiştir (130).

Normal sekretuar konjonktival mukozanın yavaş yavaş sekresyon yapmayan keratinize epitele dönüşme süreci, skuamöz metaplazi olarak tanımlanır. Vitamin A hücrel regülasyonu ve farklılaşmayı etkilerken, vücuttaki epitelyal hücre sağlığının sürdürülmesi için de gereklidir. Vitamin A eksikliği göz kapağı, konjonktiva ve korneadaki epitel hücrelerini olumsuz etkileyerek, goblet hücre kaybı ile epidermal keratinizasyon ve müköz membranların skuamöz metaplazisinde artışa neden olur. Kuru göz tedavisinde vitamin A ve %0.05 siklosporin A damlalarının etkinliğini

karşılaştıran bir çalışmada, 150 hasta 3 gruba ayrılmıştır. İlk gruba siklosporin ile birlikte prezervansız suni gözyaşı damlası, 2. gruba vitamin A ile birlikte prezervansız suni gözyaşı damlası ve kontrol grubu olan 3. gruba ise sadece prezervansız suni gözyaşı damlası başlanmıştır. Tedaviden önce ve tedavi başladıktan sonra 1, 2 ve 3. aylarda tüm grupların Schirmer testi, GKZ, korneal floresein boyanma, kuru göz semptom skorlaması ve impresyon sitolojik analizleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzelme GKZ’de her iki grupta 2. aydan itibaren, Schirmer testinde ise vitamin A kullanan grupta 2. aydan, siklosporin kullanan grupta 3. aydan itibaren kaydedilmiştir (131).

Roberts ve ark. (132), kuru göz tedavisinde topikal siklosporin, punktum tıkaçı ve her ikisinin kombinasyonunun etkinliğini karşılaştırmışlardır. Tedavi öncesinde ve sonrasında 1., 3. ve 6. ayda gözyaşı miktarı, oküler yüzey boyanması ve suni gözyaşı kullanımının sıklığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda; her üç tedavinin de kuru gözde etkili olduğu, punktum tıkaçı ile suni gözyaşı kullanım sıklığının 1. aydan itibaren azaldığı ve topikal siklosporinin oküler yüzey iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmiştir. En iyi klinik düzelmenin punktum tıkaçı ve topikal siklosporinin beraber kullanıldığı grupta olduğu vurgulanmıştır.

Siklosporinin etkin ve güvenilir olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Kuru göz semptom ve bulgularını azaltan siklosporin iyi tolere edilen bir ilaçtır. Kortikosteroidlere ait yan etkilerin görülmemesi önemli bir avantajdır. Topikal siklosporin kullanımıyla sistemik bir yan etkiye rastlanmamıştır ve klinik çalışmalarda herhangi bir mikrobiyal üreme ya da oküler enfeksiyon gelişmemiştir (12). %0.05’lik siklosporin kullanımıyla ilgili bildirilen yan etkiler; yanma (%14.7), batma (%3.4), gözde rahatsızlık hissi (%3.1), yabancı cisim hissi (%3.1), konjonktival hiperemi (%2.9), bulanık görme (%1.7) ve ağrıdır (%1) (133). Bizim çalışmamızda ise yan etki olarak; 1 (%3) hastada bulanık görme, 3 (%9) hastada kızarıklık ve 8 (%24) hastada yanma görüldü.

6. SONUÇLAR

Schirmer testinin 5 mm'nin altında olduğu, orta ve ciddi kuru göz olgularında %0.05 topikal siklosporinin, kuru gözün objektif (Schirmer testi, GKZ, floresein ve lissamin yeşili ile korneal ve konjonktival boyanma) ve subjektif bulgulardaki (OSDI skoru) tedavi etkinliği araştırdığımız çalışmanın sonuçları kısaca aşağıda belirtilmiştir:

1- Kuru göz semptomlarının sıklığını ve şiddetini sorgulayan OSDI skorunda, tedavinin 1, 3 ve 6. aylarında azalma görüldü. OSDI skorundaki bu azalma, topikal siklosporin ile kuru göz semptomlarındaki düzelmeyi göstermektedir.

