

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KURU GÖZ HASTALARINDA TOPİKAL OTOLOG SERUM VE  
TOPİKAL OTOLOG PRP (PLATELET ZENGİN PLAZMA)  
TEDAVİLERİNİN ETKİLERİ**

Dr. HANİFE YUMAK ERKOÇ

UZMANLIK TEZİ

**KONYA-2014**

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KURU GÖZ HASTALARINDA TOPIKAL OTOLOG SERUM VE  
TOPIKAL OTOLOG PRP (PLATELET ZENGİN PLAZMA)  
TEDAVİLERİNİN ETKİLERİ**

Dr. HANİFE YUMAK ERKOÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ahmet ÖZKAĞNICI

**KONYA- 2014**

## ÖZET

**Kuru göz hastalarında topikal otolog serum ve topikal otolog PRP (platelet zengin plazma) tedavilerinin etkileri, Dr. Hanife YUMAK ERKOÇ, uzmanlık tezi, KONYA**

**Amaç:** Kuru göz hastalarında topikal otolog serum ve otolog platelet zengin plazma (PRP) tedavilerinin etkinliğini karşılaştırmak.

**Yöntem:** Orta ve ileri düzey kuru göz sendromu tanısı alan 44 hasta randomize olarak otolog PRP ve otolog serum kullananlar olmak üzere iki tedavi grubuna ayrıldı. Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay klinik (tashihli görme keskinlikleri, OSDI skoru, gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testleri, Floresein ve Rose Bengal ile oküler yüzey boyanması) ve sitolojik (konjonktival goblet hücre yoğunluğu) bulguları değerlendirildi. 3 aylık tedavi sonrasında tedaviye son verildi; 3 ay sonra aynı testler tekrar uygulanarak otolog serum ve otolog PRP tedavisinin uzun dönem klinik ve sitolojik etkinliği araştırıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ). İki grup arasında tedavi öncesi ve üç aylık tedavi süresince tashihli görme keskinlikleri, OSDI skorlaması, gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testleri, floresein ve Rose Bengal oküler yüzey boyanma ve konjonktival goblet hücre yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ). İki grupta da tedavi sonrası 1. ve 3. ay incelendiğinde tedavi öncesine göre anlamlı iyileşme saptandı ( $p<0.05$ ). Otolog kan ürünü tedavilerine ara verildikten üç ay sonra yapılan değerlendirmede otolog PRP grubunda Schirmer testleri ve oküler yüzey boyanmasında tedavi sırasındakine göre kötüleşme ancak tedavi öncesine göre anlamlı iyileşme izlendi ( $p<0.05$ ). Otolog serum grubunda ise tedavinin kesilmesiyle birlikte anlamlı bir kötüleşme ve tedavi öncesi bulgulara geri dönüş izlendi. İki grup arasında otolog kan ürünü tedavilerine ara verildikten üç ay sonra yapılan değerlendirmede PRP grubunda sağ ve sol göz anestezili Schirmer, sol göz Rose Bengal, sağ göz floresein boyanması ve her iki göz sitoloji testlerinde otolog serum grubuna göre anlamlı iyileşme izlendi ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Her iki otolog kan ürünü de orta ve ileri düzey kuru göz hastalarında etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak kuru göz hastalarında daha uzun ve etkili bir tedavi seçeneği olarak otolog PRP tercih edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Kuru göz, otolog serum, platelet zengin plazma, impresyon sitolojisi, kornea.

## ABSTRACT

### **Effects Of Topical Autologous Blood Serum And Topical Autologous PRP (Platelet Rich Plasma) On Dry Eye Patients, Dr. Hanife YUMAK ERKOÇ, KONYA**

**Purpose:** To compare the effectiveness of topical autologous serum and autologous platelet-rich plasma therapy on dry eye patients.

**Methods:** 44 patients (8 male, 36 female) whom had moderate/severe dry eye diagnosed was divided into two groups treatment with autologous PRP and autologous serum. Clinical (best corrected visual acuity, OSDI scores, tear break up time, Schirmer's test, ocular surface staining with fluorescein and Rose Bengal) and cytological (conjunctival goblet cell density) findings were evaluated before and also on the first and third month of treatment. In both groups, the treatment was continued for 3 months. After 3 months cessation of treatment in both groups tests were repeated.

**Results:** In both groups were not statistically different in terms of age and gender ( $p>0.05$ ). Statistically significant difference in both groups before and during the three months of treatment was not observed ( $p>0.05$ ) in terms of best corrected visual acuity, OSDI score, tear break up time, Schirmer's test, ocular surface staining with fluorescein and Rose Bengal and conjunctival goblet cell density. On the 1. and 3. months of treatment, significant improvement was observed in both groups ( $p<0.05$ ). 3 months after cessation of autologous PRP treatment significant improvement was observed for Schirmer test values and ocular surface findings compared with beginning of the treatment but after cessation of treatment clinical findings got worse ( $p<0.05$ ). In autologous serum group, a significant worsening and return to pretreatment findings were observed. According to the evaluation 3 months after cessation of both treatments, there was statistically significant improvement in terms of Schirmer's tests of both eyes, Rose Bengal's test of left eyes, fluorescein staining test of right eyes, and cytology testing of both eyes in PRP group comparing with autologous serum group ( $p<0.05$ ).

**Conclusions:** Both autologous blood products are effective in patients with moderate to severe dry eye. However autologous PRP should be preferred in patients with dry eye as a long and effective treatment.

**Keywords:** Dry eye, autologous blood serum, platelet rich plasma, impression cytology, cornea.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar ve GRAFİKLER.....	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kornea.....	2
2.2. Konjonktiva .....	2
2.3. Gözyaşı filmi .....	3
2.3.1. Gözyaşı film tabakaları .....	4
2.3.2. Gözyaşı bezleri ve salgılanması.....	5
2.3.3. Gözyaşı sıvısının bileşenleri .....	6
2.4. Kuru göz .....	7
2.4.1. Kuru göz patogenezi .....	7
2.4.2. Kuru göz risk faktörleri.....	9
2.4.3. Kuru göz tanısı .....	10
2.4.4. Kuru göz hastalığında tedavi .....	15
2.4.5. Kuru göz şiddeti.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	27
4. BULGULAR .....	33
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ.....	51
7. KAYNAKLAR.....	54
8. TEŞEKKÜRLER.....	60

## TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 1.</b> Kuru göz sendromunda etyopatogeneze göre sınıflandırma.....	9
<b>Tablo 2.</b> Suni gözyaşı preparatlarında bulunan içeriklerin özellikleri.....	18
<b>Tablo 3.</b> Bazal gözyaşı ile serumun biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması.....	22
<b>Tablo 4.</b> Farklı kan ürünlerindeki epitelyotrofik faktörlerin konsantrasyonları.....	24
<b>Tablo 5.</b> Otolog serum ve otolog PRP gruplarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay, tedavi kesilmesinden sonraki 3. ay GKZ değerleri.....	35
<b>Tablo 6.</b> Otolog serum ve otolog PRP kullanan hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay ve tedavi kesildikten sonraki 3. ay van Bijsterveld Rose Bengal skorlaması değerleri ortalamaları.....	37
<b>Tablo 7.</b> Tedavi gruplarında Nelson evreleme skorları ortalamaları.....	42

## ŞEKİLLER

### Sayfa

<b>Şekil 1.</b> PDGF-bb'nin zaman salınım eğrisi.....	26
<b>Şekil 2.</b> OSDI anketi.....	29
<b>Şekil 3.</b> Korneal ve konjonktival boyanma, Oxford şeması.....	30
<b>Şekil 4.</b> Otolog serum grubunda tüm takip zamanlarında sağ göz anestezili Schirmer değerleri (A), aynı ölçümlerin otolog PRP grubundaki değerleri (B).....	34
<b>Şekil 5.</b> Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3. ay OSDI skorları.....	36
<b>Şekil 6.</b> Otolog serum ve PRP kullanan hastaların tedavi kesildikten sonra 3. ay van Bijsterveld Rose Bengal skorlaması değerleri.....	37
<b>Şekil 7.</b> Otolog serum grubundaki bir hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) sağ göz oküler yüzey Rose Bengal boyanması.....	38
<b>Şekil 8.</b> Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay, tedavi kesildikten sonra ki 3. ay sağ göz Oxford değerleri ortalaması.....	39
<b>Şekil 9.</b> PRP grubundan bir hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay oküler yüzey Floresein boyanması.....	39
<b>Şekil 10.</b> Otolog serum grubundaki bir hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası oküler yüzey Floresein boyanması.....	40
<b>Şekil 11.</b> Otolog serum ve otolog PRP kullanan hastaların tedavi öncesi tedavi kesildikten sonraki 3. ay sağ temporal ve sol nazal kadran sitolojik örneklemeleri Nelson evrelemesi.....	41
<b>Şekil 12.</b> PRP tedavisinden 3 ay sonra Evre 0 impresyon sitolojisi (HE).....	43
<b>Şekil 13.</b> Aynı hastanın PRP tedavisinden önce Evre 2 impresyon sitoloji (HE).....	43
<b>Şekil 14.</b> Goblet hücresi (HE).....	44
<b>Şekil 15.</b> Squamos hücreler (HE).....	44
<b>Şekil 16.</b> Squamos hücreler (PAS).....	44

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

BAK	: Benzalkonyum klorid
CANDEES	: Canadian Dry Eye Epidemiology Study
CDA	: Sitrat Dextroz A
CLDEQ	: Contact Lens Dry Eye Questionnaire
CPD	: Sitrat Fosfat Dextroz
CsA	: Siklosporin A
DEDIQ	: Dry Eye Disease Impact Questionnaire
DEEP	: Dry Eye Epidemiology Projects
DEQ	: Dry Eye Questionnaire
GKZ	: Gözyaşı Kırılma Zamanı
GVHD	: Greft Versus Host Disease
HE	: Hematoksilen Eozin
Ig	: Immunglobulin
NEI-VFQ	: National Eye Institute Visual Function Questionnaire
OCI	: Ocular Comfort Index
OSDI	: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi
PAN	: Poliartrozis Nodosa
PAS	: Periodik Asit Schiff
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PRGF	: Büyüme Faktörlerince Zengin Plazma
PRP	: Platelet Zengin Plazma
RA	: Romaroid Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritomatozus
SS	: Sjogren Sendromu
TDP	: Taze Donmuş Plazma
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WH	: Womens' Health Study



# 1. GİRİŞ

Kuru göz toplumda görülme sıklığı ve hastaların yaşam kalitesini etkilemesi açısından her geçen gün giderek artan bir öneme sahip olmaktadır (Foulks 2008). Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı (International Dry Eye Workshop, DEWS); hastalığın etyoloji, mekanizma ve şiddetini önemli parametreler olarak göz önüne alarak kuru gözü ‘gözde rahatsızlık hissi, görme bozukluğu ve gözyaşı instabilitesi ile seyreden, göz yüzeyine zarar verme olasılığı olan, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok etmenli bir hastalıdır.’ şeklinde ifade ile tanımlamıştır (Ersöz 2010).

Kuru gözlü hastalarda irritasyondan şiddetli ağrıya kadar geniş yelpazeli bir oküler rahatsızlık durumu söz konusudur. Yanma, batma, kızarıklık, kaşınma, fotofobi ve görmeye bulanıklık semptomlarıyla yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebildiği gibi, korneal beslenmenin bozulması nedeniyle mikroorganizmaların invazyonuna da olanak sağlamaktadır (Pflugfelder 2004).

Kuru göz hastalığının geleneksel tedavisinde kullanılan suni gözyaşı preparatları fayda sağlamakla birlikte orta-ağır kuru göz olgularında yetersiz kalmaktadır (Pflugfelder 2008). Ayrıca koruyucu madde içermeleri nedeniyle alerjik ve toksik etki oluştururlar. Oküler yüzey hasarı varlığında veya gözyaşı yetersizliği ortaya çıktığında, büyüme faktörleri, vitaminler, immunglobulinler, lizozim-laktoferrin gibi savunma faktörlerinin yerine konması tedavi için önemli bir gereksinimdir. Klasik tedavinin yeterli gelmediği oküler yüzey hastalıklarında, içeriği bileşenler bazında doğal gözyaşına çokça benzer olan kan ürünleri, eşsiz bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelmektedir (Eğilmez 2010)

Bu çalışmanın amacı orta ve ileri derecede kuru göz hastalarında, topikal otolog serum ve topikal otolog platelet zengin plazma (PRP) tedavilerinin etkinliğini incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KORNEA

Kornea saydam avasküler bir dokudur. Horizontalde 11-12 mm, vertikalde 10-11 mm'dir. Kornea ön yüzü asferik yapıdadır. Kornea merkezinin ortalama eğrilik yarıçapı 7.8 mm'dir. Korneanın beslenmesi hümor aközden difüzyona uğrayan glikoz ve gözyaşı filmi boyunca difüzyona uğrayan oksijene bağlıdır. Ek olarak kornea periferi limbus dolaşımından sağlanan oksijenle beslenir. Kornea insan vücudunda en çok sinir sonlanmasına sahip olan yapılardan birisidir. Duyusal sinir lifleri uzun silier sinirlerden gelerek subepitelyal plexusu oluşturur (James 2010). Kornea histolojik olarak 5 ayrı tabakadan oluşur: epitel, bowman membranı, stroma, descemet membranı, endotel.

En dış tabaka olan epitel tabakası, oküler yüzeyi oluşturan elemanlardan bir tanesidir.

**Kornea Epiteli:** Keratinize olmayan, çok katlı yassı epiteldir. Bazal kolumnar tabaka, bazal laminaya, hemidesmosomlarla tutunmuştur. Bazal tabaka üstünde, 2-3 kat poligonal kanat hücreler bulunmaktadır (K. V. Chalam 2011-2012). Yüzeysel hücreler yassı poligonal şekilli olup, 40-60 µm çapta, 2-6 µm kalınlıktadır. Yüzeyleindeki mikrovillus ve mikroplikalar, gözyaşı ve hava ile teması arttırarak besin ve oksijen teminini kolaylaştırır. Göz yüzeyini hidrofilik hale getirir ve müsin ile yüzey gerilimini azaltır. Aralarındaki sıkı bileşkeler en önemli epitelyal bariyerdir (Nishida 2005, Cameron 2005, Kuo 2004). Yüzeysel hücrelerinin altındaki epitel hücreleri, birbirine desmesomlarla bağlıdır. Fakat bu hücreler, bazal bölgeden yukarıya doğru göç eder ve dökülürler. Epitel hücreleri, ayrıca kök hücrelerinin kaynağı olan limbustan, santrale doğru göç ederler. Kök hücrelerinin bölünmesi ile oluşan yeni nesil hücreler, kornea epitel hücrelerini oluştururlar (K. V. Chalam 2011-2012).

Korneanın yüzey düzgünlüğünü kornea epiteli ve gözyaşı filmi sağlamaktadır. Bu nedenle kuru göz hastalarında hem düzgün yüzeyin sağladığı optik mükemmellik yitirildiği için hem de korneanın beslenmesi ve homeostazisi bozulduğu için epitelyopati ve organik hasar gelişir (Nishida 2005, Cameron 2005).

### 2.2. KONJONKTİVA

Konjonktiva ince ve saydam bir müköz membrandır. Anatomik olarak bulber konjonktiva, kapak konjonktivası, forniks konjonktivası olmak üzere üç bölüme ayrılır.

Tüm müköz membranlar gibi konjonktiva da epitel ve stroma olmak üzere iki kattan oluşur (Apaydın 2001).

Konjonktiva epiteli çok katlı silindirik epiteldir. Epitelde müsin salgılayan hücreler yer alır. Bunlardan Goblet hücreleri, konjonktivanın alt nazal bölgesinde ve fornikslerde daha yoğun olarak izlenir. Henle kriptaları üst tarsal konjonktivanın 1/3 üst ve alt tarsal konjonktivanın 1/3 alt kısmında yerleşmişlerdir. Manz bezleri ise, limbal konjonktivada çepeçevre yer alır (Apaydın 2001).

Stroma zengin damarlar sinirler ve yardımcı gözyaşı bezlerini içeren bir bağ dokudan meydana gelmiştir. Adenoid yüzeyel tabaka lenfoid doku içerir ve doğumu izleyen 3 ay içinde gelişir (Apaydın 2001).

Konjonktivanın arteriyel beslenmesi, palpebral arterlerden ve anterior silyer arterlerden sağlanır. Konjonktivanın sinirsel uyarımı n.trigeminusun oftalmik ve maksiller dallarından sağlanır (Apaydın 2001).

Konjonktivanın lenfatikleri yüzeyel ve derin katmanları için ayrı ayrı düzenlenmiştir ve kapak lenfatikleri ile uyumlu bir şekilde, medyaldekiler submandibuler lateraldekiler de preauriküler lenf bezlerine drene olurlar (Apaydın 2001) .

### **2.3. GÖZYAŞI FİLMİ**

Gözyaşı filmi terimi çoğunlukla kapak kenarları arasında kalan ve kornea yüzeyini kaplayan ince sıvı film tabakasını tanımlamak için kullanılmaktadır. Aslında açıktaki bulber konjonktiva üzerinde yer alan gözyaşı filmi de bu tanımlamaya dahil etmek gerekir; fakat bu bölge korneaya göre görsel işlemlerde çok az öneme sahip olduğundan göz ardı edilmektedir. Gerçekte bu kısım özellikle yukarı bakışta açıktaki kalan alanın % 60 kadarını oluşturmaktadır (Tiffany 2008).

Gözyaşı filmi kompozisyonu dinamiktir, her göz kırpma ile oküler yüzeye yayılır; kırpmadan hemen sonra düzenli bir şekilde incelmeye başlar, bir sonraki kırpmaya kadar aköz kaplama sağlar; yeniden kırpmayla daha kalın bir film tabakası oluşur ve işlem kendini tekrar eder (Lemp 2008).

Gözyaşı hacmi normalde  $6.2 \pm 2.0$  pikolitre'dir ve dakikada ortalama 1-2 pikolitre gözyaşı salgılanır (Tsubota 1998). Net görme için gereken düzgün oküler yüzeyi sağlamak, oküler yüzeyi infeksiyondan korumak, kornea epiteline oksijen, büyüme faktörleri ve diğer bileşikleri ulaştırmak, oluşan debriyi ortamdan uzaklaştırmak gözyaşının başlıca 4 önemli görevidir (Dilly 1994).

### 2.3.1. Gözyaşı Film Tabakaları

Geleneksel olarak gözyaşı film tabakası lakrimal bez, meibomian bezleri ve konjonktiva goblet hücreleri tarafından salgılanan üç ayrı tabakadan oluşacak şekilde tarif edilmiştir (Holly 1977).

**Müsin tabaka:** Müsinler kitlelerinin % 50-% 80'i karbonhidrat yan zincirlerinden kaynaklanan yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Yüksek glikozilasyon nedeniyle negatif yük kazanırlar bu sayede hidrofilik aköz tabaka ile karışabilir ve göz yüzeyinde su tutabilirler (Gibson 2004). Müsinlerin çoğu konjonktivadaki goblet hücrelerince salgılanır; ancak bazı müsinler kornea ve konjonktiva epitelince de oluşturulur; hatta lakrimal bezin de müsin üretimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Carraway 2003, Jumblatt 1999).

Müsinler membranla ilişkili (epitelyal) ve sekretuar (çözünebilen) müsinler olmak üzere iki temel tipte bulunmaktadır (Gibson 2007). 9-10 adet membranla ilişkili müsin tanımlanmıştır en iyi bilinenleri MUK1, MUK4, MUK16'dır (Tiffany 2008, Iatomi 1996). Membranla ilişkili müsinlerin temel görevi oküler yüzeyde kayganlaştırıcı bir tabakanın varlığını sağlayacak şekilde sekretuar müsinlerden oluşan jelatinöz tabakayı tutmaktır (Tiffany 2008). Ayrıca glikokaliksi oluşturarak patojenlerin girişine karşı bir bariyer teşkil etme, sitoplazmik proteinlerle etkileşerek epitelde sinyal iletimini kolaylaştırma görevleri mevcuttur. İçerdikleri büyüme faktörü benzeri ortamlar ile epitelyal büyümede de potansiyel rolü olduğu düşünülmektedir (Gibson 2003). Sekretuar müsinler 5 adet büyük jel oluşturucu ve 2 adet küçük çözünebilen müsin olmak üzere 7 çeşit olarak tanımlanmıştır. MUK5AC konjonktiva goblet hücrelerinden salınan temel jel oluşturucu müsinlerdir (Tiffany 2008, Iatomi 1996, Jumblatt 1999). Sekretuar müsinler, anyonik özellikleri ve aralarındaki itici güç nedeniyle glikokaliksi oluşturan müsinler üzerinde kolayca hareket eder, gözyaşı filmi boyunca debrileri toplar ve her göz kırpmayla lakrimal kanaldan uzaklaşırlar (Gibson 2007).

