



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

---

**İRRİTABL BARSAK SENDROMU TANILI HASTALARLA  
SAĞLIKLI KİŞİLERİN KORNEALARININ YAPISAL VE  
FONKSİYONEL FARKLILIKLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

---

Dr. İpek Çiğdem UÇAR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL  
Mayıs, 2019

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

---

**İRRİTABL BARSAK SENDROMLU HASTALARLA  
SAĞLIKLI KİŞİLERİN KORNEALARININ YAPISAL  
VE FONKSİYONEL FARKLILIKLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

---

Dr. İpek Çiğdem UÇAR  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Veysel AYKUT

İSTANBUL  
Mayıs, 2019

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. İpek Çiğdem UÇAR'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "İRRİTABL BARSAK SENDROMU TANILI HASTALARLA SAĞLIKLI KİŞİLERİN KORNEALARININ YAPISAL VE FONKSİYONEL FARKLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

### JÜRİ ÜYELERİ

### İMZA

#### **Tez Danışmanı:**

Dr. Öğr. Üyesi Veysel AYKUT

.....

#### **Üyeler:**

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: \_\_/\_\_/2019

## Yazar Bildirimi

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği bünyesinde hazırladığım bu uzmanlık tezinin bizzat tarafımdan ve kendi sözcüklerimle yazılmış orijinal bir çalışma olduğunu ve bu tezde;

- Çeşitli yazarların çalışmalarından faydalandığımda bu çalışmaların ilgili bölümlerini doğru ve net biçimde göstererek yazarlara açık biçimde atıfta bulunduğumu;
- Yazdığım metinlerin tamamı ya da sadece bir kısmı, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmışsa bunu da açıkça ifade ederek gösterdiğimi;
- Alıntılanan başkalarına ait tüm verileri (tablo, grafik, şekil vb. de dahil olmak üzere) atıflarla belirttiğimi;
- Başka yazarların kendi kelimeleriyle alıntıladığım metinlerini kaynak göstererek atıfta bulunduğum gibi, yine başka yazarlara ait olup fakat kendi sözcüklerimle ifade ettiğim hususları da istisnasız olarak kaynak göstererek belirttiğimi,

beyan ve bu etik ilkeleri ihlal etmiş olmam halinde bütün sonuçlarına katlanacağımı kabul ederim.

Mayıs, 2019

İmza: \_\_\_\_\_

- Bu tez çalışma süresi dahilinde kabulünden önce 17<sup>th</sup> Congress of the Black Sea Ophthalmological Society'de 21 Nisan 2019 tarihinde sözlü bildiri olarak yayınlanmıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

*Dr. İpek Çiğdem UÇAR*



Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Veysel Aykut'a;

İhtisasım süresince tıbbi ve sosyal açıdan donanımlı bir göz hastalıkları hekimi olarak yetişmemde emeği geçen, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Halit Oğuz 'a ve değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Demirok'a;

Asistanlık eğitimime çok büyük katkılar sağlayan kıymetli hocam Doç. Dr. Remzi Karadağ'a ve kliniğimiz eski hocalarından Doç. Dr. Aylin Ardagil Akçakaya ve Doç. Dr. Sevil Arı Yaylalı'ya;

Bilgi, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım, tezim konusunda katkı ve desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Fehim Esen'e;

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği olan uzman ağabey ve ablalarım;

Asistanlık sürecim boyunca birçok güzel anı paylaştığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlık eğitimini tamamlamış ve hala uzmanlık öğrencisi olarak görev yapmakta olan tüm arkadaşlarıma;

Çalışma hayatıma olan yardımları ile zorlukları kolay kılan kliniğimiz hemşire, sekreter ve personellerine;

Hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen, her türlü fedakarlık ve özveriyi gösteren, bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama;

Her zaman desteği ve sevgisi ile yanımda olan sevgili eşim Dr. Taha Uçar'a;