2- Gözyaşı miktarını belirlemede kullanılan Schirmer testinde, tedavinin 1, 3 ve 6. aylarında artma olduğu izlendi. Schirmer testindeki bu artış, siklosporin tedavisinin gözyaşı miktarını artırdığını göstermektedir.

3- Gözyaşı stabilitesini değerlendiren GKZ'de 1, 3 ve 6. aylarda tedavi öncesine göre yükselme oldu. GKZ'deki bu yükseliş, gözyaşı stabilitesinin arttığını ifade etmektedir.

4- Oküler yüzeydeki hasarı ve bu hasarın şiddetini belirleyen floresein ve lissamin yeşili ile boyanma skorlarındaki düzelmeye, tedavinin 3 ve 6. aylarında kaydedildi. Floresein ve lissamin yeşili ile boyanma skorlarındaki bu fark, siklosporin tedavisi ile oküler yüzeyin onarılmaya başladığını göstermektedir.

Sonuç olarak, %0.05'lik siklosporin kuru göze ait semptom ve bulgularda iyileşme sağladığı, kuru gözün patogenezindeki mekanizmaları hedeflediği, herhangi bir sistemik yan etkiye neden olmadığı ve iyi tolere edildiği için kuru gözde etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu kanaatindeyiz.

ÖZET

Kuru Göz Tedavisinde Topikal Siklosporinin Etkinliği

Biz bu çalışmada, kuru gözlü olgularda topikal siklosporin tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Schirmer testi 5 mm ve altında olan 34 hastanın retrospektif olarak incelendiği bu çalışmada hastalar 6 ay süreyle topikal siklosporinle birlikte suni gözyaşı damlası kullandı. Hastaların 14'ünde (%42) Romatoid Artrit tanısı mevcuttu. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi başladıktan sonra 1., 3. ve 6. aylardaki oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI) skorları, Schirmer testi ve gözyaşı filmi kırılma zamanı (GKZ) değerleri, Oxford şemasına göre floresein ve lissamin yeşili ile korneal ve konjonktival boyanma dereceleri karşılaştırıldı. Yaş ortalamaları 55.0 ± 12.1 (30-79) yıl olan hastaların 29'u (%85) kadın, 5'i (%15) erkekti. Tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında 1., 3. ve 6. aylardaki takiplerde OSDI skorlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; $p=0.003$, $p<0.0001$, $p<0.0001$). Schirmer testi ve GKZ değerlerinde 1., 3. ve 6. aylarda görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$). Floresein ve lissamin yeşili ile boyanma derecelerindeki fark tedavinin 1. ayında anlamlı değilken (sırasıyla; $p=0.227$, $p=1.000$), 3. ve 6. aylarda anlamlı idi (sırasıyla; $p<0.0001$, $p<0.0001$). Bu bulgular kuru gözlü olgularda topikal siklosporin tedavisi ile gözyaşı miktarının ve stabilitesinin arttığını, oküler yüzeydeki hasarın ve kuru göz semptomlarının düzelmeye başladığını göstermektedir. Sonuç olarak topikal siklosporin kuru gözde etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: Gözyaşı filmi kırılma zamanı, kuru göz, oküler yüzey hastalığı indeksi, Schirmer testi, topikal siklosporin.