**Aköz tabaka:** Esas olarak lakrimal bez ve Krause ile Wolfring adlı aksesuar bezler tarafından salgılanır. Gözyaşının kalınlığı en fazla olan tabakasıdır. Elektrolitler, proteinler, büyüme faktörleri, vitaminler, antibakteriyel moleküller içermektedir (Tu 2007). Uykuda ve uzun süreli göz kapamada bu salgı azalır. Ayrıca ilerleyen yaş ve fonksiyonel asiner dokunun kaybı meydana geldiğinde salgısı bir miktar azalır (Tiffany 2008).

**Lipit tabaka:** Gözyaşı filminin en üst tabakası olan lipit tabaka kapak kenarındaki mükökütanöz bileşkede meibomian bezlerinden ve Zeiss bezlerinden salgılanan lipid komplekslerinden oluşur (Tiffany 2008). Meibomian bezleri tarsal plak içinde birbirine

paralel olarak yerleşmiş büyük túbuloasiner yapılardır. Üst tarsda sayıca daha çoktur. Salgıyı uyaran bir sinir uyarımı bilinmemektedir, muhtemelen sürekli ve serbestçe yağ salgılanmaktadır. Derideki sebase bezler gibi sistemik hormonal değişikliklerle salgıları değişebilse de bu yavaş bir süreçtir. Kirpik kökleri boyunca yerleşmiş Zeiss bezlerinin lipit tabakaya katkısı meibomian bezlerine oranla daha azdır (Başer 2010). Lipit tabaka gözyaşının buharlaşmasını önler, kornea için düzgün bir optik yüzey oluşturur (Brown 2004). Lipit tabaka iki fazdan oluşmaktadır. Üstte nonpolar lipitlerden oluşan kalın tabaka, altta fosfolipitlerden oluşan ince polar tabaka yer almaktadır. Nonpolar kısım gözyaşının buharlaşmayı önlemesinden sorumlu, polar kısım aköz-müsin tabakasıyla etkileşimi kolaylaştırır ve nonpolar kısmın yaslanabileceği yapısal bir bölüm oluşturur (McCulley 2004).

Günümüzde gözyaşı filmi artık birbirinden ayrı tabakalar halinde lipit, aköz ve müsin içeren basit bir yapı olarak görülmemekte, gözyaşı film içeriğinin hidrate bir jel oluşturacak şekilde birbiri ile etkileştiği kabul edilmektedir (Gibson 2003).

### **2.3.2. Gözyaşı Bezleri ve Salgılanması**

**Lakrimal bez (ana gözyaşı bezi):** Gözyaşı aköz komponentinin yaklaşık % 95 kadarını bu bez sağlar. İki kısmı vardır. Orbital kısım orbita üst temporal kısmının ön bölgesinde ve frontal kemikte bulunan lakrimal fossada yerleşmiştir. Palpebral kısım üst göz kapağı dış yan kısım içinde, üst forniks temporal kısmının hemen üzerindedir. Levator palpebra superiorun lateral boynuzu ile orbital kısımdan ayrılır.

Lakrimal bez tubuloalveolar bir bezdir. Orbital parçanın kanalları da palpebral parçanın içinden geçer ve tüm kanallar ayrı ayrı olmak üzere üst tars üst kenarının 5 mm kadar üzerine üst fornikse açılır (Apaydın 2001).

**Yardımcı gözyaşı bezleri:** Gözyaşının aköz kısmının yaklaşık % 5 kısmı Krause ve Wolfring bezlerinden salgılanır. Konjonktiva subepitelyal dokusunda yerleşmişlerdir. Krause bezlerinin 40 kadarı üst fornikte, 6-7 kadarı alt fornikte bulunur. Wolfring bezlerinin 2-5 adedi üst tars üst kenarı orta kısmında, 2 tanesinde alt tars alt kenarında yer alır. Yapısal olarak bu bezler ana lakrimal bez olarak aynıdır. Ana lakrimal bezin tamamı zedelenirse bu iki bez sayesinde gözde kuruluk olmaz (Apaydın 2001 ).

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 ışıpta ortaya çıkan lakrimasyonda refleksin afferent yolunun optik sinir, psişik ağlamada ise afferent yolun trigeminal sinir olduğu düşünülmektedir (Bengisu 1998).

### 2.3.3 Gözyaşı Sıvısının Bileşenleri:

Gözyaşı sıvısının temel elemanları su, protein, lipid, müsin, elektrolit ve diğer defansin kollektin gibi küçük moleküllerdir. Gözyaşında ayrıca inflamatuvar mediatörler, sitokinler, büyüme faktörleri, antijenler bulunmaktadır (Tiffany 2003).

**Proteinler:** İnsan gözyaşında 60'ın üzerinde protein tanımlanmıştır (Ohashi 2006). Lizozim total proteinin % 20-40'ını oluşturur (Farris 1985); vücut sıvıları içinde en fazla gözyaşında bulunur (Ohashi 2006), bakterial savunma sağlar. Laktoferrin de antibakterialdir ve serbest radikaller için antioksidan rol oynar (Gutteridge 1981). Serum albümin, transferrin, lipokalin, seruloplazmin, immunglobülinler, büyüme faktörleri ve aquaporin 5 diğer önemli gözyaşı proteinleridir (Ohashi 2006).

**Lipidler:** Gözyaşında çok az miktarda bulunurlar (Garg 2006). Polar ve nonpolar tabakalardan oluşur. Polar tabaka fosfotidilkolin ve fosfotidiletanolaminden oluşan bazı fosfolipidleri içerir (Tiffany 2008). Non-polar tabaka daha incedir ve sterol esterleri, hidrokarbonlar, trigliserid ve serbest yağ asitlerini içerir (McCulley 2003).

**Elektrolitler:** Sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, bikarbonat ve fosfat iyonları aköz tabakada bulunurlar. Osmolariteden sorumlu oldukları düşünülür (Botelho 1964). Gözyaşındaki sodyum miktarı plazma ile yaklaşık aynı iken potasyum miktarı plazmadakinden fazladır (Garg 2006).

**Enzimler:** Gözyaşında en yüksek yoğunlukta bulunan enzim kornea epitelinden kaynaklanan laktat dehidrogenazdır. Gözyaşında ayrıca gözyaşı bezinden kaynaklanan lizozomal enzimler, amilaz ve peroksidaz da bulunur (Garg 2006).

**İmmunglobülinler:** Plazma hücreleri tarafından üretilirler. Gözyaşı sıvısında Ig A, Ig G ve Ig E bulunmaktadır. Gözyaşında IgA serumun beş katı kadar fazla yoğunluktadır (Farris 1985).

## 2.4. KURU GÖZ

Tarihte 'kuru göz' terimini ilk dile getiren kişi İsveç oftalmolog Henrik S.C.Sjögren' dir (Holly 1977). 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 (Behrens 2006).

Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı (International Dry Eye Workshop, DEWS ); hastalığın etyoloji mekanizma ve şiddetini önemli parametreler olarak göz önüne alarak kuru gözü ' gözde rahatsızlık hissi, görme bozukluğu ve gözyaşı instabilitesi ile seyreden, göz yüzeyine zarar verme olasılığı olan, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok etmenli bir hastalıktır. Gözyaşı filminde osmolarite artışı ve oküler yüzey inflamasyonu ile birliktedir.' şeklinde ifade ile tanımlamıştır (Ersöz 2010).

Kuru göz tüm dünyada yaygın olan global bir hastalıktır. Görülme sıklığı % 0.7 ile % 30 arasında değişmektedir. 65 yaş üstü populasyonda daha fazla görülmekte ve ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 2 kat hatta bazı toplumlarda 3 kat daha fazladır (Schein 1997).

### 2.4.1. Kuru Göz Patogenezi

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 (Perry 2008).

**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 (Perry 2008).

**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 (Perry 2008).

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 (Lemp 2007).

**Gözyaşı yetersizliği:** Kuru göze sebep olan, lakrimal foksiyonel ünite bozukluğudur. Lakrimal işlevin bozulması sonucu oluşan gözyaşı yetersizliği iki kategoride incelenir. Bunlar Sjögren Sendromu ve Sjögren Sendromu Dışı Gözyaşı yetersizliğidir (Rheingstrom 1999).

Sjögren sendromu (SS), gözyaşı ve tükürük bezlerinin harabiyetine yol açan otoimmün bir hastalıktır. Primer ve sekonder olmak üzere iki formu vardır. Primer SS'da gözyaşı ve tükürük bezlerinin otoimmün hasarı ile gelişen kuru göz ve kuru ağız semptomları bulunmaktadır. Sekonder SS'da primer SS bulgularına ek olarak eşlik eden bağ dokusu hastalığı mevcuttur. Bunlar: en sık RA olmak üzere, SLE, PAN, Wegener, sistemik skleroz, primer bilier siroz gibi hastalıklardır (Vitalli 2002). Sjögren sendromuna bağlı olmayan gözyaşı yetersizliğinin otoimmun hastalıklarla ilişkisi yoktur. Konjenital alakrimea 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 (Lemp 2007).



**Aşırı Gözyaşı Buharlaştırması:** Normal lakrimal sekresyon varlığında oküler yüzeyden sıvının buharlaşması neticesinde oluşur. Göz kapağı kenarı yapısı ve dinamiklerinden kaynaklanan intrinsek ve dış etkenlerle oluşan ekstrinsek nedenler olmak üzere ikiye ayrılır. İntrinsek nedenlerden meibomian gland disfonksiyonu evoparatif kuru gözün en sık nedenidir. Kuru gözün etyolojik nedenleri Tablo 1 de özetlenmiştir ( Lemp 2007).

**Tablo 1.** Kuru göz sendromunda etyopatogeneze göre sınıflama.

<b>Kuru göz</b>			
<b>Aköz yetmezlik</b>		<b>Evoparatif</b>	
Sjögren	Sjögren olmayan	İntrinsik faktörler	Ekstrinsek faktörler
Primer	Lakrimal yetersizlik	Meibomian yetersizliği	Vitamin A eksikliği
Sekonder	Lakrimal bez kanal tıkanıklığı	Kapak bozuklukları	Topikal ilaçların prezervanları
	Refleks blok	Düşük göz kırpma sayısı	Kontakt lens kullanımı
	Sistemik ilaçlar	İlaç etkisi	Oküler yüzey hastalıkları (alerji)

#### 2.4.2. Kuru Göz Risk Faktörleri

Kadın cinsiyet ve ileri yaş kuru göz için en sık karşılaşılan risk faktörleridir. Diğer risk faktörleri:

- Çevresel faktörler: Nem azlığı, klima, sigara içimi.
- Mesleki faktörler: Uzun süre mikroskop veya bilgisayar başında çalışmak evaporasyon nedenidir.
- Nütrisyonel faktörler: Omega 3 alım azlığı omega 6'dan zengin beslenme ve A vitamini azlığı kuru göz sendromunu artırabilir.
- Hormonal durum: Androjen eksikliği meibomian bez disfonksiyonuna yatkınlık yaratmaktadır. Menopoz da kuru göz semptomlarını artırmaktadır. Postmenopozal hormon replasman tedavileri ve anti-androjen tedaviler artmış kuru göz sendromu riski ile birlikte dir.
- Sistemik ilaçlar: Antikolinergikler, diüretikler, beta-blokörler, sistemik izotretinoin, amiodorone, interferon
- Topikal oftalmik ilaçlar: Prezervan içeren suni gözyaşları ve antiglokomatöz tedaviler. Oküler epitel üzerine toksisitesi en iyi bilinen benzalkonyum klorid maddesidir.

g. Kontakt lens kullanımı: Azalmış kornea duyarlılığı ile refleks sensöryel blok sonucu aköz gözyaşı yetmezliğine neden olabilir. Aynı zamanda azalmış göz kırpma sıklığına bağlı evaporatif kuru göze de neden olabilir.

h. Refraktif cerrahi: Korneal innervasyonu hasara uğratarak geçici aköz yetmezliğine neden olabilir (Akova 2010).

### **2.4.3. Kuru Göz Tanısı**

Kuru göz hastalığının tanısı, diğer birçok hastalıkla karışabilmesi, şiddetinin çevre koşulları ve görsel aktivitelerle değişebilmesi gibi özelliklerinden dolayı güçtür (Toda 1993). Ancak kuru gözün tüm formlarında dört temel özellik mevcuttur:

1) Karakteristik semptomlar (Yabancı cisim hissi, Batma, Kuruluk, Fotofobi, Oküler yorgunluk, Kızarıklık, Bulanık görme, Sulanma, Gözde ipliksi mukus birikimi, Yanma, Kaşıntı (Rheinstrom 1999). )

2) Oküler yüzey hasarı

3) Gözyaşı film stabilitesinde azalma

4) Gözyaşı hiperosmolaritesi (Bron 2001) .

#### **Kuru göz tanısında kullanılan yöntemler**

**Kuru göz anketleri:** 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) (Perry 2008) .

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 (Schiffman 2000).

McMonnies anketi 14 sorudan oluşmaktadır ve risk faktörleri üzerinde odaklanmıştır. Cevaplar 'var' veya 'yok' şeklinde not edilir. Ancak hem içerik olarak hem de güvenilirlik ve geçerlilik açısından yeterli değildir (Nichols 2004).

### **Oküler yüzey boyanmasının değerlendirilmesi:**

Floresein: Floresein oküler yüzey hasarını göstermede standart metoddur. Bu turuncu boyadır, mavi ışıkta yeşil boyanma olarak gözlenmektedir. En etkili sonuçların sarı bariyer filtresinin slit lambada standart mavi filtreyle kombine kullanılmasıyla ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu teknik ile hem kornea hem de konjonktiva epitel hasarı ortaya çıkarılabilmektedir. Kuru gözde kapak aralığına uyan bölgede karakteristik bir boya dağılımı gözlenir; fakat ileri derecede kuru gözlerde superior bulbar konjonktivada da boyanma izlenir. Floresein iyi tolere edilen ve minimal iritasyon oluşturan bir boyadır (Bron 2001).

Rose Bengal: Rose Bengal boyası, ölü ve hasarlı hücreler tarafından tutularak, oküler yüzeydeki hasarlı alanların görülmesini sağlar. Damla veya boya emdirilmiş kağıt şeritler şeklinde kullanılmaktadır. Rose Bengal ile floresein ile boyanmayan, keratinize konjonktiva epiteli de boyanabilmektedir. Kuru gözde, rose bengal ile tipik olarak boyanma paterni, konjonktivada tabanları limbusa dönük iki üçgen seklindedir (Watanabe 1996). Rose Bengal boyasının 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 (Berntsen 2006).

Rose Bengal kullanımında bazı dezavantajlar vardır. Rose Bengal ile skleranın oluşturduğu beyaz fonun üzerinde konjonktivanın hasarlı epiteli iyi görünse de, korneada hasarlı epitel, koyu iris fonu üzerinde net seçilemeyebilir. Ayrıca kuru göz hastalarında saatler hatta günlerce sürebilen ağrıya neden olabilir. Bunu en aza indirmek için anestezi damla ile birlikte kullanım, Finn pipet yardımıyla mikrodamla (5 nm) şeklinde uygulama veya oküler yüzey değerlendirildikten sonra steril salin solüsyonuyla yüzeyin yıkanması yapılabilir (Bron 2001).

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 (van Bijsterveld 1969).

Lissamin Yeşili: Lissamin yeşili sentetik olarak üretilmiş asidik, organik bir floresein türevidir. Boyama paterni Rose Bengal'e benzemektedir. Oküler hasarın

gösterilmesinde korneal ve konjonktival boyama amacıyla kullanılmaktadır. Göz için hazırlanan dozlarında toksik, teratojenik ve kanserojen olmadığı bildirilmiştir. Lissamin yesili emdirilmiş kağıt striplerle uygulanabilmektedir. Lissamin yesilinin gözlemlene zamanı ve derecelendirmesi çok hassastır ve değerlendirme boya uygulamasından bir ile dört dakika sonra yapılmalıdır. Değerlendirmede en iyi metod; kısık ışıkla baslanıp ışık şiddeti artırılarak lissamin yesili tutulumunun en iyi gözlemlendiği ışık şiddetinde okumayı gerçekleştirmektir. Lissamin yesili boyasının Rose Bengal'den farkı iritan olmamasıdır (Kim 2000).

#### **Gözyaşı film stabilitesinin değerlendirilmesi:**

Gözyaşı kırılma zamanı: Gözyaşı filminin stabilitesini değerlendirmek için uygulanan bir testtir. 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 (Bron 2001). Testin 3 kez tekrarlanması ve ortalamanın alınması önerilir (Holly 1973). 10 saniyenin altındaki değerlerde gözyaşı stabilitesi azalmış olarak değerlendirilir (Bron 2001).

Gözyaşı kırılma zamanı 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 (Bron 2001).

#### **Gözyaşı miktarının değerlendirilmesi:**

Schirmer testi: Gözyaşı sekresyonunu değerlendirmek amacı ile kullanılan en sık yöntemdir (Toda 1993). Standardize ölçülerde Whatman filtre kağıdı alt kapağın 1/3 dış kısmına yerleştirilir ve 5 dakika içinde kağıdın ıslanma miktarı milimetre cinsinden ölçülür (Kanski 2007).

Schirmer I testi: Anestezi uygulamaksızın yapıldığında bazal ve refleks gözyaşı miktarı ölçülür. Beş dakika sonunda 5 mm'nin altındaki ıslanma miktarı aköz yetersizlik için kesin tanı koydurur. 10 mm ve üzeri değerler normal kabul edilir. Topikal anestezi sonrası yapılan Schirmer I ( Jones) testinde ise bazal sekresyon miktarı ölçülür; beş dakika sonunda 6 mm'den az ıslanma anormal kabul edilir (Kanski 2007).

Schirmer II testi: Nazal mukoza pamuklu çubuklarla irrite edilir ve Schirmer I testinde olduğu gibi filtre kağıdındaki ıslanma miktarı 5 dakika sonra değerlendirilir. Sonuç 15 mm'nin altında ise patolojik olarak kabul edilir (McGill 1985). Özellikle Sjögren hastalarında uyaran güçlü bile olsa yanıt zayıftır (Kanski 2007).

Fenol kırmızısı ip testi: Fenol kırmızısı, gözyaşının nötre yakın pH'sı ile temas edince, sarı renkten kırmızıya dönen bir solüsyondur. Pamuk iplik Schirmer testinde olduğu gibi, bir kısmı alt gözkapagının iç kısmında olacak şekilde yerleştirilir. 15 saniye sonra, pamuk ipliğin ıslanan kısmı ölçülür. 6 mm'nin altındaki değerler kuru göz olduğunu göstermektedir. Bu test kişiler arasında Schirmer testi kadar değişiklik göstermediği için, kuru göz tanısında Schirmer testinden daha güvenli olduğu bilinmektedir (Chiang 1988).

#### **Gözyaşı menisküsünün değerlendirilmesi:**

Menisküs miktarının ölçülmesi direkt olarak gözyaşı hacmini vermektedir. Reflektif meniskometri ve biyomikroskopta gözyaşı yükseklik ölçümü metodları kullanılarak yapılabilmektedir (Yokoi 2000). Reflektif meniskometri yöntemi ile ard arda gelen görüntülerden gözyaşı menisküs yarıçapı hesaplanabilir. Alt kapak sınırının merkezinde gözyaşı menisküs yarıçapı normal gözlere ( $0.30 \pm 0.1$  mm) göre kuru gözlü olgularda ( $0.17 \pm 0.05$  mm) anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Baudouin 2006).

#### **Gözyaşı osmolaritesi ölçümü:**

Kuru göz tanısında sensitive bir test olup gözyaşı azlığının evrensel ölçütü olarak kabul edilmiştir (Lemp 1995). Gözyaşı hiperosmolaritesinin tüm kuru göz çeşitlerinde oküler yüzey hasarının birincil mekanizması olduğu öne sürülmüştür. Tavşanlarda aköz ve lipit tabakaların defekti neticesinde oluşan hiperosmolaritenin squamoz metaplazi oluşumu ve goblet hücre kaybıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bron 2001).

Gözyaşı osmolaritesi gözyaşı sıvısı içinde çözünmeyen lipit, protein, musin gibi solütlerin varlığı neticesinde oluşur (Hunt 1981). Sodyum, potasyum, kalsiyum, bikarbonat gibi elektrolitlerin de osmolarite regülasyonunda rol aldığı düşünülür (Botelho 1964). Osmolarite normal gözlerde 303–305 mOsm/l civarındadır. 316 mOsm/l' nin üzerindeki değerler hiperosmolarite olarak değerlendirilir (Tomlinson 2006).

Gözyaşı örneği, gözyaşı menisküsünden mikropipetle alınır. Clifton donma noktası depresyonu osmometresi ölçüm için kullanılır (White 1993). Osmolarite tayini için diğer bir yöntem; gözyaşının elektriksel iletkenliğini hesaplamaktır. Bu yöntem; sensör oküler yüzeye yerleştirilerek uygulandığı için daha invaziv bir yöntemdir (Sullivan 2005).