Minnet, saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

*Dr. İpek Çiğdem UÇAR*  
*drcigdemcoskun@gmail.com*

## Özet

### **İRRİTABL BARSAK SENDROMU TANILI HASTALARLA SAĞLIKLI KİŞİLERİN KORNEALARININ YAPISAL VE FONKSİYONEL FARKLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**AMAÇ.** İrritabl barsak sendromu (İBS) hastalarında kornea hassasiyeti ve oküler yüzey bulgularını değerlendirmek

**YÖNTEM.** İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji bölümünde İBS tanısı almış 29 hastanın 58 gözü ve kontrol gurubu olarak da yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş, göz hastalıkları polikliniğimize başvuran 37 kişinin 74 gözü çalışmaya dahil edildi. İki gruba detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Ardından sırasıyla Cochet-Bonnet esteziyometri testi, gözyaşı filmi kırılma zamanı (GFKZ) ölçümü ve topikal anestezi ile Schirmer-I testini içeren oküler yüzey testleri yapıldı. Oküler yüzey hastalık indeksi (=Ocular Surface Disease Index (OSDI)) anketi cevaplandırılarak sonuçlar kaydedildi. Tüm parametreler gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve  $p<0,05$  değerler anlamlı kabul edildi.

**BULGULAR.** İBS grubundaki hastaların 20'si (%69) kadın, 9'u (%31) erkek; kontrol grubunun 25'i(%65.8) kadın, 13'ü (%34.2) erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0,78$ ) İBS hastalarının yaş ortalamaları 45,28 ( $\pm 10,15$ ), kontrol grubunun yaş ortalaması 44,95 ( $\pm 9,76$ ) olarak bulundu. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0,53$ ) GFKZ her bir göz için ayrı ayrı değerlendirildiğinde de İBS grubunda sağ göz 9,51 ( $\pm 4,43$ ) sn, sol göz 10,72 ( $\pm 5,55$ ) sn, kontrol grubunda sağ göz 17,61 ( $\pm 12,05$ ) sn sol göz 16,59 ( $\pm 11,46$ ) sn olarak bulundu. Bu değerler arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. (sağ göz için  $p=0,001$ , sol göz için  $p=0,014$ ) GFKZ ortalamaları İBS grubunda 10,12 ( $\pm 4,63$ ) saniye (sn) iken kontrol grubunda 16,86 ( $\pm 10,75$ ) sn olarak bulundu. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ( $p=0,002$ ) Schirmer testi sonuçlarında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0,70$ ) Kornea hassasiyeti ölçümlerinin

ortalamaları 5 kadran için ayrı ayrı olarak hesaplandığında, kornea santrali hariç, diğer 4 kadranda İBS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İBS grubunda kornea hassasiyeti santralde 54,39(±6,83) mm, superiorda 51,46 (±9,94) mm, inferiorda 53,70 (±8,92) mm, nazalde 54,39 (±6,11) mm, temporalde 55,86 (±4,87) mm olarak bulundu. Kontrol grubunda ise bu değerler santralde 55,70 (±5,99) mm, superiorda 48,04 (±10,01) mm, inferiorda 50,26 (±11,38) mm, nazalde 53,35 (±9,91) mm, temporalde 54,60(±7,32) mm olarak bulundu.

**SONUÇ.** Kuru göz hastalığı (KGH) da dahil olmak üzere kronik ağrı sendromlarında (KAS) ortak genetik mekanistik faktörlerin varlığı önceki çalışmalarda kanıtlanmıştır. KAS grubundan olan İBS'de daha düşük GFKZ saptanmış olması bu hastalıkların ortak mekanistik faktörlere sahip olabileceği açısından önceki çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir. OSDI skorlarının daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen korneal duyarlılıkta bir artış saptanmamış olmasının nedeni ise şikayetlerin altta yatan nöropatik bir hastalık olabileceğine işaret etmektedir. KAS'li hastalardaki artmış kuru göz semptomlarının nedeninin sadece gözyaşı üretim bozukluğu olarak düşünmek yerine nöropatik oküler ağrının bir sonucu olabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır. Göz hastalıkları polikliniğine başvuran, çok sayıda farklı içerikte suni gözyaşı, nonsteroid ve hafif steroid etken maddeli damlaların kullanımına rağmen şikayetlerinde azalma olmayan hastaların muayenelerinde, nöropatik oküler ağrının değerlendirmesini de önermekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** İrritabl barsak sendromu, Kronik ağrı sendromları, Kornea hassasiyeti, Santral sensitizasyon sendromları