SUMMARY

The Efficacy of Topical Cyclosporine in Dry Eye Treatment

In this study, we aimed to evaluate the efficacy of topical cyclosporine treatment in dry eye. Patients with Schirmer test under 5mm were investigated retrospectively and they used topical cyclosporine with artificial tears for 6 months. Fourteen (%42) of the patients had Rheumatoid Arthritis. Ocular surface disease index (OSDI) scores, Schirmer test, tear film break-up time (BUT), fluorescein and lissamine green staining grades of cornea and conjunctiva according to Oxford scheme before treatment were compared with 1, 3 and 6 months after treatment. The mean age of patients was 55.0 ± 12.1 (30-79) years. Twenty-nine (%85) of the patients were female and 5 (%15) of them were male. When compared with before treatment, the difference of OSDI scores in 1, 3 and 6th month follows was statistically significant (respectively, $p=0.003$, $p<0.0001$, $p<0.0001$). The increase in Schirmer test and tear film BUT in 1, 3 and 6th months was found statistically significant (respectively; $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$). While the difference of fluorescein and lissamine green staining grades was not significant in 1st month (respectively; $p=0.227$, $p=1.000$), it was significant in 3 and 6th months (respectively; $p<0.0001$, $p<0.0001$). These results show that tear quantity and stability increases, the damage of ocular surface and dry eye symptoms begins to improve with topical cyclosporine treatment. In conclusion, topical cyclosporine is an effective and reliable treatment alternative.

Key words: Dry eye, ocular surface disease index, Schirmer test, topical cyclosporine, tear film break-up time.

KAYNAKLAR

1. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(2):211–20.
2. Foulks GN. Dry eye Part I: Understanding the epidemiology and pathogenesis. *Highlights Ophthalmol* 2003;31(1):21–6.
3. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;37(2):337–42.
4. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: The interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17(6):584–9.
5. Ogasawara K, Mitsubayashi K, Tsuru T, Karube I. Electrical conductivity of tear fluid in healthy persons and keratoconjunctivitis sicca patients measured by a flexible conductimetric sensor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234(9):542–6.
6. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro-and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2283–92.
7. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea* 2001;20(8):873–7.
8. Pflugfelder SC, Wilhelmus KR, Osato MS, Matoba AY, Font RL. The autoimmune nature of aqueous tear deficiency. *Ophthalmol* 1986;93(12):1513–7.
9. Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(6):1356–63.
10. Calonge M. The treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(2):227–39.
11. Perry HD, Donnenfeld ED. Dry eye diagnosis and management in 2004. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15(4):299–304.
12. Perry HD, Donnenfeld ED. Topical 0.05% cyclosporin in the treatment of dry eye. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(10):2099–107.
13. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17(1):38–56.
14. Wilson SE. Inflammation: A unifying theory for the origin of dry eye syndrome. *Manag Care* 2003;12(2):14–9.

15. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: A dose-ranging, randomised trial. The cyclosporine A phase 2 study group. *Ophthalmol* 2000;107(5):967–74.
16. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA phase 3 study group. *Ophthalmol* 2000;107(4):631–9.
17. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık: Ankara, 1998;69–89.
18. Tripathi CR, Chalam KV, Cibis GW, Kadron HR. Biochemistry and Metabolism. In: Denny M, Taylor F, eds. *Basic and Clinical Science Course: Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology: San Francisco, 1999-2000;310–5.
19. Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul, 2001;94–151.
20. Nishida T. Basic Science: Cornea, Sclera and Ocular Adnexia Anatomy, Biochemistry, Phisiology and Biomechanics. In: Krachmer HJ, Mannis JM, Holland JE, eds. *Cornea*. Elsevier Mosby: Philadelphia, 2005;3–43.
21. Özçetin H. *Klinik Göz Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul, 2003;39–102.
22. Holly FJ. Tear film physiology. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27(1):2–6.
23. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 1984;102(7):1049–51.
24. Rolando M, Terragna F, Giordano G, Calabria G. Conjunctival surface damage distribution in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmologica* 1990;200(4):170–6.
25. Hatchel DL, Sommer A. Detection of ocular surface abnormalities in experimental vitamin A deficiency. *Arch Ophthalmol* 1984;102(9):1389–93.
26. Wittpenn JR, Tseng SC, Sommer A. Detection of early xerophthalmia by impression cytology. *Arch Ophthalmol* 1986;104(2):237–9.
27. Natadisastra G, Wittpenn JR, West KP, Sommer A. Impression cytology for detection of vitamin A deficiency. *Arch Ophthalmol* 1987;105(9):1224–8.
28. Sansoy N. Konjonktiva Hastalıkları. In: Aydın P, Akova AY, eds. *Temel Göz Hastalıkları*. Güneş Kitabevi: Ankara, 2001;125–46.
29. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık: Ankara, 1998;51–66.
30. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: A twenty-five-year review. *Cornea* 2000;19(5):644–9.
31. Patel S, Blades KJ. *The Dry Eye: A Practical Approach*. Elsevier Scince Ltd: London, 2003;1–12.
32. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17(4):565–96.