#### **Gözyaşı temizlenme zamanının ölçümü:**

Floresein temizleme testi ile ölçülebilir. 5 mikrolitre floresein damlatıldıktan sonra, 10, 20 ve 30. dakikaların birinci dakikasında Schirmer kağıdı, alt kapak dış kısmına yerleştirilir. Bir dakika sonra alınan Schirmer kağıdı mavi ışık altında değerlendirilir. Normal bireylerde, 20. dakikada kağıtta hiç floresein saptanmamaktadır. Sjögren

sendromuna eşlik eden kuru göz hastalarının % 100 ünde, 20. ve 30. dakikada floresein saptanır. Sjögren sendromuna eşlik etmeyen kuru göz hastalarının % 80 inde 20. dakikada, % 56 sında 30. dakikada floresein saptanır. Meibomius bezi disfonksiyonu olan hastaların, % 40 ında 20. dakikada floresein saptanırken 30. dakikada hiçbirinde floresein saptanmaz. Gözyaşı turnoverının azaldığı durumlarda, inflamatuvar medyatörlerin oküler yüzeyde kalma süresi artabilmekte ve kuru göz tablosu şiddetlenmektedir (Bron 2001).

#### **Oküler ferning testi:**

Gözyaşının oda ısısında buharlaşması sonrası kristalize olarak ağaç dalı şeklinde dallanma paterni oluşturması esasına dayanır. Bu test ile gözyaşı müsin tabakası değerlendirilir. Kristalizasyondan sonra lameller mikroskop altında incelenerek gruplandırılır. Tip 1 uniform dallanmadır; tip 4' de hiç dallanma görülmez. Kuru göz hastalarında tip 3 ve tip 4 daha fazla görülür (Lemp 1995).

#### **İmpresyon sitolojisi:**

Bası sitolojisi konjonktiva kaynaklı göz hastalıklarının tanısında kullanılan hızlı, kolay uygulanabilen, ekonomik ve girişimsel olmayan bir tekniktir. Gözün yüzey epitelinden selüloz asetat filtre kağıtları kullanılarak yapılan konjonktival bası sitolojisinin yan etkisi veya kontrendikasyonu bulunmamaktadır (Söker 2012). İlk defa Egbert ve Thatcher tarafından 1977 yılında basit konjonktiva biyopsisi olarak tanımlanmıştır (Egbert 1977). Bu yöntemin konjonktiva epitel morfolojisi, sitoplazma nukleus oranı, hücre morfolojisi ve özellikle goblet hücre yoğunluğu hakkında bilgi vermesi nedeniyle kuru göze neden olan hastalıkların irdelenmesi konusunda önemli olduğu belirtilmiştir (Thatcher 1977).

0.022 ile 0.025 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) por büyüklüğüne sahip sellüloz asetat filtre kağıtları kullanılmaktadır. Sellülöz asetat filtre kağıtları 3x4 mm, dikdörtgen şeklinde kesilip, mat yüzeyi konjunktivaya gelecek şekilde, dişsiz bir penset yardımıyla alt kenarı limbustan 2 mm uzakta olacak şekilde konjunktivaya 3–4 saniye süre ile hafifçe bastırılır. Filtre kağıdı süngersi yapıdaki küçük boşluklar sisteminden oluşmaktadır. Konjonktiva epitelinin en yüzeydeki hücre katı örnek alınımı sırasında bu boşluk sistemi içine bastırılmakta böylece filtre kağıdı ile yüzeyel hücre tabakası arasında sıkı bir ilişki oluşturulmaktadır. Filtre kağıdı konjunktivadan çekildiği zaman, epitelin bir ya da birkaç hücre katı filtre kağıdı üzerinde kalmaktadır (Nelson 1988).

Sellüloz asetat filtre kağıdı parlak ve mat olmak üzere iki farklı yüzeye sahiptir. Bu yüzeyler farklı yapışma özelliklerine sahiptir. Düzenli ve parlak olan yüzey konjonktiva

basısında kullanıldığında sadece mukus, kaba ve mat olan yüzey kullanıldığında ise daha çok hücreler alınabilmektedir (Gilbert 1990). Islanan ve üzerinde sitolojik düzeyde konjunktiva epitel örneği taşıyan filtre kağıtları, fiksasyon solüsyonuna konmakta sonrasında PAS ve/veya hematoksilin ile boyanıp lam lamel arasında ışık mikroskopunda incelenmektedir. Lokal anestezi kullanılması sonucu etkilememektedir (Soker 2007). Bu yöntemle epitel hücrelerinin skuamöz metaplazi süreci ve goblet hücre yoğunluğundaki değişimler araştırılabilmektedir (McKelvie 2003). En sık kullanılan Nelson evrendirme sistemidir. Buna göre:

Evre 0: Epitel hücreleri küçük ve yuvarlaktır. Sitoplazma eozinofilik boyanır. Nükleus küçük ve bazofiliktir. Nükleositoplazmik oran 1/2 dir. Goblet hücreleri sayıca fazla, yoğun, dolgun ve oval karakterde olup PAS pozitif sitoplazmalıdır.

Evre I: Epitel hücreleri biraz daha büyük ve poligonaldır. Sitoplazma eozinofilik boyanır. Nükleus büyümeye başlamıştır. Nükleositoplazmik oran 1/3'dür. Goblet hücreleri sayıca azalmış olmasına rağmen büyüklükleri aynı, dolgun ve oval, PAS pozitif sitoplazmalıdır.

Evre II: Epitel hücreleri daha büyük ve poligonaldır. Değişik boyanma gösteren sitoplazma ve nadiren multinükleus vardır. Nükleositoplazmik oran 1/4-1/5 dir. Goblet hücreleri sayıca belirgin biçimde azalmış, küçülmüş ve kaybolmaya başlamıştır. Hücresel sınırları belirsizleşmiştir. Daha hafif olarak PAS pozitif boyanma vardır.

Evre III: Epitel hücreleri çok büyük ve poligonaldır. Renkleri açıktır ve katlanmalar gösterir. Sitoplazma bazofilik boyanır. Nükleus küçük, piknotik ve çoğu hücrede mevcut değildir. Nükleositoplazmik oran 1/6'dan fazladır. Goblet hücreleri çok az veya bütünüyle yok olmuştur (Nelson 1988).

#### **2.4.4. Kuru Göz Hastalığında Tedavi**

##### **Genel ve koruyucu önlemler:**

-Göz kırpma sayısının artırılması: Monitörlerde uzun süre çalışanların 2 saat aralıklarla kısa süre ara verip gözlerini sıkıca kapatarak açmaları gözyaşında lipit salınımını stimule edip gözyaşı buharlaşmasını azaltacaktır.

-Ortamdaki nemin artırılması: Gözyaşı buharlaşması azaltılabilir. Bunun için imal edilmiş cihazların yanı sıra kalorifer peteklerinin üzerine su dolu kapların konulması ile ortam nemi artırılabilir.

-Ortam ısısının ayarlanması: Özellikle kenarı kapalı olarak imal edilmiş gözlüklerle ortam ısısı ve nemi artırılabilir.

-Ortamdaki hava sirkülasyonunu değiştirilmesi: Yüksek hızlı hava akımı buharlaşmayı artırır. Klimalı ortamlarda ve uçak yolculuğunda hastaların sıvı alımını artırması ve gözlerini kapatmalarında fayda vardır.

-Ortam ışıklandırması: Floresan ışıklı ortamlar ve yoğun güneş ışığı semptomları artırır.

-Çalışma ortamlarında ekran ile olan ilişkinin düzeltilmesi: Bilgisayar ekranları 10-15 derece aşağıda olacak şekilde yerleştirilmelidir.

-Ortamdaki sigara dumanının ve tozun azaltılması.

-Kafein ve alkol alımının düzeltilmesi: sempatik ve parasempatik etkinin değişmesi ile gözyaşı salgılanılmasında değişimler olabilir.

-Su alımının artırılması: Günlük ortalama 6-8 bardak sıvı alımı önerilmektedir.

-Renkli ve UV emici gözlüklerin kullanımı.

-Sıcak kompres uygulaması.

-Buhar tedavisi: sıcak su ile ıslatılmış havlu oldukça pratik ve etkili bir yöntemdir (Baykara 2010).

### **Suni gözyaşı tedavileri:**

Topikal suni gözyaşları ve jelleri ile yapılan gözyaşı replasman tedavisi kuru göz için en sık kullanılan tedavi yöntemidir Bu amaçla üretilmiş içeriği birbirinden farklı birçok hazır gözyaşı preparatları mevcuttur ve özellikleri Tablo 2 de özetlenmiştir (Collange 2001). Gözyaşı tedavisi ile oküler yüzey nemlenmesi sağlanmakta gözyaşı osmolaritesi azaltılmakta ve inflamatuvar ajanlar dilüe edilmektedir (Oechsner 1999). Doğal gözyaşı su, tuz, hidrokarbon, proteinler, lipit molekülleri, büyüme faktörlerinden oluşan kompleks bir solüsyondur; ancak bu bileşenler gözyaşı preparatlarında bulunmamaktadır. Ek olarak müsin, aköz, lipitden oluşan üç tabakalı yapı suni gözyaşları ile sağlanamamaktadır. Ayrıca, gözyaşı oküler yüzeye sürekli salgılanırken, suni gözyaşları belli aralıklarla kullanıldığı için oküler yüzeyin uzun süreli nemlenmesi sağlanamaz. Oküler yüzeydeki nemin sürekliliğinin sağlanabilmesi için, suni gözyaşı preparatlarına mukoadeziv özelliği olan, müsin tabakaya benzeyen maddeler ilave edilmeye başlanmıştır. Mukoadeziv özellikteki maddelerin çoğu vizköz jel şeklinde üretilmiştir. Oküler yüzeyde kalış süreleri artmış olmasına rağmen, bu preparatların, irritasyon, bulanık görme, göz kapaklarında yapışıklık ve ağırlık hissine sebep olmaları nedeni ile kullanımları zordur (Collange 2001).



Suni gözyaşı preparatlarının kullanımını sınırlayan en önemli faktör prezervan içermeleridir. Prezervan maddeler bakteri kontaminasyonunu ve bakterilerin çoğalmasını engellemek için kullanılırlar. Konsantrasyonları genel olarak düşük olsa da, kuru göz sendromlu hastalarda oküler yüzeyde kalış süresi uzadığı için, toksik etkisi ile hastalığın kötüleşmesine sebep olmaktadır. En sık kullanılan prezervanlar kuaternel amonyum bileşikleri (benzalkonium klorid (BAK), klorobutenol, benzododeknyum bromid), klorheksidin, sorbik asit, potasyum sorbat, biguanidlerdir. Thiomersal geçmişte çok kullanılan ancak şiddetli toksik ve alerjik reaksiyonlar yapması nedeniyle bırakılmış bir prezervandır. BAK konjonktiva ve korneada hücre zarındaki lipit tabakayı emulsifiye ederek hücre membranını yıkar. Prezervan içeren gözyaşlarını günde dörtten fazla kullanan hastalara daha konforlu olması için tek-dozluk prezervan içermeyen preparatlar önerilmelidir; ancak bu preparatlar diğerlerine göre daha pahalıdır.

Suni gözyaşlarında bulunan tampon bileşikler pH değerinin sabit tutulmasını sağlamak için kullanılırlar. Doğal gözyaşının pH'sı 7.4 tür. Bu alkali özelliğinin sürdürülebilmesi başta bikarbonat iyonunca sağlanır (Collange 2001).

Kuru göz hastalarında gözyaşı hiperosmolardır (Collange 2001). Oküler yüzey epitelinin sağlığı için, kullanılan suni gözyaşlarının elektrolit bileşimi önemlidir. Özellikle potasyum ve bikarbonat epitelin normal yapısının sürdürülmesi için belli miktarlarda olmalıdır. Potasyum, kornea kalınlığını korumak ve saydamlığını sağlamak için, bikarbonat, hasarlı epitelin yenilemesi ve müsin tabakasının devamı için gereklidir. Lubrikanlardaki elektrolit oranları, gözyaşına benzer şekilde oluşturulmuştur (Ubels 1995).

**Tablo 2.** Suni gözyaşı preparatlarında bulunan içeriklerin özellikleri (Collange 2001).

<b>İçerik</b>	<b>Özellik</b>	<b>Avantaj</b>	<b>Dezavantaj</b>
Hipromelloz, Hidroksietilselüloz, metilselüloz, karboksimetilselüloz (Karmelloz)	Viskoelastik polisakkarit, gözyaşı viskositesini artırır, bazen hipotonik olarak elektrolitlerle kombine edilebilir	Göz yüzeyinde kalış süresi iyi, diğer oftalmik ürünlerle etkileşimi iyi	Sadece aköz yetmezlikte faydalı, hipromelloz göz kapaklarında kabuklanma yapabilir
Karbomers	Sentetik polimer	Göz yüzeyinde kalış süresi iyi	Bulanık görme, komforsuzluk yaratabilir
Polivinil alkol	Sentetik polimer, düşük viskozite	Suda çözünür, bulanık görme yaratmaz	Göz yüzeyinde kalış süresi kısa diğer oftalmik ürünlerle etkileşimi kötü
Sodyum hiyaluronat	Mukopolisakkarit, visköz formül	Göz yüzeyinde kalış süresi iyi, korneal yara iyileşmelerinde faydalı	Klinik deneyim az
Povidon	Sentetik polimer, en iyi yüzey nemlenmesi polivinil alkolle bileşiminde mevcut	Müsin tabaka defektlerinde faydalı	Klinik deneyim az
Asetilsistein	Müsin moleküllerini eritir, hipromelloz gibi diğer nemlendiricilerle kombine edilebilir	Ciddi kuru gözde mukus birikiminde faydalı	Bulanık görme, damla formlarında klinik deneyim az
Lipitler (petrolatum, lanolin)	Organik moleküller, jel ve damla formülasyonu mevcut	Yüksek viskosite ve gözde kalış süresi, diğer preparatların yanında gece kullanım için uygun	

### **Gözyaşı kaybının önlenmesi:**

Gözyaşı drenaj sisteminin oklüzyonu: Punktumların ya da kanaliküllerin oklüzyonu medikal tedavi dışında en sık kullanılan yöntemdir. Hem doğal gözyaşı hem de kullanılan suni gözyaşlarının klirensini azaltmaktadır. Oklüzyon ile kuru göz semptomları ve suni gözyaşı ihtiyacı azalmaktadır. Fakat bu yöntem ile gözyaşı klirensi, üretimi ve oküler yüzey duyarlılığının azaldığı da bilinmektedir. Gözyaşı klirensinin azalması, oküler yüzeyde inflamatuvar maddelerin uzun süre kalmasına sebep olur. Kuru gözde sıkça kullanılan suni gözyaşlarının da klirensi azalır, prezervanların toksik etkisi artar. Oküler yüzeyde inflamasyon varlığında, punktum oklüzyonu, inflamatuvar maddelerin oküler yüzey ile temas süresini arttıracığı için; işlem inflamasyon tedavi edildikten sonra uygulanmalıdır (Collange 2001). Genel olarak tıkaçlar Schirmer testinin 5 mm ve altında olduğu punktat yüzey boyanmasının pozitif olduğu hastalarda endikedir. Tıkaçlar yapıldıkları materyale veya yerleşim yerlerine göre sınıflandırılabilirler. Geçici tıkaçlar hidroksipropilselüloz, katgüt, jelatin, kollajen gibi emilebilen materyallerden; kalıcı

tıkaçlar silikon, polietilen veya polimetilmetakrilat gibi emilmeyen maddelerden üretilmiştir (Tost 2008). Hidroksipropilselüloz içeren tıkaçlar 18 saatte, kollajen içerenler 2 haftada erirler (Bagster 2004). Geçici tıkaçlar genellikle kalıcı tıkaç konulmadan önce epifora gelişip gelişmeyeceğini izlemek için konur (Tost 2008). Punktum tıkaçlarının kullanımı bazı durumlarda kontrendikedir. Bunlar; tıkaç materyallerine karşı alerji, punktum ektropiyumu, gözyaşı kanal ya da kesesinin enfeksiyonu ve nazolakrimal kanal tıkanıklığının olmasıdır (Bagster 2004). Oklüzyondan sonra gelişebilecek komplikasyonlar; tıkaçın düşmesi, punktum rüptürü, kaşıntı, rahatsızlık hissi, kanalikülit, kanalikülde daralmadır. Silikon punktum tıkaçları, piyojenik granülom oluşumuna sebep olabilmektedir (Will 2000).

Tıkaçların klinik olarak fayda sağladığı ancak gerek sık tıkaç kaybı gerekse tıkaç varlığında epifora hariç yukarıda belirtilen komplikasyonların varlığında lakrimal drenaj sistemi cerrahi olarak bloke edilebilir. Cerrahi olarak punktum kapatılması ya termal yolla punktumun zara görerek büzülmesi ya da punktum transpozisyonu ile elde edilir. Ayrıca otolog konjonktiva ile kapama gibi mekanik bir bariyerde oluşturulabilir (Aslan 2010).

Punktum oklüzyonu dışındaki bazı yöntemler, buharlaşmaya engel olarak, gözyaşı kaybını azaltırlar. Oküler yüzeyden buharlaşmayı azaltmak amacı ile odanın nemlenmesini sağlayan cihazlar, özel gözlükler geliştirilmiştir. Özellikle düşük su içeriği olan yumuşak kontakt lenslerin kullanımı ile de oküler yüzeyden gözyaşının buharlaşmasına engel olunabilmektedir. Fakat kontakt lens kullanımı, kuru göz hastalarında enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Tarsorafi ise persistant korneal epitel defekti olan ağır kuru göz hastaları için saklanan bir tedavi seçeneğidir. Kalıcı veya geçici olarak uygulanabilir (Collange 2001).

#### **Gözyaşı sekresyonunun farmakolojik olarak artırılması:**

Segratagog veya lakrimomimetikler olarak adlandırılan mukolitikler ( bromheksin, ambroxol, kolinerjik ajanlar (karbakol, betanekol, pilokarpin, cevilemin) ve eledolisin gibi ajanlar lakrimal bezden gözyaşı üretimini artırmak için kullanılmışlardır. Teorik olarak bu ilaçların hepsi siklik nükleotidleri arttırarak etki etmektedir.

#### **Antiinflamatuvar tedavi:**

Siklosporin A (CsA): Sistemik olarak organ nakillerinde immunsüpresif tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılan bir mantar metabolitidir. T lenfosit aktivitesini baskılamak ve çeşitli hücre tiplerinde apoptozisi engellemek CsA' nın en belirgin etkileridir (Strong 2005). Kortikosteroidlerin fibroblastlarda inflamatuvar kemokin ve

sitokin salınımına etkisi vardır; ancak CsA'nın böyle bir etkisi gösterilememiştir. CsA etkisini T lenfositler üzerinden göstermektedir (Djalilian 2006). CsA'nın % 0.1 lik konsantrasyonunun objektif bulgularda, % 0.05 lik konsantrasyonunun ise semptomlarda kararlı düzelmeyi sağlamaktadır. Klinik uygulamalarda kullanılan topikal CsA preparatı, % 0.05 lik konsantrasyondadır (Stevenson 2000).

Topikal CsA'nın şikâyet ve bulgulara etkisi geç ortaya çıkmaktadır. Bu süre 8. haftaya uzayabildiği gibi maximum etki süresinin ise 6. aya kadar uzayabildiği belirtilmiştir. Topikal CsA'nın ciddi yan etkisi görülmemiştir. En sık yan etki damladan sonra ortaya çıkan yanma, batma ve hiperemidir (Stevenson 2000). Topikal % 0.05'lik siklosporin A kullanımı; inflamasyonu baskılaması ve aktif enfeksiyonlarda tedaviyi olumsuz etkileyebileceği düşüncesi ile aktif oküler enfeksiyon ve oküler herpes simplex enfeksiyonlarında önerilmemektedir (Small 2002).

**Kortikosteroidler:** Kuru gözde gelişen inflamasyonun azaltılmasında faydalı olabilmektedir. İnflamatuar hadiselerin neden olduğu orta ve ileri derecede kuru gözü olan hastalarda akut dönemde irritasyona bağlı semptomların düzeltilmesi amacıyla kullanılabilir (Avunduk 2003).

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 (Collange 2001).

**Tetrasiklin:** Kuru gözün altında yatan sebebi blefarit ise blefarit tedavi edilmelidir. Uzun dönem uygulanması gereken en önemli tedavi kapak hijyenidir. Ağır blefaritte, özellikle akne rozaseaya bağlı gelişen meibomitte, oral tetrasiklin veya doksisisiklin tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (Quarterman 1997). Tetrasiklinlerin hem antibakteriyel hem de anti-inflamatuar özellikleri vardır (Pflugfelder 2007).

#### **Kan ürünleri tedavileri:**

Klasik tedavinin yeterli gelmediği oküler yüzey hastalıklarında, içeriği bileşenler bazında doğal gözyaşına çokça benzer olan kan ürünleri, eşsiz bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelmektedir (Eğilmez 2010).