## Abstract

### **EVALUATION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DIFFERENCES OF CORNEA BETWEEN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND HEALTHY CONTROLS**

**PURPOSE.** To evaluate corneal sensitivity and ocular surface findings in patients with irritable bowel syndrome (IBS).

**MATERIAL AND METHODS.** In this study, we included 29 patients with IBS and 37 age and gender matched healthy controls. We performed detailed ophthalmological examination and ocular surface tests including Cochet-Bonnet esthesiometer, tear film break-up time (TBUT) and Schirmer I test with topical anesthetic. Subjective complaints of the patients were evaluated with ocular surface disease index (OSDI) scores.

**RESULTS.** In IBS group there were 20 (%69) females and 9 (%31) males and the mean age of the patients was 45,28 ( $\pm 10,15$ ) years. In control group there were 25 (%65,8) females and 12 (%34,2) males and the mean age of the subjects was 44,95 ( $\pm 9,76$ ) years. There was no significant difference between IBS group and control group in age and gender. ( $p=0,53$   $p=0,78$ ) When TBUT was evaluated for each eye, in IBS group the mean TBUT-right eye was 9,51 ( $\pm 4,43$ ) seconds, TBUT-left eye was 10,72 ( $\pm 5,55$ ) seconds. In control group the mean TBUT-right eye was 17,61 ( $\pm 12,05$ ) seconds, TBUT-left eye was 16,59 ( $\pm 11,46$ ) seconds. There was a significant difference between these measurements. (TBUT-right  $p=0,001$  TBUT-left  $p=0,014$ ) The mean TBUT was 10,12 ( $\pm 4,63$ ) seconds in IBS group and 16,86 ( $\pm 10,75$ ) seconds in control group. There was a significant difference between these measurements. ( $p=0,002$ ) There was no significant difference between Schirmer readings. ( $p=0,70$ ) Although the corneal sensation was found to be higher than the control group in the other 4 quadrants except the central zone, this difference was not statistically significant. In IBS group corneal sensation measurements was 54,39 ( $\pm 6,83$ ) mm in central zone, 51,46 ( $\pm 9,94$ ) mm in superior zone, 53,70 ( $\pm 8,92$ ) mm in inferior zone, 54,39 ( $\pm 6,11$ ) mm in nasal zone and 55,86 ( $\pm 4,87$ ) mm in temporal zone. In control

group the measurements was 55,70 ( $\pm 5,99$ ) mm in central zone, 48,04 ( $\pm 10,01$ ) mm in superior zone, 50,26 ( $\pm 11,38$ ) mm in inferior zone, 53,35 ( $\pm 9,91$ ) mm in nasal zone and 54,60 ( $\pm 7,32$ ) mm in temporal zone.

**CONCLUSION.** Chronic pain syndromes (CPS) are the common name of wide variety of disease spectrum which have common mechanical factors included dry eye disease (DED). The lower TBUT is found related with IBS, which is part of CPS. This finding is compatible with the previous studies in order to reveal common mechanistic factors. The higher OSDI scores with normal corneal sensitivity measurements can point out the underlying neuropathic disease. The reason of increased dry eye symptoms in CPS patients cannot be just explained with reduced tear production but also neuropathic ocular pain can cause these symptoms. In outpatient clinic, we recommend that neuropathic ocular pain should be evaluated in patients with dry eye who do not improve their symptoms despite the use of multiple artificial tear.