33. Sullivan JH, Shetlar DJ, Whitcher JP. Lids, Lacrimal Apparatus, & Tears. In: Riordan-Eva P, Whitcher JP, eds. *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*. Lange Medical Publications: California, 2004;80–99.
34. Perry HD. Dry eye disease: Pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care* 2008;14(3):79–87.
35. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001;45(2):203–10.
36. Doughty M. The Cornea and Conjunctival Surfaces in Relation to The Tear Film. In: Korb RD, Craig J, Doughty M, Guillon JP, Smith G, Tomlinson A, eds. *The Tear Film: Structure, Function and Clinical Examination*. Butterworth-Heinemann corp: Oxford, 2002;1–34.
37. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık: Ankara, 1998;39–50.
38. McGill J. The Tear Film in Health and Disease. In: Easty DL, Smolin G, eds. *External Eye Disease*. Butterworth-Heinemann corp: London, 1985;106–28.
39. McKenzie RW, Jumblatt JE, Jumblatt MM. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):703–8.
40. Sharma A. Energetics of corneal epithelial cell-ocular mucus–tear film interactions: Some surface-chemical pathways of corneal defense. *Biophys Chem* 1993;47(1):87–99.
41. Chandler JW, Gillette TE. Immunologic defense mechanisms of the ocular surface. *Ophthalmol* 1983;90(6):585–91.
42. Johnson ME, Murphy PJ. Changes in the tear film and ocular surface from dry syndrome. *Prog Retin Eye Res* 2004;23(4):449–74.
43. Farris RL. Tear analysis in contact lens wearers. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985;83:501–45.
44. Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears. *Surv Ophthalmol* 1981;26(2):84–96.
45. Kaura R, Tiffany JM. The Role of Mucous Glycoproteins in The Tear Film. In: Holly FJ, ed. *The Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear*. Dry Eye Institute Inc: Lubbock, 1986;728–31.
46. Iwata S. Chemical composition of the aqueous phase. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13(1):29–46.
47. German AJ, Hall EJ, Day MJ. Measurement of IgG, IgM and IgA concentrations in canine serum, saliva, tears and bile. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 64(2):107–21.
48. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996;40(5):343–67.

49. Greiner JV, Glonek T, Korb DR, Leahy CD. Phospholipids in meibomian gland secretion. *Ophthalmic Res* 1996;28(1): 44–9.
50. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmol* 1989;96(8):1180–6.
51. Sullivan DA, Rocha EM, Ullman MD, Krenzer KL, Gao J, Toda I, et al. Androgen regulation of the meibomian gland. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:327–31.
52. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, Rocha EM, Krenzer KL, Cermak JM, et al. Androgen influence of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(12):3732–42.
53. Garg A, Agarwal A, Sujatha C. Anatomy, Physiology, and Biochemistry of The Tear Film. In: Agarwal A, ed. *Dry Eye: A Practical Guide to Ocular Surface Disorders and Stem Cell Surgery*. SLACK Incorporated: Thorofare, 2006;9–34.
54. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonell PJ, Azar DT, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25(8):900–7.
55. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):222–32.
56. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):75–92.
57. Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001;45(2):199–202.
58. Bjerrum K. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjogren's syndrome in a Danish population aged 30–60 years. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75(3):281–6.
59. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124(6):723–8.
60. McCarty C, Bansal A, Livingston P, Stanislavsky YL, Taylor HL. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmol* 1998;105(6):1114–9.
61. Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci* 2008; 85(8):668–74.
62. Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2009;3:405–12.
63. Yamamoto K. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2003;2(1):13–8.
64. Jacobsson LTH, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, et al. Dry eyes or mouth: An epidemiological study in Swedish adults with special reference to primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989;2(4):521–7.

65. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997;56(9):521–5.
66. Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OM, Dogru M, Tsubota K. The application of in vivo laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. *Mol Vis* 2008;14:1263–71.
67. Albietsz JM, Golding TR. Differential diagnosis and management of common dry eye subtypes. *Clin Exp Optom* 1994;77(6):244–60.
68. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, Argüeso P, Gipson IK. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(1):114–22.
69. Sommer A, Emran N. Tear production in a vitamin A responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;93(1):84–7.
70. Becquet F, Goldschild M, Moldovan MS, Ettaiche M, Gastaud P, Baudouin C. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneoconjunctival surface. *Curr Eye Res* 1998;17(4):419–25.
71. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86(4):418–23.
72. Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic: A case report. *Cornea* 2004;23(5):527–9.
73. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF, Siganos C. Treatment of chronic dry eye: Focus on cyclosporine. *Clin Ophthalmol* 2008;2(4):829–36.
74. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, Feuer WJ, Stern M, Reis BL. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19(4):492–6.
75. Rheinstrom SD. Dry Eye. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Mosby Int: London, 1999; sec:5;14.
76. Farris RL. Abnormalities of The Tears and Treatment of Dry Eyes. In: Kaufman HE, Baron BA, McDonald M, Kaufman SC, eds. *The Cornea*. Butterworth-Heinemann corp: Boston, 2000;43–62.
77. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615–21.
78. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GK. The reliability and validity of McMonnies dry eye index. *Cornea* 2004;23(4):365–71.
79. Djalilian AR, Hamrah P, Pflugfelder SC. Dry Eye. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. Elsevier Mosby: Philadelphia, 2005;521–40.
80. Lemp MA. Contact lenses and associated anterior segment disorders: Dry eye, blepharitis, and allergy. *Ophthalmol Clin N Am* 2003;16(3): 463–9.

81. Vitali C, Bombardieri S, Johnson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, 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;61(6):554–8.
82. Whitcher JP. Clinical diagnosis of the dry eye. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27(1):7–24.
83. 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.
84. Lemp MA, Hamil JR. Factors affecting tear film break up in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973;89(2):103–5.
85. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22(7):640–50.
86. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23(3):272–85.
87. Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols JJ. Reliability of grading lissamine green conjunctival staining. *Cornea* 2006;25(6):695–700.
88. Kim J. The use of vital dyes in corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11(4):241–7.
89. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82(1):10–4.
90. 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.
91. Baudouin C. Nonroutine Tests for Dry Eye Disease. In: Asbell PA, Lemp MA, eds. *Dry Eye Disease: The Clinician's Guide to Diagnose and Treatment*. Thieme Medical Publishers: New York, 2006;47–62.
92. Srinivasan S, Joyce E, Jones LW. Tear osmolality and ferning patterns in postmenopausal women. *Optom Vis Sci* 2007;84(7):588–92.
93. Zilelioğlu G, Hoşal BM. Kuru göz tanımı ve tedavisindeki son gelişmeler. *T Klin Oftalmol* 2004;13(1):53–8.
94. Gillette TE, Greiner JV, Allansmith MR. Immunohistochemical localization of human tear lysozyme. *Arch Ophthalmol* 1981;99(2): 298–300.
95. McKelvie P. Ocular surface impression cytology. *Adv Anat Pathol* 2003;10(6):328–37.
96. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol* 1977;84(6):798–801.