**Otolog serum:** Oküler yüzey hastalıklarında en sık kullanılan kan ürünüdür. Pıhtılaşmış kanın pıhtısından arıtılan bölüme serum denir. Pıhtılaşma sırasında trombositler tarafından, oküler yüzeyde hücre göçü ve farklılaşması için önem taşıyan büyüme faktörleri salınır. Osmolarite ve pH yönünden gözyaşına çokça benzeyen serumun

büyüme faktörleri bakımından konsantrasyonu gözyaşına göre oldukça yüksektir (Tablo 3) (Eğilmez 2010). Serumun A vitamini, fibronektin ve lizozim konsantrasyonları gözyaşından fazla iken Ig-A, Epidermal growth faktör (EGF) ve C vitamini konsantrasyonları gözyaşındaki düzeylerden düşüktür ( Matsumoto 2004).

Hem pıhtılaşması için beklenen süre hem de santrifüj süresi ve hızı ile içeriğindeki faktörlerin dağılımı değişen serumun en ideal hazırlama protokolünde görüş birliği sağlanamamakla birlikte Liu ve ark. ile Herminghaus ve ark.'nın yaptığı in-vitro çalışmalarda şu şekilde belirtilmiştir:

**Pıhtılaşma fazı:** Pıhtılaşmanın daha büyük oranda gerçekleşmesi için uzun süre beklemek büyüme faktörlerini artırıcı etki nedeniyle yararlıdır. 2 saatlik bekleme süresini tavsiye eden yaklaşım hem pıhtılaşma için bekleme süresi sağlaması hem de ilacın aynı gün hastaya teslim edilme avantajıyla en sık yapılan uygulamadır.

**Santrifüj fazı:** 15 dakika sürece 3000 g santrifüjün yüksek oranda büyüme faktörü içerdiği gösterilmiştir.

**Sulandırma fazı:** Literatürde % 20-% 100 arasında değişen serum uygulamasında 1/3-1/4 oranında dilüe etmek en yaygın olanıdır (Eğilmez 2010).

**Saklama fazı:** +4°C de 1 ay -20°C 'de 3 ay saklandığında serum bileşenlerinin sabit kaldığı gösterilmiştir (Tsubota 1999) .

Kuru gözde kişinin kendi serumunun kullanılışı ilk kez 1984 yılında Fox tarafından bildirilmiştir (Fox 1984). Ogawa ve ark, % 20'lik otolog serumu günde 6 kez topikal uygulayarak semptomların % 30, floressein boyanmasının % 61 oranında düzeldiğini bildirmişlerdir (Ogawa 2003). Otolog serumun kuru gözün dışında persistant epitel defektleri, süperior limbik keratokonjonktivit, nörotrofik keratopati gibi birçok oküler yüzey hastalıklarında da etkili bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmektedir (Kojima 2005). Otolog serum yoğun protein içeriği sonucu kontaminasyona oldukça açık bir preparattır. Ancak yoğun protein içeriğinin yanı sıra otolog serum; lizozim, kompleman ve bazı Ig'ler gibi bakteriyostatik maddeleri de içermektedir. Bu nedenle ayrıca bakteriyostatik bir madde eklenmesi gerekli görülmemektedir. Preparatın alınması, hazırlanması, saklanması ve kullanılması sırasında son derece dikkatli olunmalı ve sterilite şartlarına uyulmalıdır (Lagnado 2004).

**Tablo 3.** Bazal gözyaşı ile serumun biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması.

	Bazal gözyaşı	Dilüe edilmemiş serum
<b>pH</b>	7.4	7.4
<b>Osmolarite</b>	298±10	296
<b>EGF (ng/ml)</b>	0.2-3.0	0.5
<b>TGF-B</b>	2-10	6-33
<b>NGF (pg/ml)</b>	468.3± 317.4	54.0
<b>SP (pg/ml)</b>	157.0±73.9	70.9±34.8
<b>IGF-1</b>	0.031 ±0.015	150
<b>PGDF</b>	0-1.33	15.5
<b>Vitamin A (mg/ml)</b>	0.02	46
<b>Albümin (mg/ml)</b>	0.023 ± 0.016	35-53
<b>Fibronektin (mg/ml)</b>	21	205
<b>Laktoferrin (mg/ml)</b>	1.650 ± 150	266
<b>Lizozim (mg/ml)</b>	2.07 ± 0.24	0.001
<b>sIgA (mg/ml)</b>	1.190 ± 904	2.500

**Plazma:** Kanın antikoagulan eklenerek pıhtılaşmasının engellenmiş formunun, hücre içermeyen duru bölümüdür. Pıhtılaşma gerçekleşmediği için, kanın fibrin dahil olmak üzere kana ait pıhtılaşma faktörlerinin tümünü barındırmaktadır. Bu bakımdan serumla karşılaştırıldığında fibrin gibi faktörler yönünden serumdan daha zengin; ancak pıhtılaşma sırasında trombositlerden salınan büyüme faktörleri yönünden çok daha fakirdir (Eğilmez 2010). Bu nedenle kornea epitel hücre kültürlerinde serumun plazmaya oranla hücre migrasyon ve proliferasyonunu daha fazla desteklediği izlenmiştir. Ek olarak taze donmuş plazma (TDP)'nin ilk 48 saatte hiç migrasyon yapmadığı ve 96 saat sonra ise hücrelerin nekroza uğrayarak hücre kültürü plağının yüzeyinden ayrıldığı izlenmiştir. Bu fetal etkinin plazma içeriğindeki antikoagulandan olabileceği ya da korneal epitelyal hücrelerin canlılığını sürdürmesi için esansiyel olan büyüme faktörü içeriğinin az olması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (Lei 2006).

**Trombosit süspansiyonları:** Trombosit süspansiyonları bir tampon solüsyon içinde istenilen miktarda trombosit ve bunlardan salınacak olan yara iyileşmesi için oldukça çok önem taşıyan büyüme faktörlerini barındıran kan ürünlerinden biridir. İnsan trombin ile uyarıldığında trombositler içinden büyüme faktörlerinin salınımı sağlanır. Sonrasında yapılacak santrifüj işlemiyle, trombosit membranları ve hücresel bileşenler uzaklaştırıldığında, geriye yüksek konsantrasyonda büyüme faktörlerini içeren bir jel kalır (Eğilmez 2010).

Trombositler direkt olarak trombosit zengin plazma olarak kullanılabilir. Diğer yaklaşımlar ise PRP'den elde edilen trombosit jel ve relesatları (releasate, lysate) kullanımı şeklindedir. Trombosit jeli, trombin ve kalsiyumun PRP'e eklenmesi ile fibrinojenin fibrine dönüşmesi sonucu oluşur. Trombosit relesatları ise trombosit aktivasyonunun trombin ya da

dondurarak çözündürme yöntemi( -80°C 1 saatte termal şoklama ve +4 derecede çözündürme) ile yapılması sonucu oluşan sıvı halindeki üretimlerdir. Böylece trombositler lize uğrar ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) açığa çıkar. Fibrinojen, fibrin, fibronektin ve trombin PRP ve trombosit jellerinin ana bileşenidir (Borzini 2005, Pezzotta 2012). PRP ve büyüme faktöründen zengin plazma (plazma rich in growth faktör) (PRGF) aynı ürüne verilen terminolojilerdir.

İlk kez 1997 de Whitman ve ark. trombosit jellerinin ağız cerrahisi sonrası doku yenilenmesini hızlandırdığını göstermiştir. Oftalmoloji alanında ise ilk kez 1999' da makuler hole cerrahisi için kullanılmış ve holün kapanma oranlarını artırdığı rapor edilmiştir. İn vitro çalışmalarda PRP' nin proliferasyonu sağlayıcı etkisinin platenet released growth faktör (PRGF)'den daha fazla içerdiği trombin ve serum proteinleri gibi görünmektedir ( Borzini 2005 ).

Epitelyotrofik kapasitenin test edilmesi için tavşan gözlerinde ve insan korneal hücre kültürlerinde yukardaki her üç kan ürünü de incelenmiş ve platenet relesatın hücre çoğalmasının göstergesi olan metabolik aktiviteyi artırmada TDP ve seruma göre bariz daha iyi olduğu belirtilmiştir. Bu farklılığın nedeninin platenet relesatdaki EGF, PDGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin konsantrasyonlarının fazlalığı olabileceği düşünülmektedir. Platenet relesattaki kalsiyum konsantrasyonu TDP ve seruma göre 5 kat daha azdır, vitamin A ve vitamin E ise neredeyse bulunmamaktadır. Kalsiyumun ve vitamin A, E' nin de hücre farklılaşması ve yaşamını sürdürmesinde esansiyel faktörler olması nedeniyle platenet relesatın içlerinde hücre diferansiyasyonunu en az destekleyen ürün olduğu izlenmiştir. Hücre migrasyon ve diferasyonu ise serum tarafından TDP'ye göre daha fazla desteklenmektedir. Bunun nedenin ise serumun daha fazla vitamin ve kalsiyum içermesinin olabileceği belirtilmektedir (Lei 2006). Tablo 4'de üç kan ürününün de içerdiği epitelyotrofik faktörlerin konsantrasyonları izlenmektedir.

Şüphesiz ki aynı etkilerin in vivo ortamda karmaşık fiziksel ve moleküler etkileşimler nedeniyle oluşması beklenemez. Ancak platenet relesatın özellikle hücre proliferasyonun önemli olacağı oküler hastalıklarda yarar sağlayacak gibi gözükmektedir (Lei 2006).

**Tablo 4:** Farklı kan ürünlerindeki epitelyotrofik faktörlerin konsantrasyonları (Lei 2006).

Kan ürünü	EGF (ng/ml)	TGF-B ng/ml)1	PDGF (ng/ml)	FİBRONEKTİN (ng/ml)	VİTAMİN A (nmol/ml)	VİTAMİN E (nmol/ml)
SERUM	0.82±0.46	45.84±3.24	15.18±5.98	455.09±65.64	3.52±1.02	35.58±8.18
TDP	0.01±0.01	6.26±1.89	1.037±1.27	128.0±66.64	2.35±0.39	29.22±3.23
PLATELET RELESAT	1.55±0.3	287.6±32.36	86.04±22.6	6.32±1.83	0.06±0.04	0.16±0.18

PRP pıhtılaşması engellenmiş kandan elde edilen trombositlerce ve büyüme faktörlerince zengin olan kan ürünüdür (Alio 2007). Normalde kandaki trombosit konsantrasyonu 150.000/ml ile 350.000 /ml'dir (Robert 2001). PRP ise genellikle 3-5 kat daha fazla trombosit içerirler (Norbert 2010). Büyüme faktörleri hücre üzerindeki reseptörlere bağlanarak hücre çoğalmasını denetleyen biyolojik ajanlardır. PRP' den salınan büyüme faktörleri asla hücre içine ve nükleusa girmez bu nedenle mutajenik değildir. Sadece normal doku tamirini hızlandırır. PRP'nin tümör oluşturmadığı gösterilmiştir (Robert 2004). Yara iyileşmesini hızlandıran birçok büyüme faktörü tanımlanmıştır (Alio 2007). PRP içindeki yedi büyüme faktörü şunlardır: PDGFaa, PDGFbb, PDGFab, transforming growth faktör beta (TGF-b), TGF-b2, vasküler endotelial growth faktör (VEGF), epitelyal growth faktör (EGF) (Robert 2001). PDGF yaklaşık 30 kd ağırlığı olan bir glikoproteindir. İlk kez trombositlerin alfa granüllerinde tespit edilmelerine rağmen sentez ve salınımı makarofaj ve endotel gibi diğer hücrelerden de kaynaklanır. Her trombositte yaklaşık 1200 PDGF molekülü vardır. PDGF yaralanmalarda ilk ortaya çıkan büyüme faktörü olarak görülmektedir. İnsanda en çok AB heterodimer formunda izlenmektedir. Diğerleri AA ve BB homodimer formlarıdır. Bu formların arasındaki fark tam açık değildir ancak endotel fibroblast gibi çeşitli hücre reseptörlerine farklı yapışma özellikleri olduğu düşünülmektedir (Robet 1998).

PRP ayrıca normal kan pıhtısı ile eşit hücre adezyon molekülü (fibrin, fibronectin, vitronektin) içermektedir. Bu özelliği ile fibrin yapıştırıcıdan farklıdır (Robert 2001).

PRP on yılı aşkın süredir ortopedi, maxillofacial cerrahi, dermatoloji gibi değişik kliniklerde kullanılmaktadır. Trombositlerin yara iyileştirici özellikleri ile tanınmaktadırlar. Trombositler hasarlı endotele yapışarak birçok yara iyileştirici sitokin ve büyüme faktörü salgılar ve yara iyileşmesini hızlandırır. Fibrinojenin fibrine dönmesi ile pıhtılaşma kaskadı tamamlanır ve yara iyileşmesi için fibrin yapısal destek görevi görür (Alio 2007). Oküler yüzey iyileşmesinde en önemli istenmeyen sonuç skar gelişimidir. PRP'nin fibroblastların myofibroblastlara diferansiasyonun ve dolayısıyla skar formasyonun artırabileceği hususunda yapılan in vitro hücre kültür çalışmasında keratosit ve



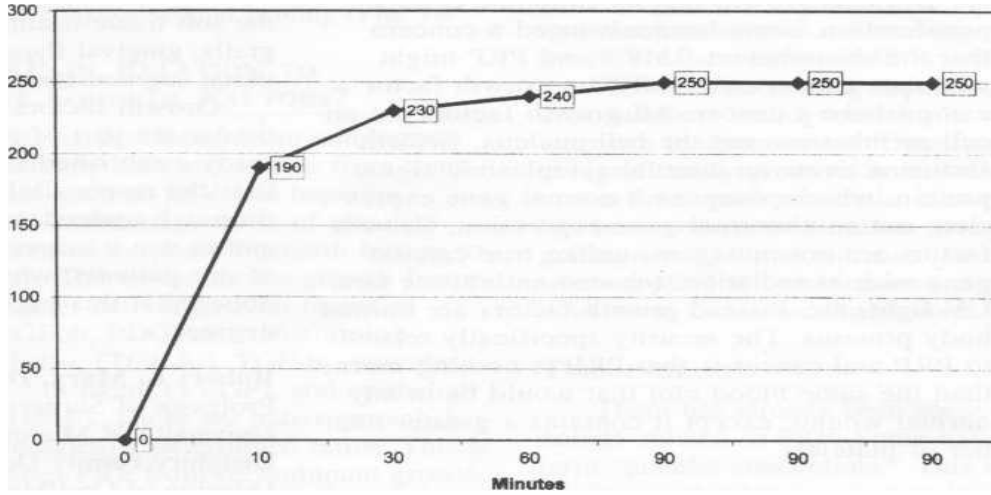
konjonktival fibroblastlarda proliferasyon ve migrasyonda artış izlenirken TGF-B1' in indüklediği myofibroblast diferensiasyonundan da korundukları izlenmiştir (Anitua 2011). Benzer bulgu klinik olarak da Marquez-De-Aracena ve ark. tarafından oküler yanık hastalarında PRP'nin hızlı epitelizasyon sağladığı ve subkonjonktival uygulama ile grade 3 yanıklarda konjonktival skatrizasyon zamanının belirgin azaldığı şeklinde gösterilmiştir (Marquez-De-Aracena 2007).

Otolog PRP prezervan içermeyen hastanın kendi kanından elde edilen kan ürünüdür. Dolayısı ile gerekli sterilizasyona özen gösterildiğinde kontaminasyon riski minimaldir. 6 aylık takiplerde hiçbir yan etki izlenmemiştir. Otolog serumdan en büyük farkı trombositleri içermesidir. Bu nedenle uzun süreli büyüme faktörü salınımı yapmaktadır. PRP tedavisinin kuru göz hastalarında daha uzun süreli etki yaratması nedeniyle daha çok faydalı olacağı düşünülmektedir (Alio 2007).

PRP elde edilmesi için mutlaka çift santrifüj yapılması gerekir. Birinci santrifüj (sert santrifüj) işlemi ile kırmızı küreler, plateletler ve beyaz küreler; pıhtılaşma faktörlerini içeren plazmadan ayrılır. İkinci santrifüj (yumuşak santrifüj) işlemi ile de trombositler ve beyaz küreler plazmadan ayrılır ve PRP elde edilmiş olur (Robert 2001) .

Trombin ve kalsiyum kloridle sağlanan pıhtılaştırma işlemi trombositleri aktive eder ve onların hızlı bir şekilde büyüme faktörü salınımlarını başlatır. On dakika içinde büyüme faktörlerinin % 70' i salınır. Bir saatte % 100' e ulaşır (Şekil 1). Sonrasında trombositler ölene kadar yaklaşık 8 gün kadar ek büyüme faktörü salgırlar (Robert 2001).

Birçok antikoagulan PRP yapımında kullanılabilir. Ancak sadece 2 tanesi trombositleri zedelemeyen ve onların metabolik ihtiyaçlarını destekler. Sitrat dextroz-A (ACD-A) trombosit canlılığını en iyi destekleyen antikoagulan olarak önerilir. Sitrat fosfat dextroz (CPD) ise diğer PRP yapımında önerilen ACD-A'ya benzer antikoagulandır; fakat trombosit canlılığını korumada % 10 daha az etkilidir (Robert 2001).



**Şekil 1:** PDGF-bb'nin zaman salınım eğrisi.

#### **2.4.5. Kuru Göz Şiddeti**

Hafif düzeyde kuru göz hastalarında semptomların dışında kuru göz biomikroskopik bulguları yoktur. Kuru gözün varlığı ancak kuru göz anketlerinden faydalanılarak belirlenebilir. Başlangıç düzeydeki semptomlar sadece bilgisayar kullanımı, klimalı ortam gibi tetikleyicilerin varlığında ortaya çıkar.

Orta düzeyde kuru göz hastalığında ise semptomlarla birlikte hafif konjonktiva hiperemisi, konjonktiva ve korneanın bir miktar boyanması, meibomian bezlerde tıkanma, Schirmer testinin 10 mm/5 dk altında, BUT'nin 10 saniyenin altında olduğu izlenir.

İleri düzeyde kuru göz hastalarında görme keskinliği de etkilenir, hastanın işini yapması ciddi olarak engellenir, konjonktiva devamlı hiperemiktir, ciddi punktat epitelyopati vardır. Schirmer ve BUT testleri sırasıyla 5 mm/5 dk ve 5 saniyenin altındadır (Uğurbaş 2010).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde Mart 2013- Mayıs 2014 tarihleri arasında kuru göz hastalığı tanısı almış 44 hastanın 88 gözü çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamız prospektif, üçlü kör (hasta-hekim-patolog) ve paralel bir çalışma olarak yapıldı. Hastaların muayeneleri tek bir araştırmacı tarafından yapıldı ve test sonuçları yine aynı araştırmacı tarafından değerlendirildi. Farklı bir yardımcı araştırmacı ise hangi hastaların hangi damlayı kullandığını bilerek otolog serumu kırmızı damla, otolog PRP'yi mavi damla şeklinde kodladı ve hastaları randomize 22 kişiden oluşan 2 grup olarak ayırdı. Böylece araştırma yürütücüsü ve patolog hangi hastanın hangi damlayı kullandığını öğrenmedi.

Çalışma için NEÜ Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan çalışma onayı alındı (Karar no: 2012-48/ 27.06.2012). Çalışmaya katılan tüm hastalara aydınlatılmış onam formu okutulduktan sonra yazılı olarak izinleri alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalara görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü, ön segment muayenesi ve fundus muayenesini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı.

Önceden suni gözyaşı tedavisi dışında medikal veya cerrahi herhangi bir tedavi almış olan hastalar, herpes simplex keratiti geçirmiş olanlar, Mooren ülseri, mikrobial keratit varlığı, diabet, HBV, HCV, HIV enfeksiyonu varlığı, herhangi bir nedenle trombosit sayısı yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Anamnezinde yanma, batma, kum varmış hissi, sık göz kırpmaya gerekliliği, günün sonuna doğru gözlerde kuruluk hissinde artış, fotofobi, gözlerde kızarıklık tarifleyen; biyomikroskopi bulgularında oküler yüzey devitalizasyon ve irritasyon bulguları olan punktat epitelyel boyanma, korneal filamanların varlığı, bulbar konjonktival damarlarda dilatasyon bulguları ya da meibomian glandlarda tıkaç oluşumu gözlenen hastalara aynı araştırmacı tarafından GKZ (gözyaşı kırılma zamanı) ve Schirmer testleri yapıldı. GKZ testinde, standart 1 mg sodyum floresein içeren (Fluorescein ®, Haag-Streit) 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. Hastaya gözlerini kapatıp açması ve bir daha kırpmaması söylendi. Bu sırada oküler yüzey mavi kobalt ışığında izlendi; ilk kuru noktanın izlenmesi 10 saniyenin altında ise kararlı olmayan bir gözyaşı tabakasının varlığı kabul edildi. Daha güvenli olması açısından çalışmada bu testi 3 kez yaparak ortalama değerler alındı. Schirmer testi ise standart Schirmer test kağıdı

(Whatman filtre kağıdı®, Optitech) alt fornixin lateral 1/3 kısmına yerleştirilerek hastanın gözlerini açık tutması ve isterse gözlerini kırpabileceği belirtilerek 5 dk sonra Schirmer kağıdının ıslanan kısmı ölçüldü. 10 mm' nin altında olması aköz gözyaşı eksikliği belirtisi olarak kabul edildi. Aynı test topikal anestezi sonrası da yapıldı 5 mm'nin altındaki değerler aköz yetersizliği olarak kabul edildi.