**KEYWORDS.** Central sensitization syndromes, Chronic pain syndromes, Corneal sensation, Irritable bowel syndrome

---

# İçindekiler

---

<b>Şekil Listesi</b>	<b>x</b>
<b>Tablo Listesi</b>	<b>xi</b>
<b>Kısaltmalar</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1 İRRİTABL BARSAK SENDROMU .....	3
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji .....	3
2.1.2 Patofizyoloji .....	3
2.1.3 Tanı .....	4
2.2 KORNEA ANATOMİSİ.....	6
2.3 KORNEA HİSTOLOJİSİ .....	7
2.3.1 Epitel Tabakası .....	8
2.3.2 Bowman Tabakası.....	8
2.3.3 Stroma .....	9
2.3.4 Descemet Tabakası .....	9
2.3.5 Endotel tabakası .....	9
2.4 KORNEANIN FİZYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ .....	10
2.4.1 Epitel Tabaka Özellikleri .....	10
2.4.2 Stroma Tabakası Özellikleri.....	10
2.4.3 Endotel Tabaka Özellikleri .....	10
2.5 KORNEANIN İNNERVASYONU .....	10
2.6 AĞRI FİZYOLOJİSİ .....	12
2.7 AĞRI ALGI MEKANİZMALARINDAKİ ÖZELLİKLER.....	12
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>14</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>18</b>
4.1 DEMOGRAFİK BULGULAR .....	18
4.2 OKÜLER BULGULAR.....	19
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>22</b>
<b>Kaynaklar</b>	<b>27</b>
<b>EK A. Etik Kurul Onay Formu</b>	<b>34</b>

---

## Şekil Listesi

---

2.1: İBS ile birliktelik gösteren hastalıklar. ....	6
2.2: Kornea tabakaları. ....	7
2.3: Korneal sinir ağı. ....	11
3.1: Cochet-Bonnet esteziyometresi. ....	15
3.2: OSDI anketi. ....	17
4.1: Grupların cinsiyet dağılımları. ....	18
4.2: Grupların ortalama GKFZ ve OSDI değerleri. ....	20
4.3: Grupların ortalama kornea hassasiyeti değerleri. ....	21

---

## Tablo Listesi

---

4.1: Grupların demografik özellikleri.....	18
4.2: GFKZ ve OSDI ortalama değerleri .....	19
4.3: Kornea hassasiyeti ortalama değerleri.....	21



D .....	Diyoptri
DLPFK .....	Dorsolateral prefrontal korteks
EDGK .....	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
FM .....	Fibromyalji
GAG .....	Glikozaminoglikan
GFKZ .....	Gözyaşı filmi kırılma zamanı
GİB .....	Göz içi basıncı
İBS .....	İrritabl barsak sendromu
İBS-D.....	Diyare ile seyreden İBS
İBS-K.....	Kabızlık ile seyreden İBS
İBS-M .....	Mikst tip İBS
İBS-U.....	Sınıflandırılmayan tip İBS
KAS .....	Kronik ağrı sendromları
KGH.....	Kuru göz hastalığı
KPAS .....	Kronik pelvik ağrı sendromu
Mm .....	Milimetre
MMP .....	Matriks metaloproteinaz
MR.....	Manyetik rezonans
NaCl .....	Sodyumklorür
NOA.....	Nöropatik oküler ağrı
OSDI.....	Ocular surface disease index
SBSP .....	Subbasal sinir pleksusu
SKK .....	Santral kornea kalınlığı
SSS.....	Santral sensitizasyon sendromları
TBNK.....	Trigeminal Beyinsapı Nükleer Kompleksi
µm.....	Mikrometre
5-HT .....	5-hidroksi triptamin

### GİRİŞ ve AMAÇ

KAS genel popülasyonda oldukça sık görülen bir hastalık grubudur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda toplumdaki genel prevalansı %6.3-19.1 arasında değişmektedir [1, 2]. KAS hastaların yaşam kalitesinde bozulmaya yol açmakta ve ciddi iş gücü kaybına neden olmaktadır [3]. KAS yapılan birçok araştırmaya rağmen net açıklanamayan patofizyolojisi ve dirençli yapısı nedeniyle hastalar ve sağlık hizmeti sağlayıcıları için önemli bir konudur [4].