97. Pflugfelder SC, Geerling G, Kinoshita S, Lemp MA, McCulley J, Nelson D, et al. Management and therapy of dry eye disease: Report of the management and therapy subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):163–78.
98. Jackson WB. Management of dysfunctional tear syndrome: A Canadian consensus. *Can J Ophthalmol* 2009;44(4):385–94.
99. Foulks GN. Treatment of dry eye disease by the non-ophthalmologist. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):987–1000.
100. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2nd. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96(4):677–81.
101. Bernal LD, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: Effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 1991;10(7):645–56.
102. Bernal DL, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12(2):115–20.
103. Lemp MA. Management of dry eye disease. *Am J Manag Care* 2008;14(3):88–101.
104. Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71(6):47–54.
105. Geerling G, Sieg P, Bastian GO, Laqua H. Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmol* 1998;105(2):327–35.
106. Schröder C, Sieg P, Framme C, Honnicke K, Hakim SG, Geerling G. Transplantation of the submandibular gland in absolute dry eyes, effect on the ocular surface. *Klin Monbl Augenheilkd* 2002;219(7):494–501.
107. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: A clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):593–602.
108. Avisar R, Robinson A, Appel I, Yassur Y, Weinberger D. Diclofenac sodium, 0.1% (Voltaren Ophtha), versus sodium chloride, 5%, in the treatment of filamentary keratitis. *Cornea* 2000;19(2):145–7.
109. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993;116(1):88–92.
110. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: Patient characteristics and follow-up. *Ophthalmol* 1997;104(11):1863–7.
111. Foulks GN. Topical cyclosporine for treatment of ocular surface disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(4):105–22.
112. Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: Pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* 2009;54(3):321–38.

113. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82(4):887–93.
114. Sall KN, Cohen SM, Christensen MT, Stein JM. An evaluation of the efficacy of a cyclosporine-based dry eye therapy when used with marketed artificial tears as supportive therapy in dry eye. *Eye & Contact Lens* 2006;32(1):21–6.
115. Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea* 2007;26(7):805–9.
116. Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(8):2609–14.
117. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(1):124–9.
118. Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, Ghosn CR, Stern ME. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical cyclosporin A therapy. *Cornea* 1998;17(6):654–63.
119. Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2005;24(1):80–5.
120. Toker E, Asfuroğlu E. Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: The effect of topical cyclosporine therapy. *Cornea* 2010;29(2):133–40.
121. Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146(3):350–6.
122. 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.
123. Ozcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15(5):389–93.
124. Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, Perry AR, Wittpenn JR, Greenman HE, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2008;126(8):1046–50.
125. Wilson SE, Perry HD. Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmol* 2007;114(1):76–9.
126. Taker E, Acar N, Kazokoğlu H. Sjögren sendromuna bağlı kuru göz hastalığında topikal %0.1 siklosporin A tedavisinin etkinliği. *T Oft Gaz* 2003;33(3):324–30.
127. Stonecipher K, Perry HD, Gross RH, Kerney DL. The impact of topical cyclosporine A emulsion 0.05% on the outcomes of patients with keratoconjunctivitis sicca. *Curr Med Res Opin* 2005;21(7):1057–63.

128. Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA. Goblet cell density in ocular surface disease. A better indicator than tear mucin. *Arch Ophthalmol* 1983;101(8):1284–7.
129. Pflugfelder SC, De Pavia CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea* 2008;27(1):64–9.
130. Moon JW, Lee HJ, Shin KC, Wee WR, Lee JH, Kim MK. Short term effects of topical cyclosporine and viscoelastic on the ocular surfaces in patients with dry eye. *Korean J Ophthalmol* 2007;21(4):189–94.
131. 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.
132. Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea* 2007;26(7):805–9.
133. Brown MM, Brown GC, Brown HC, Peet J, Roth Z. Value-based medicine comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2009;127(2):146–52.