Biyomikroskopide orta ve ileri düzey olduğu belirlenen hastalardan GKZ 10 sn altında, meibomian gland disfonksiyonu ve oküler yüzey epitel harabiyeti biomikroskop bulguları olan hastalar evaporatif; Schirmer testi anestezi 10 mm'nin altında ya da anestezi 5 mm'nin altında çıkan yine oküler yüzey epitel harabiyeti olan hastalar aköz gözyaşı eksikliği olan, her iki özelliği de gösteren hastalar ise mikst tip kuru göz hastalığı tanısı aldı ve çalışmaya dahil edildi.

Bu hastalara OSDI anketi (Şekil 2) aynı araştırmacı tarafından uygulandı ve subjektif olan semptomların ciddiyeti belirlendi. 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 skorlama 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.

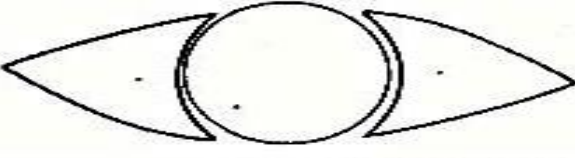
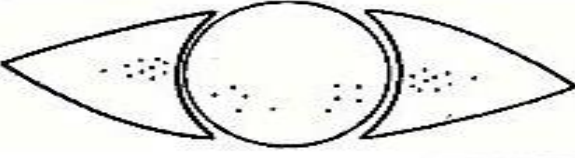
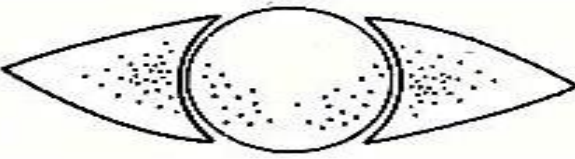
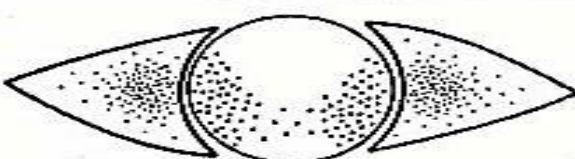
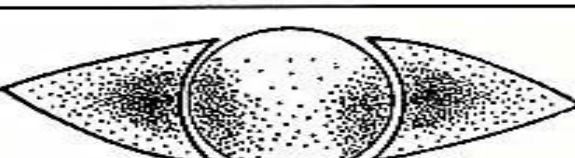
Gözyaşı filmi kırılma zamanı ölçüldükten sonra floresein ile korneal ve konjonktival boyanma incelendi ve Oxford şemasına göre derecelendirildi. Oxford derecelendirme sisteminde A' dan E' ye kadar işaretlenmiş bir dizi panel bulunmaktadır ve bu panellerde E' ye doğru hastalığın şiddeti giderek artmaktadır. 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. Şekil 3'de Oxford derecelendirme şeması gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların oküler yüzeyleri Rose Bengal boyası (Rose Touch®, Madhu) içeren kağıt şeritler ile incelenerek dejenere, ölü ve sağlıklı bir müsin tabakası olmayan hücreler belirlendi. Rose bengal boyama için van Bijsterveld 'in geliştirdiği oküler yüzeyi 3 bölgeye ayıran (nazal bulber konjonktiva, temporal bulber konjonktiva ve kornea) bir skorlama sistemi kullanıldı. Bijsterveld skorlamasında 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.

Geçen hafta boyunca aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
1. Gözler ışığa hassas	4	3	2	1	0	
2. Gözlerde batma hissi	4	3	2	1	0	
3. Gözlerde ağrı ya da yanma	4	3	2	1	0	
4. Görmenin bulanıklaşması	4	3	2	1	0	
5. Görme azlığı	4	3	2	1	0	
Geçen hafta boyunca gözünüzdeki problemler aşağıdaki aktivitelerinizi engelledi mi?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okumuyor
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanmıyor
8. Bilgisayarla çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanmıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor
Geçen hafta boyunca aşağıdaki durumlarda gözünüzde rahatsızlık hissettiniz mi?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
10. Rüzgarda	4	3	2	1	0	Rüzgarda bulunmuyor
11. Düşük nemli (çok kuru) yerlerde	4	3	2	1	0	Düşük nemli yerlerde bulunmuyor
12. Klimalı yerler	4	3	2	1	0	Klimalı yerlerde bulunmuyor

Şekil 2. OSDI anketi.

PANEL	DERECE	TANIM
<b>A</b> 	<b>0</b>	<b>—</b>
<b>B</b> 	<b>I</b>	<b>AZ</b>
<b>C</b> 	<b>II</b>	<b>HAFİF</b>
<b>D</b> 	<b>III</b>	<b>ORTA</b>
<b>E</b> 	<b>IV</b>	<b>ŞİDDETLİ</b>

**Şekil 3.** Korneal Konjonktival Boyanma, Oxford Şeması.

Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın 88 gözünden impresyon sitoloji örneği alındı. Topikal anestezi (Proparacaine HCl, Alkain® % 0.5, Alcon) sonrası por büyüklükleri 0.022 ile 0.025 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) olan sellüloz asetat filtre kağıtları (Sartorius, 11107-50-N) her iki gözün önce temporal sonra nazal konjonktivasına limbusa 2 mm uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilip birkaç saniye hafifçe bastırıldı. Sonra dişsiz bir penset yardımıyla yavaşça alınıp % 95 etil alkolde hücre örnekleri yukarı gelecek şekilde fikse edildi, patoloji tarafından lam lamel arasında temporal örnekler Hemotoksilen eozin; nazal örnekler aşağıda belirtilen basamaklar uygulanarak PAS (Periodic Acid Schiff) ile incelendi.

1. Distile su ile yıkama (5 dk.)
2. % 0,5 periyodik asit ile oksidasyon (3-5 dk)
3. Distile su ile yıkama (5 dk)
4. Schiff reaktifi ile boyama (3-4 dk)

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

Preperatlardan goblet hücre sayısı hesaplandı ve Nelson evreleme sistemine göre değerlendirildi. Goblet hücrelerinin sayımı için örneklerden rastgele alan seçildi. 10x40'lık büyütme alanına (10x40'lık büyütmede bir mikroskop alanı 0.19 mm<sup>2</sup>) düşen goblet hücreleri sayıldı. Sayım 5 komşu mikroskop alanında gerçekleştirildikten sonra ortalama değer bulundu. Bu şekilde 1 mm<sup>2</sup> alana düşen goblet hücre sayısı hesaplandı.

Hastalardan tedavi boyunca her ay (toplam 3 kez) brakial venlerinden 20 cc venöz kan alındı PRP damlası için sodyum sitrat içeren enjektörlere alınan kan 2200 devirde 10 dakika boyunca santrifuj edilerek, buffy coat olarak adlandırılan orta kısmın 1 cm üstünden elde edilen PRP steril şartlarda steril damlalıklara aktarıldı. Otolog serum için ise hastadan kan alımı sonrası pıhtılaşmaya ve büyüme faktörlerinin ortaya çıkmasına zaman sağlamak için 2 saat beklendi sonrasında 1500 devirde 10 dakika santrifuj edilerek yine steril şartlarda % 50 izotonik solüsyon ile dilüe edilerek damlalıklara aktarıldı. Hastaya her bir damlalığı bir hafta boyunca buzdolabında saklayıp kullanabileceği, derin dondurucuda ise 1 ay saklayabileceği; kullanmaya başlayacağı damlalığı 1 gün önceden derin dondurucudan buzdolabı rafına indirmesi gerektiği bildirildi. Otolog serum grubundaki hastalara otolog serum damlalarını, otolog PRP grubundaki hastalara otolog PRP damlalarını günde 4 kez 6 saatte bir damla her iki gözlerine uygulamaları belirtildi. Ayrıca endikasyonu olan hastalara kirpik hijyeni ve sıcak pansuman önerildi.

İlk bir ay sonrasında hastaların ilk kontrolleri yapıldı. Tekrar rutin oftalmolojik muayenelerinin yanı sıra oküler yüzey hastalık indexi (OSDI) semptom skorlaması anketi, Schirmer testi, göz yaşı kırılma zamanı ölçümü (GKZ), konjonktiva impresyon sitolojisi, floresein ve Rose Bengal boya testi yapıldı, tedavinin üçüncü ayında aynı testler tekrarlandı ve tedaviye son verildi. Kan ürünü tedavilerinin bitiminden 3 ay sonra tekrar aynı testler tekrarlandı böylece otolog serum ve PRP tedavisinin uzun dönem klinik ve sitolojik etkileri incelendi.

Çalışmamızın verileri SPSS programına yüklenerek değerlendirildi. Herbir grup görme keskinlikleri, Schirmer değerleri, GKZ, oküler yüzey vital boyanma dereceleri, sitolojik örneklerde Nelson evrelemesi değişimleri kendi içinde Fieldman's two way analizi ile incelendi. Tüm parametreler için gruplar arası karşılaştırmada ise Mann Witney U testi uygulandı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

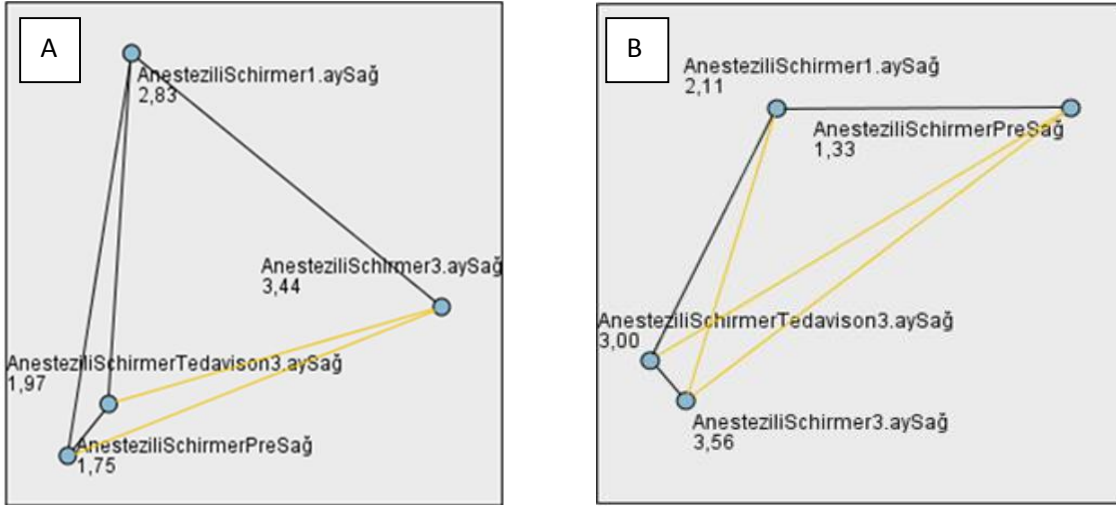
Çalışmaya, topikal otolog serum kullanan grupta 25, otolog PRP damlası kullanan grupta 27 olmak üzere toplam 52 hasta ile başlandı. Otolog serum grubundan 3 hastanın, otolog PRP grubundan 4 hastanın kontrollere gelmemesi ve otolog PRP grubundan bir hastada alerjik reaksiyon gelişmesi nedeniyle 8 hasta çalışma dışı bırakıldı. Her iki gruptan 22 hastanın toplam 88 gözü çalışmaya alındı. Her iki gruptan altı kişi öncesinde saat başından dört saate kadar değişen aralıklarda tek dozluk suni gözyaşı tedavisi almıştı. Bu hastaların çalışmaya alınmadan en az 72 saat öncesinde suni gözyaşı damlaları kesildi.

Otolog serum grubundaki hastaların 17'si kadın (% 77.2), 5'i erkek (% 22.8); otolog PRP grubundaki hastaların 19'u kadın (% 86.3), 3'ü erkek (%13.7) idi. Otolog serum grubundaki hastaların yaş ortalaması 46.90 (27-59) yıl; otolog PRP grubundakilerin 46.22 (32-57) yıl idi. Yaş ve cinsiyet bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Otolog serum grubunda 11 sekonder Sjögren (% 50.0); otolog PRP grubunda 12 sekonder Sjögren (% 54.5) hastası vardı.

Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. aylar ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki üçüncü ayda Snellen eşeli ile görme keskinlikleri değerlendirildiğinde anlamlı fark izlenmedi ( $p > 0.05$ ).

Otolog serum grubunda sağ göz için tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. aylar ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3. ay Schirmer I testi sonuçları sırası ile  $4.95 \pm 3.76$  mm,  $6.0 \pm 4.18$  mm,  $7.82 \pm 3.76$  mm,  $4.30 \pm 1.65$  mm ölçüldü. Sol göz için aynı ölçümler  $5.43 \pm 4.16$  mm,  $6.58 \pm 4.33$  mm,  $7.70 \pm 3.4$  mm,  $4.61 \pm 2.1$  mm. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay ve tedavi sonrası 3. ay ile tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3. ay arasındaki değerler her iki göz için de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Topikal anestezi sonrası Schirmer I testi sağ göz için tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. aylar ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3. ay sonuçları sırası ile  $1.88 \pm 0.85$  mm,  $3.88 \pm 3.14$  mm,  $4.70 \pm 1.79$  mm,  $2.0 \pm 1.22$  mm. Sol göz için aynı ölçümler  $2.06 \pm 1.02$  mm,  $3.58 \pm 3.48$  mm,  $4.76 \pm 1.78$  mm,  $1.92 \pm 0.86$  mm. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay ve tedavi sonrası 3. ay ile tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3. ay arasındaki değerler her iki göz için de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4).



**Şekil 4.** Otolog serum grubunda tüm takip zamanlarında sağ göz anestezi Schirmer değerleri (A), aynı ölçümlerin otolog PRP grubundaki değerleri (B)

Otolog PRP grubunda sağ göz için tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. aylar ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3. ay Schirmer I testi sonuçları sırası ile  $4.23 \pm 2.99$  mm,  $6.35 \pm 4.21$  mm,  $6.57 \pm 1.38$  mm,  $5.5 \pm 2.32$  mm ölçüldü. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3. ay arasındaki Schirmer I testi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay arasındaki Schirmer I testindeki artış miktarı da anlamlı izlendi ( $p < 0.05$ ). Sol göz için aynı ölçümler sırası ile  $4.41 \pm 2.4$  mm,  $6.64 \pm 3.7$  mm,  $6.84 \pm 1.74$  mm,  $4.90 \pm 2.02$  mm. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3. ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Topikal anestezi sonrası sağ göz için tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. aylar ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3. ay Schirmer I testi sonuçları sırası ile  $2.3 \pm 1.7$  mm,  $3.8 \pm 2.53$  mm,  $4.5 \pm 0.84$  mm,  $3.60 \pm 1.7$  mm'dir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay ve tedavi bitiminden sonraki 3. ay ölçümleri arasında; tedavi sonrası 1. ay ile 3. ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4). Sol göz için aynı değerler  $2.3 \pm 1.49$  mm,  $4.29 \pm 2.91$  mm,  $4.42 \pm 1.38$  mm,  $3.4 \pm 2.06$  mm ölçüldü. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay ve tedavi bitiminden sonraki 3. ay arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ).

Otolog PRP kullanan hastaların her iki gözde tedavi bitiminden 3 ay sonraki Schirmer I ve anestezi Schirmer I değerleri otolog serum kullanan hastaların tedavi bitiminden 3 ay sonraki değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

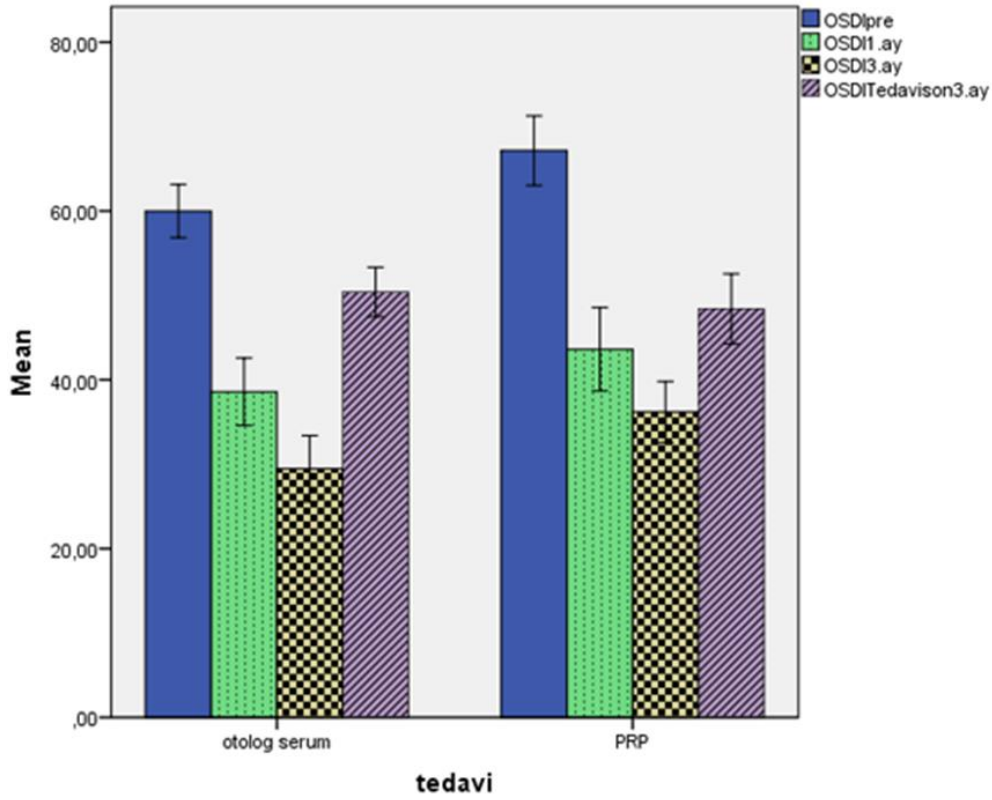
Otolog serum ve PRP kullanan hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi kesildikten sonraki ortalama GKZ değerleri Tablo 5' de verilmiştir. Otolog serum kullanan

hastaların sağ göz tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi kesildikten sonraki GKZ ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Sol göz ölçümlerinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay arasındaki fark anlamlı bulundu. PRP kullanan hastaların sağ ve sol göz tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay ile tedavi kesildikten sonraki 3. ay ölçümleri arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Gruplar arasında hiçbir zaman diliminde anlamlı fark izlenmedi.

OSDI skorları ortalaması otolog serum grubunda tedavi öncesi  $56.29\pm13.92$ , tedavi sonrası 1. ay  $38.60\pm16.94$ , 3. ay  $29.93\pm15.25$ , tedavi kesildikten sonra 3. ay  $51.30\pm13.02$  idi. Tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay OSDI skorundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası 3. ay ve tedavi kesildikten sonraki 3. ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi ( $p=0.001$ ). Otolog PRP grubundaki OSDI skorları ortalaması tedavi öncesi  $61.71\pm11.66$  tedavi sonrası 1. ay  $48.86\pm19.78$ , tedavi sonrası 3. ay  $37.35\pm15.85$ , tedavi kesildikten sonraki 3. ay  $59.59\pm14.72$  idi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ve 3. aylar ve tedavi kesildikten sonraki 3. ay OSDI skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı izlendi. Tedavi sonrası 3. ay ile tedavi bırakıldıktan sonraki 3. ay arasındaki OSDI skoru artması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.005$ ). İki gruptaki hastalar karşılaştırıldığında tüm zamanlarda OSDI skorları açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil 5). Her iki grupta anestezili ve anestezisiz Schirmer değerlerinde artma ile OSDI skorlarında uyumlu bir azalma gözlense de aralarında istatistiksel olarak net bir korelasyon saptanmadı. Benzer şekilde OSDI skorları ile oküler yüzey vital boyanma skorları ile arasında da korelasyon izlenmedi.

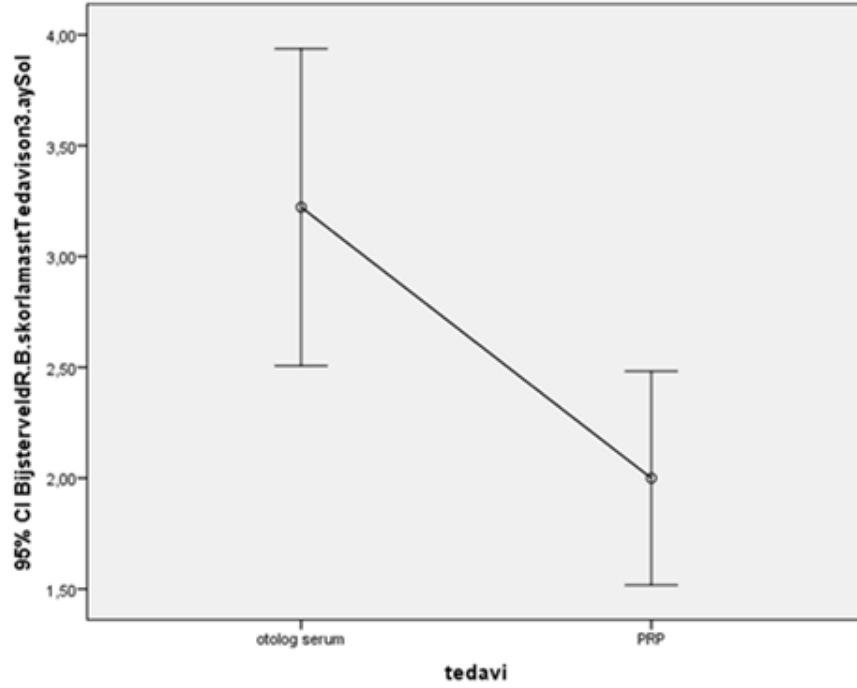
**Tablo 5.** Otolog serum ve otolog PRP gruplarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay, tedavi kesilmesinden sonraki 3. ay ortalama GKZ değerleri.