İBS, fibromiyalji (FM), kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS) ve migreni de içeren, santral sensitizasyon sendromları (SSS) olarak da isimlendirilen KAS, vücuttaki ağrı algısını benzer patofizyolojik yollar aracılığıyla etkilemekte ve ağrılı veya ağrısız her iki uyarana karşı duyarlılıkta artışa neden olmaktadır [4-9].

KAS grubundaki hastaların göz hastalıkları polikliniğine başvuru şikayetleri yanma, batma, yabancı cisim hissi gibi göz kuruluğunu düşündüren şikayetlerdir [9, 10]. Bu hastaların çoğu daha önce birçok göz hekimine başvurmuş ve farklı içerikli suni gözyaşı damlaları, nonsteroid antiinflamatuvar damlalar, ve hafif steroidli damlalar kullanmalarına rağmen şikayetlerinde yeterli iyileşme olmadığından yakınmaktadırlar [10-12]. Hastaların bir kısmı göz kuruluğu tanısı alırken bir kısmı da göz kuruluğu bulunmamasına rağmen tedaviye dirençli göz kuruluğu şikayetlerinden yakınmaktadırlar. SSS grubundaki hastaların ağrı algılama yollarındaki iletim bozukluğu nedeniyle oküler yüzey şikayetleri ve bununla ilişkili bulguları olduğu bilinmektedir. Ek olarak bu spektrumdaki hastalıkların çoğunda hastalardaki kornea duyarlılığının etkilendiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir [10, 11, 13, 14].

## *Giriş*

---

Çalışmamızın amacı İBS tanılı hastaların kornea duyarlılıklarında değişiklik olup olmadığını saptamak ve bu hastaların oküler şikayetleri ile ilişkisini araştırmaktır.





### GENEL BİLGİLER

#### 2.1 İRRİTABL BARSAK SENDROMU

##### 2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

İBS, başlıca semptomu karın ağrısı olan ve bu duruma dışkılama alışkanlıklarında değişikliklerin eşlik ettiği altta yatan organik bir sebebi olmadığı kabul edilen fonksiyonel bir barsak hastalığıdır [15]. Dünya genelindeki prevalansı %10-20 arasında değişmektedir [16-18]. Kadınlarda daha sık görülmektedir, semptomların başlama zamanı genellikle üçüncü ve dördüncü dekadlardır [17].

Dışkılama alışkanlıklarındaki değişime bağlı olarak dört alt grubu bulunmaktadır:

İBS-K: kabızlık ile seyreden İBS

İBS-D: diyare ile seyreden İBS

İBS-M: mikst tip İBS

İBS-U: sınıflandırılmayan tip İBS

##### 2.1.2 Patofizyoloji

Hastalığın patofizyolojisi net olarak tanımlanamamışsa da farklı teoriler üzerinde durulmaktadır.

Visseral hipersensitivite: Visseral hipersensitiviteye sahip olan hastaların enterik hareketler esnasında barsaktan kaynaklanan fizyolojik uyarılara karşı anormal şekilde hassas oldukları düşünülmektedir. İBS'li hastalara yapılan rektal balon distansiyon testi sonuçlarında ağrıya neden olan basıncın kontrol grubuna göre daha düşük bulunması bu teoriyi desteklemektedir [19-21].

Santral sinir sistemindeki değişiklikler: Gıda alımı, sindirimi, barsak algı ve hareketlerinin kontrolünün sağlıklı bir şekilde düzenlenmesinde rol alan beyin-barsak aksındaki bozukluklar İBS patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır. İBS hastaları ile yapılan bir çalışmada hastaların kranial manyetik rezonans (MR) incelemelerinde beyindeki ağrı algılaması ve modülasyonu ile ilgili bölgelerin (dorsolateral prefrontal korteks, anterior midsingulat korteks, hipotalamus gri cevher) kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur [22]. Yapılan bazı çalışmalarda İBS lilerde kontrol grubuna göre rektal distansiyon ile ilişkili beyin bölgelerinde artmış aktivasyon olduğu saptanmıştır.