		<b>Tedavi öncesi</b>	<b>Tedavi sonrası (1. ay)</b>	<b>Tedavi sonrası (3. ay)</b>	<b>Tedavi kesildikten sonra (3. ay)</b>
<b>Otolog serum</b>	Sağ göz	$3.94\pm2.56$ sn	$6.94\pm3.78$ sn	$6.76\pm2.92$ sn	$5.53\pm3.79$ sn
	Sol göz	$4.17\pm3.14$ sn	$6.76\pm2.92$ sn	$7.29\pm3.19$ sn	$5.38\pm3.40$ sn
<b>Otolog PRP</b>	Sağ göz	$3.80\pm1.0$ sn	$6.35\pm2.99$ sn	$7.84\pm2.92$ sn	$5.10\pm1.19$ sn
	Sol göz	$3.50\pm1.43$ sn	$6.23\pm2.72$ sn	$8.36\pm2.92$ sn	$5.20\pm1.81$ sn



**Şekil 5.** Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3. ay OSDI skoru ortalamaları.

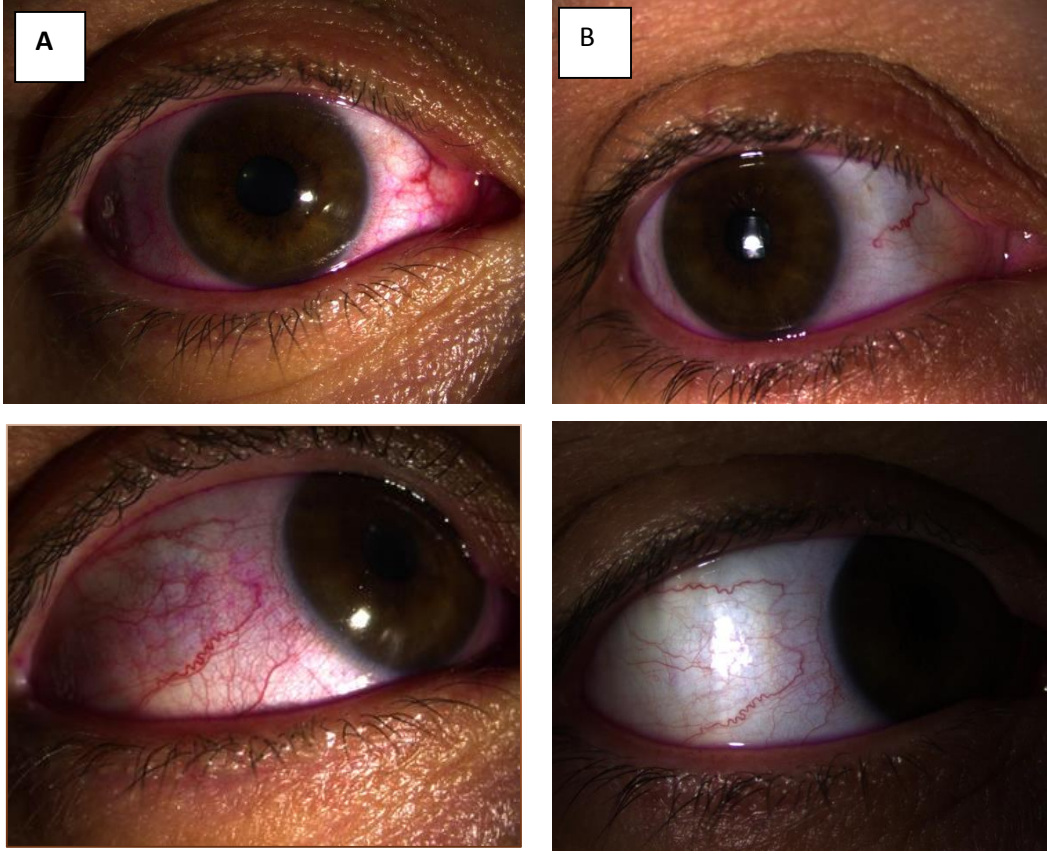
Otolog serum ve PRP kullanan hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay ve tedavi kesildikten sonraki 3. ay van Bijsterveld Rose Bengal skorlaması ortalama değerleri Tablo 6’ da verilmiştir. Otolog serum kullanan hastaların her iki gözünde tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ve 3.ay van Bijsterveld skorlamasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi kesildikten sonraki 3. ay van Bijsterveld skorlamasındaki artış tedavi sonrası 3. aya göre istatistiksel anlamlı bulundu. Tedavi kesildikten sonra 3.ay ile tedavi öncesi arasındaki fark anlamlı izlenmedi. Otolog PRP grubunda her iki gözde tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ve 3. ay ve tedavi kesildikten sonraki 3. ay arasındaki fark anlamlı izlendi ( $p<0.05$ ). İki gruptaki hastalar karşılaştırıldığında otolog PRP grubunda sol gözde tedavi kesildikten sonraki değerler otolog serum grubuna göre anlamlı düşük izlendi ( $p=0.006$ ) (Şekil 6). Diğer ölçümler arasında fark izlenmedi ( $p<0.05$ ). Şekil 7’ de otolog serum grubundaki bir hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) 1. ay sağ göz oküler yüzey Rose Bengal boyanması izlenmektedir.



**Şekil 6.** Otolog serum ve PRP kullanan hastaların tedavi kesildikten sonraki 3. ay van Bijsterveld Rose Bengal skorlaması değerleri.

**Tablo 6.** Otolog serum ve otolog PRP kullanan hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay ve tedavi kesildikten sonraki 3. ay van Bijsterveld Rose Bengal skorlaması değerleri ortalamaları.

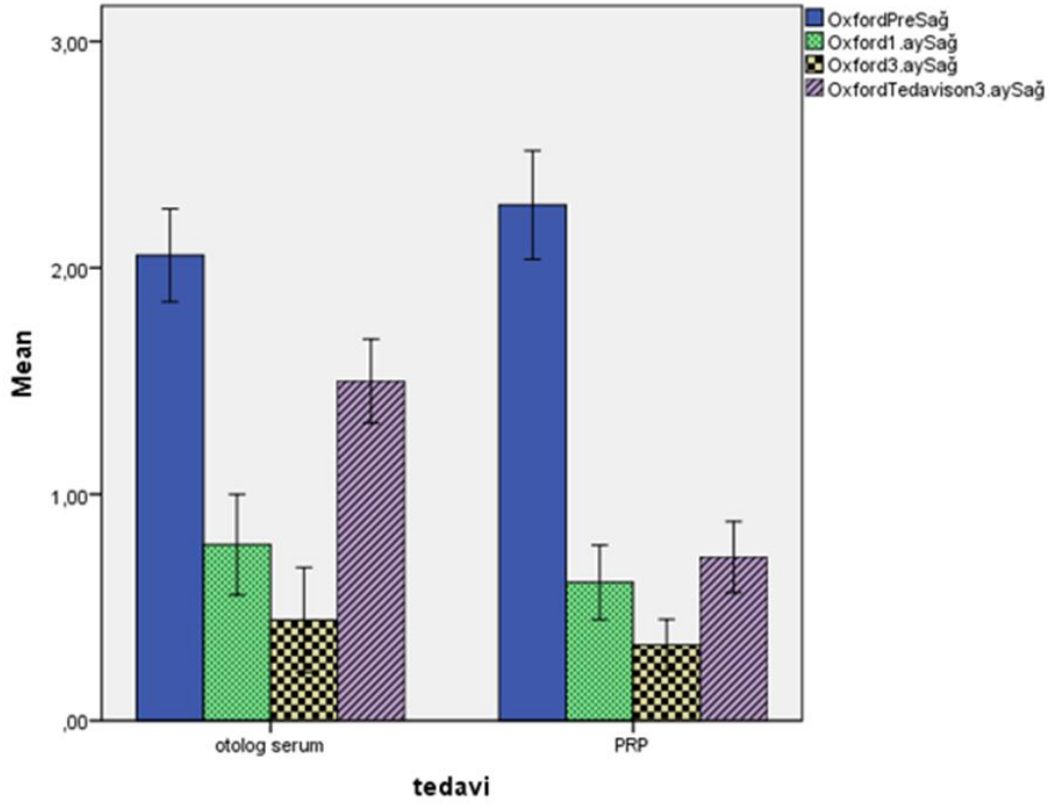
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası (1.ay)	Tedavi sonrası (3.ay)	Tedavi kesildikten sonra (3.ay)
<b>Otolog serum</b>	Sağ göz	5.18±1.11	1.52±1.16	1.47±0.45	3.04±1.32
	Sol göz	4.76±1.20	2.17±1.59	1.64±0.53	3.38±1.32
<b>Otolog PRP</b>	Sağ göz	4.10±2.07	1.52±1.28	1.36±0.24	2.80±1.54
	Sol göz	4.80±2.48	2.23±2.04	1.52±0.35	2.30±0.94



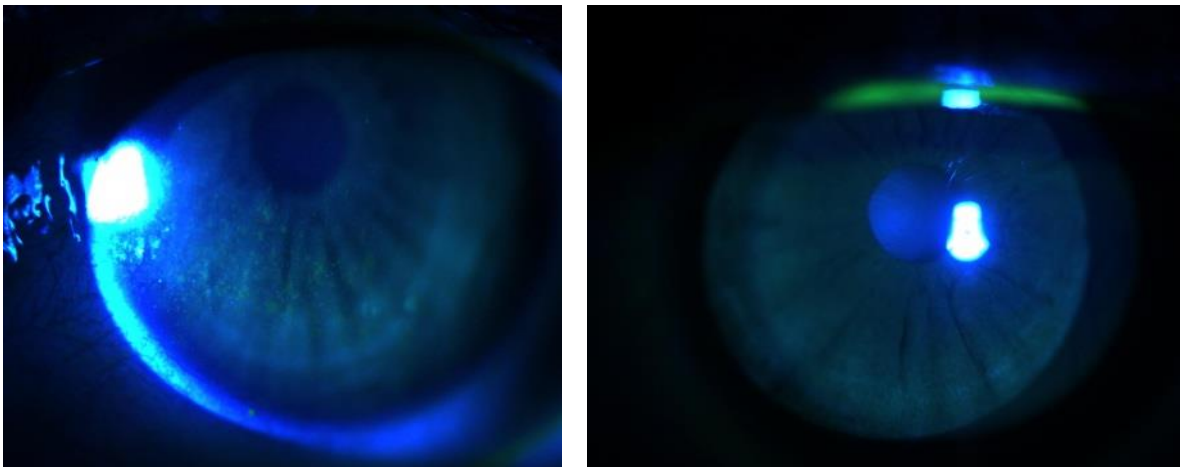
**Şekil 7.** Otolog serum grubundaki bir hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) sağ göz oküler yüzey Rose Bengal boyanması.

Otolog serum grubunda sağ gözde tedavi öncesinde  $2.23 \pm 0.90$  olan Oxford derecesi ortalaması tedavi sonrası 1. ayda  $0.94 \pm 1.02$ , tedavi sonrası 3. ayda  $0.47 \pm 1.00$ , tedavi kesildikten 3 ay sonra  $1.53 \pm 0.87$ 'ye geriledi. Sol gözde tedavi öncesinde  $2.35 \pm 0.78$  olan Oxford derecesi ortalaması tedavi sonrası 1. ayda  $0.82 \pm 0.80$ , 3. ayda  $0.64 \pm 0.99$ , tedavi kesildikten 3 ay sonra  $1.53 \pm 0.87$ 'ye geriledi. İki gözde de tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ve 3. ay arasındaki azalma ve tedavi sonrası 3. ay ile tedavi kesildikten sonraki 3. ay arasındaki artış anlamlı izlendi ( $p < 0.05$ ). Otolog PRP grubunda sağ gözde tedavi öncesinde  $1.70 \pm 1.33$  olan Oxford derecesi ortalaması tedavi sonrası 1. ayda  $0.52 \pm 0.79$ , tedavi sonrası 3. ayda  $0.47 \pm 0.77$ , tedavi kesildikten sonra  $1.0 \pm 0.47$ 'ye geriledi. Sol gözde tedavi öncesi  $2.10 \pm 1.19$  olan Oxford derecesi tedavi sonrası 1. ayda  $0.88 \pm 1.05$ , tedavi sonrası 3. ayda  $0.21 \pm 0.71$ , tedavi kesildikten sonra 3. ayda  $1.10 \pm 0.73$ 'e geriledi. İki gözde de tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ve 3. ay ve tedavi kesildikten 3 ay sonrası arasındaki azalma anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). İki gruptaki hastalar karşılaştırıldığında otolog PRP grubunda sağ gözde tedavi kesildikten sonraki değerler otolog serum grubuna göre anlamlı düşük izlendi

( $p=0.008$ ). Diğer ölçümler arasında fark izlenmedi ( $p<0.05$ ) (Şekil 8). Şekil 9’da PRP tedavi grubunda ve Şekil 10’da otolog serum grubunda bir hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay oküler yüzey fluoresein boyanması izlenmektedir.

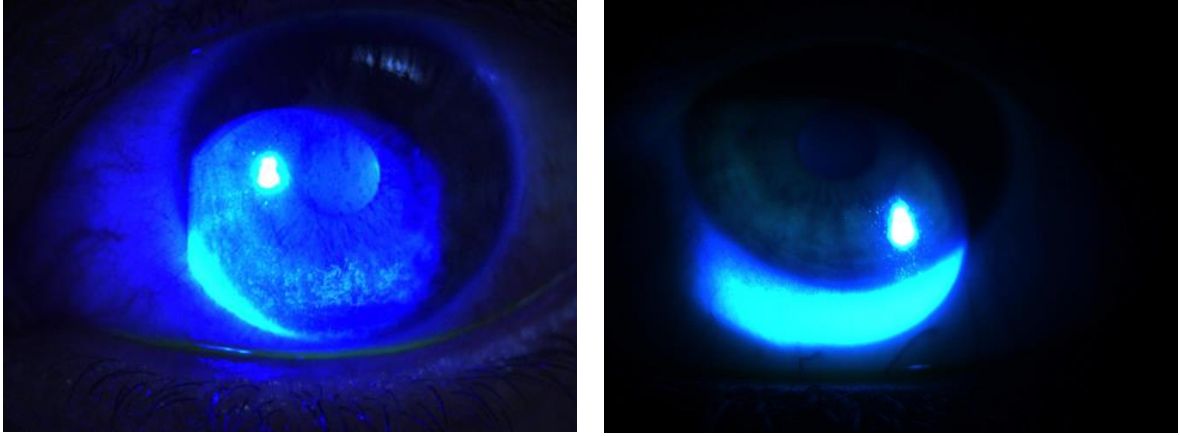


**Şekil 8.** Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki 3. ay sağ göz Oxford değerleri ortalaması.



**Şekil 9.** PRP tedavi grubunda bir hastada tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay oküler yüzey fluoresein boyanması.





**Şekil 10.** Otolog serum grubundaki bir hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay oküler yüzey floresein boyanması.

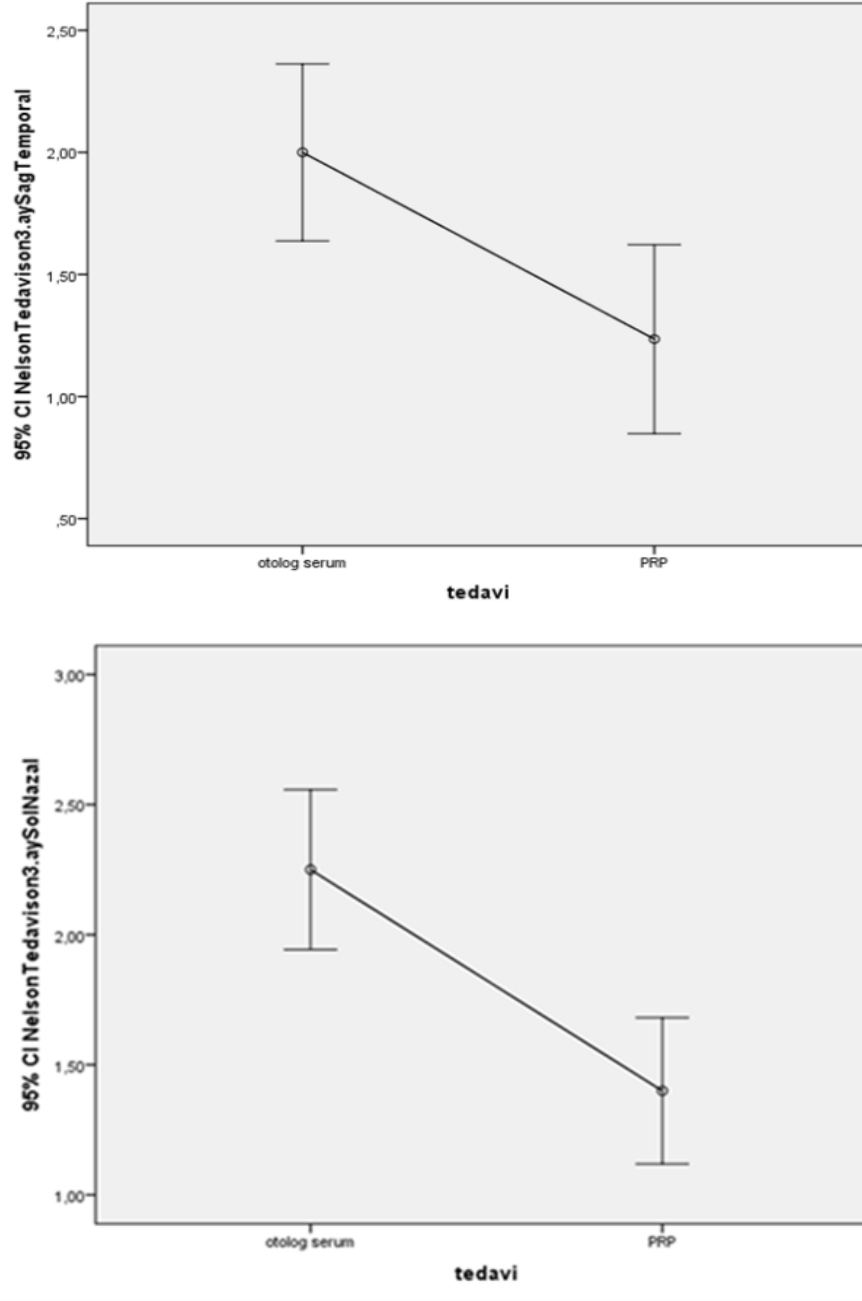
Otolog serum grubundan tedavi öncesi alınan 44 nazal ve 44 temporal kadran olmak üzere toplam 88 sitolojik örnekten 10'unda hücre tesbit edilemedi. Tedavi sonrası 1. ayda alınan 88 örnekten 11'inde, tedavi sonrası 3. ayda alınan 84 örnekten 8'inde, tedavi bitiminden 3 ay sonra alınan 72 örnekten 9'unda hücre tespit edilememiştir. Otolog PRP grubunda tedavi öncesi alınan 88 örnekten 19'unda, tedavi sonrası 1. ayda alınan 88 örnekten 10'unda, tedavi sonrası 3. ayda alınan 80 örnekten 2'i sinde, tedavi sonrası alınan 72 örnekten 8' inde hücre tespit edilememiştir. Şekil 12' de PRP tedavisinden üç ay sonra evre 0 impresyon sitolojisi (HE), Şekil 13' de aynı hastanın PRP tedavisinden önce evre 2 impresyon sitolojisi (HE) izlenmektedir. Şekil 14' de goblet hücresi (HE); Şekil 15 ve Şekil 16' da squamous hücreler izlenmektedir.

Otolog serum ve otolog PRP kullanan hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay ve tedavi kesildikten sonraki 3. ay Nelson evrelemeleri tablo 7'de özetlenmiştir. Otolog serum grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay arasında her iki gözde ve her iki kadrandaki Nelson evrelemesindeki düşüş anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Sağ göz nazal kadranda tedavi öncesi ile tedavi kesildikten sonraki 3. ay arasındaki düşüş anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Otolog PRP grubunda tedavi sonrası 1. ayda sağ göz nazal ve temporal kadrarlarda Nelson evrelemesindeki düşüş tedavi öncesine göre anlamlı bulundu ( $p<0.005$ ). Sol gözlerdeki düşüş 1. ayda istatistiksel anlamlı bulunmadı ( $p<0.005$ ). Ancak sol göz nazal örneklerde tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3. ay ve tedavi kesildikten sonraki 3. ay değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu. Sol göz temporal konjonktivada sadece tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay arasında anlamlı farklılık izlendi (Tablo 7).

İki gruptaki hastalar karşılaştırıldığında otolog PRP grubunda sağ göz tedavi sonrası 1. ay nazal kadran, tedavi kesildikten sonraki 3. ay sağ temporal ve sol nazal



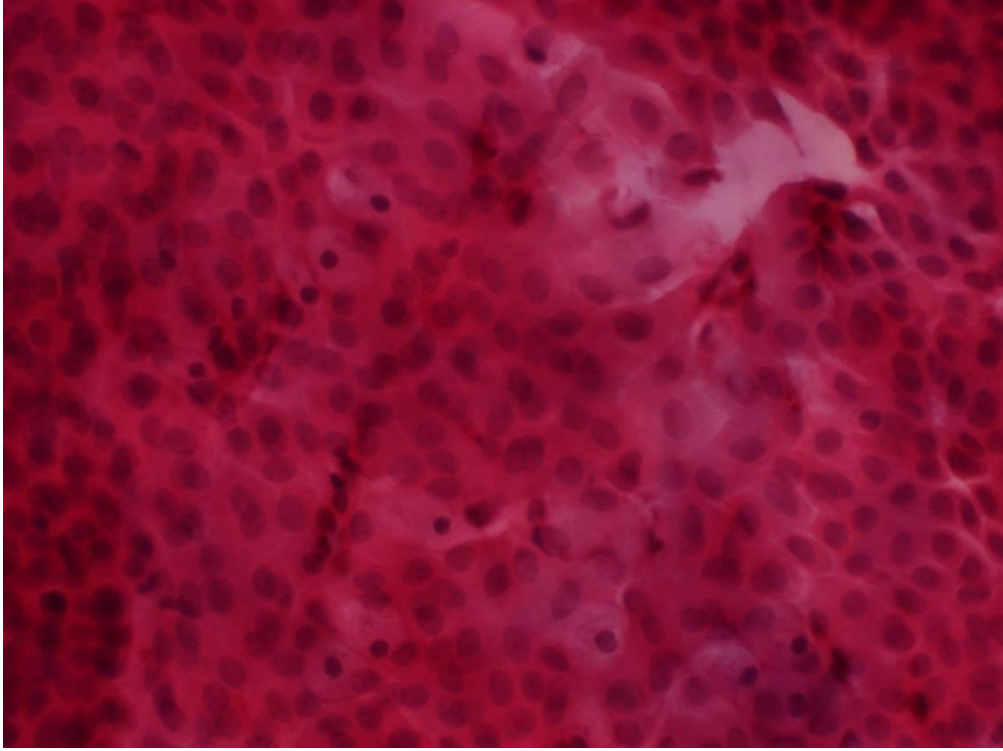
kadranların Nelson evrelendirilmesinin otolog serum grubuna göre anlamlı düşük olduğu görüldü ( $p<0.005$ ) (Şekil 11). Tedavi bırakıldıktan sonraki 3. ay diğer sitolojik örnekler arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.



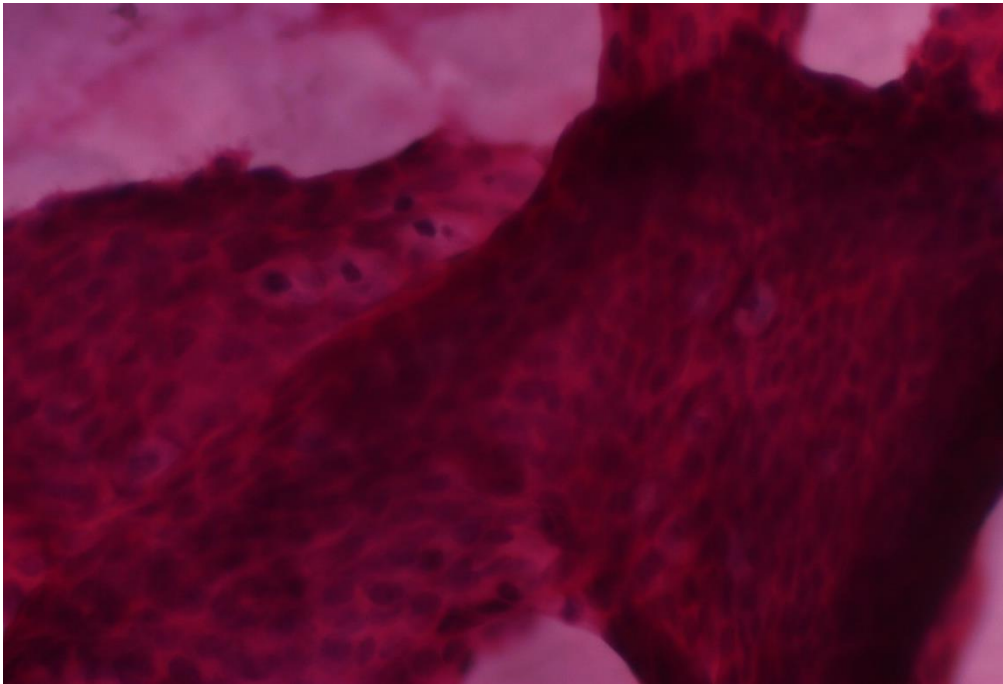
Şekil 11. Otolog serum ve otolog PRP kullanan hastaların tedavi kesildikten sonraki 3. ay sağ temporal (üst) ve sol nazal (alt) kadran sitolojik örneklemeleri Nelson evrelemesi.

**Tablo 7.** Tedavi gruplarında Nelson evreleme skorları ortalamaları.

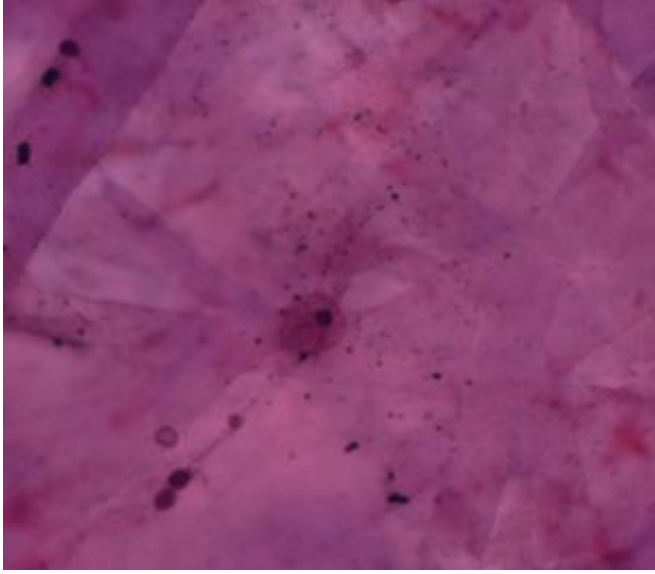
		<b>Tedavi öncesi</b>	<b>Tedavi sonrası (1. ay)</b>	<b>Tedavi sonrası (3. ay)</b>	<b>Tedavi kesildikten sonra (3. ay)</b>
<b>Otolog serum</b>	Sağ göz nazal konjonktiva	3.0	2.35±0.49	1.41±1.06	1.84±0.68
	Sağ göz temporal konjonktiva	2.82±0.39	2.29±0.46	1.41±1.06	1.92±0.64
	Sol göz nazal konjonktiva	3.0	1.82±0.63	1.70±0.91	2.23±0.59
	Sol göz temporal konjonktiva	2.94±0.24	1.76±0.56	1.17±0.80	2.15±0.68
<b>Otolog PRP</b>	Sağ göz nazal konjonktiva	2.90±0.31	1.70±0.58	1.42±0.50	1.6±0.69
	Sağ göz temporal konjonktiva	2.90±0.31	1.70±0.68	1.0±0.74	1.5±0.70
	Sol göz nazal konjonktiva	2.9±0.31	1.8±0.48	1.05±0.77	1.5±0.52
	Sol göz temporal konjonktiva	2.7±0.48	1.76±0.56	1.05±0.77	1.06±0.51



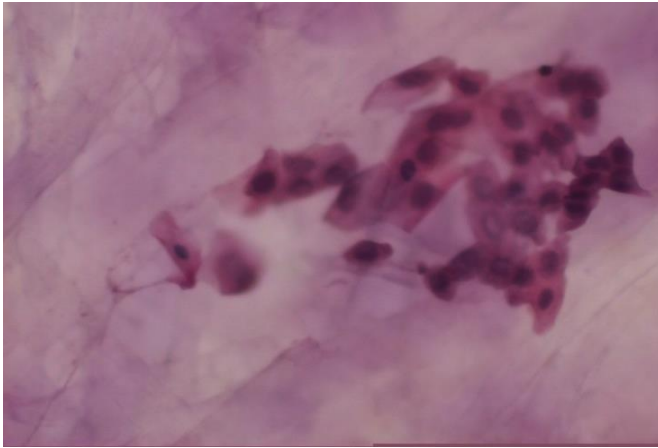
**Şekil 12.** PRP tedavisinden üç ay sonra Evre 0 impresyon sitolojisi (HE).



**Şekil 13.** Aynı hastanın PRP tedavisinden önce Evre 2 impresyon sitolojisi (HE).



**Şekil 14.** Goblet hücresi (HE).



**Şekil 15.** Squamous hücreler (HE).



**Şekil 16.** Squamous hücreler (PAS).

## 5. TARTIŞMA

Kuru göz dünyada milyonlarca insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. Prevelansı % 10-% 20 olarak tahmin edilmekle birlikte kadınlarda ve yaşlılarda daha sık görülmektedir (Sall 2006). Kuru göz farklı nedenlerden kaynaklanan gözyaşı kompozisyonu ve değişikliğiyle ortaya çıkan gözyaşı filmi bozukluğudur. Kuru göz oluşmasında görülen en sık iki ana neden aköz yetmezlik ve aşırı gözyaşı buharlaşmasıdır. Sjögren sendromu veya lakrimal bez hastalıkları gözyaşı filminin aköz fazında total ya da parsiyel defekt oluşturmaktadır. Lakrimal bez inflamasyonu kuru göz ve oküler hasarın en önemli ana nedenidir. Birçok araştırmacı interferon gama gibi proinflamatuvar stokinlerin varlığını ve lakrimal bezde oluşan T lenfosit aktivitesini belirlemiştir (Jorge L.Alio 2007). Patofizyoloji çok karmaşık olsa da fibroblastik ve lenfositik infiltrasyon ile birlikte tüm otoimmün hastalıklarda (Sjögren Sendromu) ve GVHD (greft versus host disease)' de de kuru göz sendromu gelişebilmektedir (Pezotta 2012). Bu çalışmanın da hasta grubunun % 52.5'ini sekonder Sjögren hastaları oluşturmuştur.

Pezotta ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada klasik tedavi ( sistemik immunsupresifler, topikal steroidler, siklosporin A, otolog serum ve suni gözyaşları)' ye dirençli 23 oküler GVHD hastasına topikal otolog platelet relesat tedavisi 48 saat önce diğer oküler tedaviler kesilerek günde dört kez altı ay boyunca verilmiş; 20 (% 86.9) hastada GKZ'nında artış, 16 (% 69.6) hastada oküler yüzey floresein boyanma paterninde iyileşme, 19 (% 82.6) hastada semptomlarda iyileşme izlemişlerdir. Yine aynı çalışmada otolog serum tedavisine cevap vermeyen yedi hastanın platelet relesat tedavisine cevap verdiğini belirtmişlerdir. Bunun muhtemel nedenini platelet relesatların seruma göre daha fazla PDGF içermesine bağlamışlardır. Ayrıca Evre II ve üzeri kuru göz sendromu olan GVHD hastalarında uzun dönemde semptom ve bulgularda kararlılık sağlanması ve hastayı oluşabilecek ciddi komplikasyonlardan korumak amacıyla ilk tedavi olarak platelet relesat tedavisinin başlanmasını önermişlerdir. Pezotta ve ark' nın çalışması yöntem olarak bu çalışmadan farklı olsa da otolog seruma yanıt vermeyen hastaların platelet relesat tedavisi ile iyileşmeleri dolaylı olarak platelet relesat tedavisinin otolog seruma göre daha iyi olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu çalışmada PRP tedavisi süresince 3 ay boyunca hastalarda otolog serum tedavisine göre semptom ve bulgularda daha fazla düzelme izlense de bu istatistiksel anlamlı bulunmadı. Bunun nedeni bu çalışmanın hasta grubunda hiç GVHD hastasının bulunmaması nedeniyle Pezotta ve ark'nın çalışmasından farklı olmasına bağlandı.

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 apoptozunda artış olur. Bu olaylar zinciri oküler yüzeyin boyanmasına, gözyaşı miktarının daha da azalmasına ve kuru gözün tipik rahatsızlık semptomlarının oluşmasına neden olur (Roberts 2007). Silvia Lopez- Plandolit ve ark. trombosit zengin büyüme faktörleri (PRGF)'nin orta ciddi kuru göz hastalarında etkili bir tedavi seçeneği olduğunu, otolog serumdakine benzer şekilde matrix metalloproteinaz inhibisyonunun, EGF ile korneada reepitelizasyonu artırmasının ve indirek olarak gözyaşını dilüe ederek osmolariteyi azaltmasının etkili olduğunu belirtmiştir. 16 hastanın 3 ay izlendiği çalışmalarında % 62.5 hastada impresyon sitolojilerinde iyileşme gözlemişlerdir. Aynı çalışmada lissamin yeşili ile boyanma skorlarında üç aylık tedavi ile belirgin azalma ve topikal anestezi sonrası Schirmer testinde 3 ay sonunda belirgin artış rapor edilmiştir. Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak tedavi öncesine göre tüm takip zamanlarında birinci aydan itibaren PRP grubunda Rose Bengal ve floresein ile oküler yüzey boyanma paternlerinde anlamlı düşüş izlendi. Topikal anestezi sonrası Schirmer testinde anlamlı artış ise her iki göz için 3. ayda elde edildi.

Tananuvat ve ark. ciddi kuru gözde % 20 otolog serum ile % 0.9' luk salin damlasının günde altı kez damlatılması ile objektif ve sübjektif bulguların düzelmesi bakımından fark bulmamışlardır. Kojima ve ark, ise 10' ar kişilik kuru göz hastalarından oluşan 2 grup hastada; bir grubu otolog serum diğer grubu suni gözyaşı ile tedavi etmiş iki haftalık izlem sonrasında Schirmer testi sonuçlarında iki grupta da iyileşme gözlememiş ancak otolog serum grubunda suni gözyaşı grubuna oranla GKZ anlamlı artış; floresein, Rose Bengal boyanma skorlarında ve görsel ağrı skalasında anlamlı bir düşüş görmüşlerdir. Bu çalışmada GKZ' nda otolog serum grubunda sağ gözde tüm takip zamanlarında artış izlenirken bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Sol gözlerde ise yine tüm takiplerde artış izlenirken sadece tedavi sonrası 1 ve 3. aydaki artışlar istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. PRP grubunda GKZ artışının her iki gözde üçüncü ayda istatistiksel anlamlılık kazandığı görüldü. Tedavi bırakıldıktan sonra ise GKZ değerlerinin tedavi öncesinden farklı olmadığı izlendi. Gözler ve tedavi grupları arasındaki GKZ değerlerindeki bu farklılıkların hastalar arasında kirpik hijyeni ve sıcak pansuman önerisine uyum farklılıklarından da kaynaklanabileceği düşünüldü.

Kuru göz hastaları; okuma araç kullanma, çalışma ve diğer görme ile ilgili günlük aktivitelerde ciddi zorluklar çekebilecek şekilde ağır ve sürekli yakınmalar yaşayabilirler. Orta ve ağır kuru göz hastalığı olanların anjina ve kalça çıkığından muzdarip hastalarla eşdeğer yaşam kalitesinden etkilenme skorları olduğu belirtilmiştir (Ersöz 2010). Çalışmamızda yaşam kalitesini belirlemeye yönelik OSDI anketi kullanıldı. Schiffman ve ark'nın 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. Çalışmamızda kan ürünü tedavisine alınmadan önce çok sık suni gözyaşı damlatma gereği duyan hastalar yaşam kalitelerinin bu nedenle de ayrıca bozulduğunu ifade ettiler. Kan ürünü tedavi seçeneklerinin günde dört kez damlatılmasının kendileri için çok avantajlı olduğunu da belirttiler. Ayrıca otolog PRP grubundaki hastalar üç aylık tedavi sonrasında kan ürünü kullanımına ara verilse bile uzun müddet suni gözyaşı kullanma gereği hissetmediklerini vurguladılar. PRP grubunun tedaviye ara verildikten 3 ay sonraki skorlarının tedaviye başlamadan öncesine göre anlamlı düşük bulunması hastaların bu ifadelerini destekler niteliktedir. Bu nedenle özellikle çok sık damla kullanmak zorunda kalan kuru göz hastalarında uzun dönem etkinlik için öncelikli olarak otolog PRP damlası tercih edilmelidir.

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 (Ozcara 2007). Bu çalışmada iki tedavi grubunda da her iki göz için topikal anestezili Schirmer değerleri arttıkça OSDI skorunda düşüş izlense de aralarında istatistiksel olarak net bir korelasyon izlenmedi. OSDI skorunda otolog serum grubunda birinci aydan itibaren anlamlı düşüş; tedavi süresince bu düşüşün varlığı ve tedavi bırakıldıktan sonra üçüncü ayda ise tekrar artış izlendi. PRP grubunda ise otolog serum grubuyla benzer olarak OSDI skorlarında tedavi başlangıcından bir ay sonrasında anlamlı azalma ve bu azalmanın tedavi süresince üçüncü aya kadar devam ettiği görüldü.

Gözyaşı içeriğindeki EGF, vitamin A gibi faktörler oküler yüzey epitelinin farklılaşması, çoğalması ve matürasyonu için önemlidir. Korneal duyarlılık otolog serum tedavisi sonrası iyileşme eğilimindedir. Otolog serumdaki sinir büyüme faktörü (NGF)'ün varlığının bu eğilimi açıklayabileceği düşünülmüştür (Ogawa 2003). Konjonktiva epitelindeki inflamatuvar sitokinlerin artışı ile oküler irritasyon belirtileri ve korneal

floresein boyanma derecesi arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır (Perry 2008). Bu nedenle kuru göz tedavisinde ilacın etkinliğini değerlendirmede korneal floresein boyanma derecesi önemli bir parametredir. Tsubota ve ark.'nın Sjögren sendromu ile ilişkili kuru göz hastalarında otolog serum tedavisini araştırdıkları çalışmalarında Rose Bengal ve floresein boyanma derecelerinin dört haftalık takipte 5.3' ten 2.5'e inmiş olduğunu belirtmişlerdir. Uchiyama ve ark. 22 kuru göz hastasını dahil ettikleri çalışmalarında; oküler yüzeyin lissamin yeşiliyle boyanma derecesinin kuru gözün Schirmer testi ile gösterilen şiddetiyle korele olduğunu belirtmişlerdir (Uchiyama 2007). Çalışmamıza dahil olan kuru göz hastalarının her iki grupta floreseinle ve Rose Bengal oküler yüzey boyanma dereceleri ile Schirmer testi arasında uyum izlense de istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda vital yüzey boyanma dereceleri ile goblet hücre yoğunluğu arasında da uyum gözlemlendi ancak yine korelasyon varlığı izlenmedi. Takashi K. ve ark.' da otolog serum ve koruyucusuz gözyaşını karşılaştırdıkları çalışmada otolog serumu belirgin olarak daha etkili saptamışlardır. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak otolog serum kullanımı ile vital yüzey boyanmasında anlamlı bir düşüş izlendi. Tedavinin kesilmesinin üç ay sonrasında ise yüzey iyileşmesinin sürdürülemediği gözlemlendi.

Oküler yüzey hastalıklarının tanısında konjonktival goblet hücre yoğunluğu hassas bir göstergedir. Kuru gözde oküler yüzey hasarının ilk belirtisi konjonktival goblet hücre yoğunluğunun azalmasıdır (Kinoshita S 1973). Kuru göz hastalarında yapılan çalışmalarda tedavi başlangıcından önce alınan impresyon sitolojik örneklemelerde konjonktival goblet hücre sayısının belirgin şekilde az olduğu, nükleostoplazmik oranın 1/3'den fazla olduğu ve epitelyal hücre morfolojisinin Nelson evrelendirmesinde Evre 2, Evre 3 gibi ileri evrelerde bulunduğu tespit edilmiştir (Reddy M 1991, Wang Y 2008). Kuru gözde kullanılan otolog serum, umbilikal serum ile yapılan tedaviler sonrasında da impresyon sitolojik düzelmeler tespit edilmiştir. Bu çalışmada da tedavi öncesi Nelson evrelemesi ortalaması yüksekti (otolog serum grubunda 2.94; PRP grubunda 2.80) . Otolog serum grubunda sol göz, PRP grubunda sağ göz sitoloji sonuçlarında hem temporal hemde nazal kadranlarda tedavi başlangıcından bir ay sonra; diğer gözlerde ise tedavi başlangıcından üç ay sonra anlamlı düşme izlendi. Sonuç olarak literatürle uyumlu şekilde orta ve ileri düzey kuru göz hastalarında tedavi ile Nelson evrelemesinde iyileşme izlendi. Tedavi bırakıldıktan üç ay sonraki ise PRP grubunda sağ temporal ve sol nazal kadran örneklerinde Nelson sınıflamasında otolog serum grubuna göre anlamlı düşüş izlendi. Bu bulgu neticesinde PRP tedavisinin floresein ve Rose Bengal oküler yüzey boyanmasında



olduğu gibi sitolojik evrelemede de etkisinin daha uzun süreli olduğu düşünöldü.

Kuru göz hastalarında PRP ile yapılmış çok fazla çalışma olmamasına rağmen literatürde kötü tolerans veya herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (Silvia L 2011-L.Alio 2007). Ancak bu çalışmada otolog serum kullanan hastalarda yan etki izlenmezken PRP grubunda bir erkek hastada alerjik reaksiyon gelişti antihistaminiklerle kontrol altına alındı. Antihistaminiklerin koruyucu içermesi nedeniyle oküler yüzey sitolojisini etkileyebileceği düşünölererek bu hasta çalışma dışı bırakıldı. PRP grubunda iki kadın hasta göz çevresindeki kırıklıklar ve gözaltı torbalarında azalma tariflediler. Bu sekonder kazancın hastalar tarafından izlenmesi hastaların PRP damlasına uyumunun daha da artmasına neden oldu. Benzer şekilde aynı grupta 3 hastada damlayı damlatınca yanma şikayetlerinin olduğunu ancak bunun tolere edilmeyecek kadar rahatsızlık vermediğini belirtti. Çalışmada karşılaşılan en büyük zorluk ise hastaların tedavi başlangıcından sonra semptomlarının iyileşmesi nedeniyle ikinci vizitlerine gelmemeleri oldu. Diğer bir önemli sorun sitolojik çalışmalarda (Sartorius, 11107-50-N) impresyon sitoloji kağıtlarının PAS boyasıyla çok yoğun boyanması ve evreleme için immersiyon yağı kullanılmasını gerektirmesi oldu. Bu nedenle Sartorius 11107-50-N impresyon sitoloji kağıdı kullanılacaksa Hemotoksilen- eozin boyası tercih edilmesi önerilebilir.

Çalışmamızın eksik yanları grupların az sayıda hastadan oluşması, kan ürünü tedavilerine ara verildikten kaç gün sonra tekrar suni gözyaşı damlatma gereği hissedildiğinin net olarak her hastada kayıt edilmemesi ve tedaviye ara verildikten sonraki muayenenin bir ay yerine üç ay gibi uzun bir sürede yapılması oldu. Bu muayene üçüncü aya ek olarak birinci ayda da yapılıyadı iki grup arasında belki de daha net farklılıklar ortaya konulabilirdi.

Bu çalışmanın amacı, genel populasyon içinde sık görölen bir hastalık olan kuru göz hastalığının tedavisinde otolog trombosit zengin plazma ile otolog serumdan hazırlanan gözyaşı damlalarının; GKZ, Schirmer testi, oküler yüzey boyanma testleri, OSDI skor sonuçlarını ve impresyon sitolojik bulgularını karşılaştırmaktı. Çalışmanın sonucunda her iki tedavinin de orta ve ileri düzey kuru göz hastalarında etkili olduğu saptandı. Ayrıca her iki tedavi karşılaştırıldığında tedavi süresince aralarında belirgin fark olmadığı izledi. Ancak otolog PRP grubunda tedavi sonlandırıldıktan üç ay sonraki değerlendirmelerin tedavi başlamadan öncesine göre daha iyi olduğu gözlenirken otolog serum grubunda bu etki izlenmedi. Bu nedenle otolog PRP' nin kuru göz hastalarında uzun süreli etkili olduğu düşünöldü. Ancak in vitro çalışmalarda trombin ve kalsiyum kloridle sağlanan

pıhtılaştırma işlemi sonrasında trombositlerin aktive olarak büyüme faktörü salınımları on dakika içinde % 70, bir saatte % 100' dür. Sonrasında trombositler ölene kadar yaklaşık 8 gün kadar ek büyüme faktörü salgırlar (Robert 2001). Bizim çalışmamızda ise PRP'nin etkisi azalsa bile üç ay gibi uzun bir süre sonra yine de tedavi öncesine göre anlamlı olarak etkili bulundu. İn vitro ortamlarda 8 gün olan bu etkinin çalışmamızda üç ay sonra bile görülmesi kuru göz etyopatogenezinin net olarak aydınlatılmamış olmasına ve in vivo ortamdaki karmaşık fiziksel ve moleküler etkileşimlerin varlığına bağlanabilir.

## 6. SONUÇLAR

Topikal otolog serum ile topikal otolog PRP tedavileri üç ay uygulanan ve üç ay ara verilen iki grup orta ve ciddi kuru göz hastasının klinik ( tashihli görme keskinlikleri, OSDI skoru, gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testleri, floresein ve Rose Bengal ile oküler yüzey boyanması) ve sitolojik (konjonktival goblet hücre yoğunluğu) bulguları değerlendirildi ve sonuçları aşağıda özetlendi.

- 1- Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ).
- 2- İki grup arasında tedavi öncesi tashihli görme keskinlikleri, OSDI skorlaması, gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testleri, floresein ve Rose Bengal oküler yüzey boyanma ve konjonktival goblet hücre yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0.05$ ).
- 3- İki grupta da tedavi öncesi ve sonrası değerler (1. ve 3. ay) ile tedaviye ara verildikten sonra 3. ay tashihli görme keskinlikleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).
- 4- İki grupta da tedavi öncesi ve sonrası değerler (1. ve 3. ay) incelendiğinde OSDI skoru, Schirmer testleri, floresein ve Rose Bengal ile oküler yüzey boyanması, konjonktival goblet hücre yoğunluğu açısından istatistiksel anlamlı bir iyileşme saptandı ( $p<0.05$ ). İki grup arasında tedavi süresince OSDI skoru, Schirmer testleri, floresein ve Rose Bengal ile oküler yüzey boyanması, konjonktival goblet hücre yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ).
- 5- İki grupta takiplerimiz süresince gözyaşı kırılma zamanları incelendiğinde otolog serum grubunda her iki gözde artış izlenirken sağ gözde istatistiksel anlamlılık yoktu sol gözde ise tedavi süresince istatistiksel anlamlı artış izlenirken tedaviye ara verilince tedavi öncesi değerlerine düştüğü izlendi. Otolog PRP grubunda ise her iki gözde üçüncü ayda anlamlı artış görüldü. Tedaviye ara verilmesi ile otolog serum grubuna benzer şekilde tedavi öncesi değerlerine geri dönüş izlendi.
- 6- Otolog kan ürünü tedavilerine ara verildikten üç ay sonra yapılan değerlendirmede otolog PRP grubunda Schirmer testleri, oküler yüzey boyanmasında tedavi sırasındakine göre kötüleşme ancak tedavi öncesine göre anlamlı iyileşme izlendi ( $p<0.05$ ). Otolog serum grubunda ise tedavinin kesilmesiyle birlikte anlamlı bir kötüleşme ve tedavi öncesi bulgulara geri dönüş izlendi. İki grup arasında otolog kan ürünü tedavilerine ara verildikten üç ay sonra yapılan değerlendirmede PRP

grubunda sağ ve sol göz anestezili Schirmer, sol göz Rose Bengal, sağ göz floresein ve her iki göz sitoloji testlerinde otolog serum grubuna göre anlamlı iyileşme izlendi ( $p<0.05$ ).

Bu çalışmada varılan en önemli sonuç otolog kan ürünleri (serum ve PRP)' nin orta ve ciddi kuru göz hastalarında etkili bir tedavi seçeneği olduğudur. Tedavi süresince herhangi birinin diğerine üstünlüğü bu çalışmada gösterilememiştir. Ancak tedaviye ara verildikten sonra yapılan testlerin PRP grubunda daha iyi olması nedeniyle uzun dönem etkinlik düşünöldüğünde PRP damlasının daha olumlu etkiye sahip olduğu düşünölebilir.

**Ek.** Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kordinatörlüğü tarafından 01.11.2012 / 2012.6.2 tarih ve sayılı karar ile desteklenmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

- Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res* 2007;39: 124-129.
- Anitua E, Sanchez M, Merayo-Llves J, De la Fuente M, Muruzabal F, Orive G. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) Stimulates Proliferation and Migration of Primary Keratocytes and Conjunctival Fibroblasts and Inhibits and Reverts TGF- $\beta$ 1-Induced Myodifferentiation. *Investigative Ophthalmology&Visual Science* 2011; 52;9:6066-6073.
- Apaydın C. Anatomi. Aydın P. Akova Y., Editör. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: 2001. s.8-9
- Aslan O.Ş. Ünal M. Kuru Göz Hastalığında Tedavi: Girişimsel Yöntemler. Yağcı A. Editör. Kuru Göz Hastalığı ‘ Güncel Gelişmeler Işığında’ Ankara: 2010.s.99-118.
- 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;136:593–602.
- 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.
- Başer E. Gözyaşı yapıları ve fonksiyonları. Yağcı A. Editör. Kurugöz Hastalığı (Güncel gelişmeler ışığında). Ankara:2010.s.9-19
- Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the management of dry eyes. *Ocul Surf* 2004;2:255-65
- Baykara M. Kuru Göz Hastalığında Genel ve Koruyucu Önlemler. Yağcı A. Editör. Kuru Göz Hastalığı ‘ Güncel Gelişmeler Işığında’ Ankara: 2010.s.75-77.
- 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):900–907.
- Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık: Ankara, 1998;39-50.
- Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols JJ. Reliability of grading lissamine green conjunctival staining. *Cornea* 2006;25(6):695–700.
- Borzini P. Mazzucco L. Platelet gels and releasates. *Curr Opin Hematol* 2005;12:473-479.
- Botelho SY. Tears and the Lacrimal Gland. *Sci Am* 1964;211:78-86.
- Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78: 367-70.
- Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001; 45:221-226
- Cameron JG. Corneal reaction to injury. In Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea : Fundamentals, Diagnosis and Management*. China: Elsevier Mosby, 2005:115-131.
- Carraway KL, Ramsauer VP, Haq B, Carothers Carraway CA. Cell signaling through membrane mucins. *Bioessays* 2003;25: 66-71.

- 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.
- Collange M. The Treatment of Dry Eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45: 227-239.
- Dilly PN. Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:239-47.
- Djalilian AR, Nagineni C, Sankaranarayan PM, Smith JA, Nussenblatt RB, Hooks JJ. Inhibition of inflammatory cytokine production in human corneal cells by dexametazon but not cyclosporin. *Cornea* 2006;25:709-14.
- Egbert PR, Lauber S, Maurice D.M. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 798-801.
- Eğilmez S. Kan Ürünü Gözyaşı Takviyeleri. Yağcı A. Editör. *Kuru Göz Hastalığı ‘ Güncel Gelişmeler Işığında’* Ankara: 2010.s.91-97.
- Ersöz R. Kuru Göz Hastalığı ve Yaşam Standardına Etkisi. Yağcı A. Editör. *Kuru Göz Hastalığı ‘ Güncel Gelişmeler Işığında’* Ankara: 2010.s.1-8.
- Farris RL. Tear analysis in contact lens wearers. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985;83:501-45.
- Foulks GN. Pharmacological Management of Dry Eye in the Elderly Patient. *Drugs Aging* 2008;25: 105–118.
- Fox RI, Chan R, Michelson JB, etal. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984;27:459-61.
- 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.p.9–34.
- Gibson IK, Argueso P. The role of mucins in the function of the corneal and conjonktival epihtelia. *Int Rev Cytol* 2003;231:1-49.
- Gibson IK, Hori J, Argueso P. Character of ocular surface mucins and their alterations in dry eye disease. *Ocul Surf* 2004;2:131-148.
- Gilbert JM, Weiss JS, Sattler AL, Koch JM. Ocular manifestations and impression cytology of anorexia nervosa. *Ophthalmol* 1990; 97: 1001-1007.
- Gipson IK. The ocular surface: the challenge to enable and protect vision. *Invest Ophthalmol Vis.*2007;48:4391-8.
- Gutteridge JM, Paterson SK, Segal AW, Halliwell B. Inhibition of lipid peroxidation by the iron-binding protein lactoferrin. *Biochem J* 1981;199:259-261.
- Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 1977;22:69-87.
- Holly FJ. Formation and stability of the tear film. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:73.
- Huth SW, Miller MJ, Leopold IH. Calcium and protein in tears: diurnal variation. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1628-1633.
- Iatomi T, Spurr-Michaund S, Tisdale AS, Zhan Q, Feldman ST, Gipson IK. Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37: 1684-92.

- James J. Reidy, Charles S. Bouchard, George J. Florakis, Kenneth M. Goins, Kristin Hammersmith, David S. Rootman et al: External Disease and Cornea. American Academy of Ophthalmology . 2010-2011 :6
- Jumblatt MM, McKenzie RW, Jumblatt JE. MUC5AC mucins is a component of the human precorneal tear film. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1999;40: 43-9.
- Kanski JJ. *Clinical ophthalmology: a systematic approach*, Elsevier: London, 2007;p.210.
- Kim J. The use of vital dyes in corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11: 241–247.
- 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.
- Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eye drops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:242.
- Kuo IC. Corneal wound healing. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:311-315.
- K. V. Chalam, Balamurali K. Ambati, Hilary A. Beaver, Sandeep Grover, Lawrence M. Levine, Tony Wells et al. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology 2011-2012;2:43
- Lagnado R, King AJ, Donald F, Dua HS. A protocol for low contamination risk of autologous serum drops in the management of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88:464-5.
- Lei Lui, Dirk Hartwig, Susanne Harloff et al. Corneal epitheliotropic capacity of three different blood derived preparations. *IOVS* 2006;47,2438-2444
- 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.
- Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146:350-6.
- Lemp MA. Report of the national eye institute work shop on clinical trials in dry eye. *CLAO J* 1995;21:21-32.
- Lo´pez-Plandolit S, Morales M,C. Freire V, PhD, Grau A, Dura´n J. Efficacy of Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Dry Eye. *Cornea* 2011;30:12.
- Marquez de Aracena R, Montero-de-Espinoza I, Munoz M,Pereire G. Subconjunctival application of plasma platelet concentrate in the treatment of ocular burns. Preliminary results. *Arch Sov Esp Ophthalmol* 2007;82(8):475-81.
- Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ohashi Y, Kojima T, Ishida R, Tsubota K. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophth* 2004;111:1115-20.
- McCulley JP, Shine WE. Meibomian gland function and the tear lipid layer. *Ocul Surf* 2003;1:97-106.
- McCulley JP, Shine WE. The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. *Exp Eyer Es* 2004;78: 361-5.



- 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.
- McKelvie P. Ocular Surface Impression Cytology. *Adv Anat Pathol* 2003;10: 328–337.
- Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988; 7: 71-81.
- Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GK. The reliability and validity of McMonnies dry eye index. *Cornea* 2004;23(4):365–371.
- Nishida T. Cornea. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management. China: Elsevier Mosby, 2005:3-26.
- Norbert Pallua, Timm Wolter, Marta Markowicz. Platelet-rich plasma in burns. *Burns* ;2010;36;4-8.
- Oechsner M, Keipert S: Polyacrylic acid/polyvinylpyrrolidone bipolymeric systems. I. Rheological and mucoadhesive properties of formulations potentially useful for the treatment of dry-eye-syndrome. *Eur J Pharm Biopharm* 1999; 47:113–8.
- Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, Kuwana M, Tsubota K, Ikeda Y, Oguchi Y. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:579-583
- Ohashi Y, Dogru M, Tsubota K. Laboratory findings in tear fluid analysis. *Clin Chim Acta* 2006;369:17-28.
- Ozcura F, Aydin S, Helvaci MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15(5):389–93.
- Perry HD. Dry eye disease: Pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care* 2008;14(3):79–87.
- Pezotta S, Del Fanta C, Scudeller L, Cervio M, Antoniazzi ER, Perotti C autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD, *Bone Marrow Transplantation* 2012;47:1558-1563.
- 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.
- Pflugfelder SC, Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of Sequential Artificial Tear and Cyclosporine Emulsion Therapy on Conjunctival Goblet Cell Density and Transforming Growth Factor- $\beta$ 2 Production. *Cornea* 2008;27: 64–69.
- Pflugfelder SC. Antiinflammatory Therapy for Dry Eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137: 337–342.
- Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, et al: Ocular rosacea. Signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol* 1997;133:49–54.
- Reddy M, Reddy PR, Reddy SC. Conjunctival impression cytology in dry eye states. *Indian J Ophthalmol* 1991;39:22-4.
- Rheinstrom SD; Dry Eye, In: Yanoff M, Duker JS, Eds. Ophthalmology. London: 1999;p.14-6.

- Robert E. Marx, Carlson E, Eichstaedt, Schimmele R, Strauss J, Georgeff K. Platelet-rich plasma growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery oral medicine oral pathology* 1998;85: 638-646.
- Robert E. Marx. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dentistry* 2001;10:224-228.
- Robert E. Marx. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:489-496.
- 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.
- 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.
- Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997 ;124:723-8.
- 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.
- Small DS, Acheampong A, Reis B, Stern K, Stewart W, Berdy G, Epstein R, Foerster R, Forstot L, Tang-Liu DD. Blood concentrations of cyclosporin a during long-term treatment with cyclosporin a ophthalmic emulsions in patients with moderate to severe dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:411-8.
- Soker S. Impreyon sitolojisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2007;34: 220–225.
- Söker S, Keklikçi U, Meşe A, Akkuş M, Nergis Y. Bası sitolojisi, ektodermal displazi/Ectodermal dysplasia, impression cytology. *Turk Arch Ped* 2012; 47: 69-72.
- Stevenson D, Tauber, Reis BL. The cyclosporin A Phase 2 study group efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease A Dose Ranging, Randomized Trial *Ophthalmology* 2000;107:967-974.
- Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2005;24:80-5.
- Sullivan B. Clinical resorts of a first generation lab-on-chip nanolitre tear film osmometer. *Ocul Surf* 2005;3:31.
- Tananuvat N, Daniel M, Sullivan LJ, Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patient. *Cornea* 2001;20:802-806.
- Thatcher RW, Darougar S, Jones BR. Conjunctival impression cytology. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:678-681.
- Tiffany JM. Tears in health and disease. *Eye* 2003;17:923-926.
- Tiffany JM. The normal tear film. *Dev ophthalmol* 2008;41:1-20.
- Toda I, Fujishima H, Tsubota K. Ocular fatigue is the major symptoms of dry eye. *Acta Ophthalmol* 1993;71:347-52.

- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15.
- Tost FH, Geerling G. Plugs for occlusion of lacrimal drainage system. *Dev Ophthalmol* 2008;41:193-212.
- Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-395.
- Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17(4):565-96.
- Tu EY, Rheinstrom S. Kuru göz. Editör: Bavbek T. Yanoff Oftalmoloji. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 520-526.
- Ubels J, McCartney M, Lantz W, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 371 -8.
- Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA, McCulley JP. Pattern of Vital Staining and Its Correlation With Aqueous Tear Deficiency and Meibomian Gland Dropout. *Eye & Contact Lens* 2007;33: 177-179.
- Uğurbaşı S.H. Kuru Göz Hastalığında Sınıflama. Yağcı A. Editör. Kuru Göz Hastalığı 'Güncel Gelişmeler Işığında' Ankara: 2010.s.39-42.
- Van Bijsterveld O.P. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82(1):10-4.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
- Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, Kawai M, Tatematsu Y, Uchino M, Okada N, Igarashi A, Kujira A, Fujishima H, Okamoto S, Shimazaki J, Tsubota K. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:293-302.
- Watanabe H. Rose bengal staining and expression of mucin-like glycoprotein in cornea epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:357.
- White KM, Benjamin WJ, Hill RM: Human basic tear fluid osmolality. Importance of sample collection strategy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71:524-9.
- Will DV, McNally LM, Roth RE: Pyogenic granuloma complicating. Parasol™ (Odyssey™) silicone punctal plug occlusion: a series review (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:69.
- Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Kinoshita S. Refractive meniscometry: A new field of dry eye assessment. *Cornea* 2000; 19:37-43.

## TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanmam için sabır ve anlayışlarıyla bana her zaman destek olan değerli hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını benden esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet ÖZKAĞNICI'ya,

Sitolojik, histolojik ve istatistiksel çalışmalarında zamanlarını ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Hatice TOY, Prof. Dr. Murat AKTAN ve Uzman Adnan KARAIBRAHİMOĞLU'na,

Hayatım boyunca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim anne ve babama, sevgisi ve anlayışı ile bana hep destek olup güvenen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.