Serotonin metabolizması: Enterik motilitede rol alan mediyatörlerden serotoninin (5 hidroksi triptamin (5-HT)) 5-HT<sub>3</sub> reseptör alt tipinin aktivasyonu motilite, sekresyon ve duyarlılıkta artış ile ilişkili iken, 5-HT<sub>4</sub> reseptör alt tipinin aktivasyonu ise motilite ve sekresyonda artış, visseral duyarlılıkta azalma ile ilişkilidir [23]. Salınan 5-HT miktarı abdominal ağrı şiddeti ile orantılıdır [24]. İBS-D grubunda 5-HT serum konsantrasyonu artmış, İBS-K grubunda ise azalmış olarak bulunmuştur [25, 26].

Mukozal inflamasyon: İmmunohistolojik araştırmalarda İBS'lilerde T-lenfositler, nötrofiller ve mast hücreleri gibi immün sistem hücrelerinde sayıca artış olduğu bulunmuştur [27, 28].

Psikolojik faktörler: Stres faktörü oluşturularak farelerle yapılan bir çalışmada kortikotropin salgılatıcı faktörün epitelyal bariyerin bozulmasının sonucu olarak kolonik permeabilitenin artmasında ve visseral hipersensitivitenin oluşmasında anahtar rol aldığı saptanmıştır [29].

Diğer patofizyolojik etmenler arasında genetik, postinfeksiyöz İBS ve intestinal mikrobiyotadaki değişiklikler yer almaktadır [15, 30].

### **2.1.3 Tanı**

Yapılan araştırmalara rağmen İBS tanısının konmasında henüz herhangi bir yapısal veya biyokimyasal bir belirteç bulunmamaktadır. Hastalığın tanısı semptom odaklı olarak benzer şikayetlere neden olabilecek diğer hastalıkların ekartasyonu ile konur. Günümüzde Roma-4 kriterleri kullanılmaktadır [31].

Roma-4 kriterleri:

Aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlasına eşlik eden, son 3 aydır haftada en az 1 kez olan tekrarlayan karın ağrısı;

- defekasyona bağlı olması
- dışkılama sıklığında değişikliğin olması
- dışkı şekil ve görünümünde değişiklik olması

Roma-4 kriterlerine göre İBS alt tipleri:

- 1) Kabızlıkla seyreden İBS (İBS-K):** Dışkılamaların % 25 veya daha fazlasında dışkı sert veya topak şeklinde ve dışkılamaların % 25 inden azında dışkı sulu veya gevşek.
- 2) İshal ile seyreden İBS (İBS-D):** Dışkılamaların % 25 veya daha fazlasında dışkı gevşek, yumuşak, lapa gibi, cıvık veya sulu ve dışkılamaların % 25 inden azında dışkı sert veya topak şeklinde.
- 3) Miks tip İBS (İBS-M):** Dışkılamaların % 25 inde veya daha fazlasında dışkı sert veya topak şeklinde ve dışkılamaların % 25 inde veya daha fazlasında dışkı lapa gibi veya sulu.
- 4) Sınıflandırılmayan İBS:** Diğer İBS alt tiplerini karşılamayan dışkı şekli veya katılığı .

İBS ile bazı ekstraintestinal hastalıkların birlikte görülme sıklığı bu hastalıkların toplum prevalanslarından daha fazladır [32]. (Şekil 2.1) Örneğin KAS grubundan FM'nin genel toplumdaki prevalansı %2 iken, İBS hastalarında FM birlikteliği %32.5 ve FM'li hastalarda İBS görülme sıklığı ise %48 olarak bildirilmiştir [33].



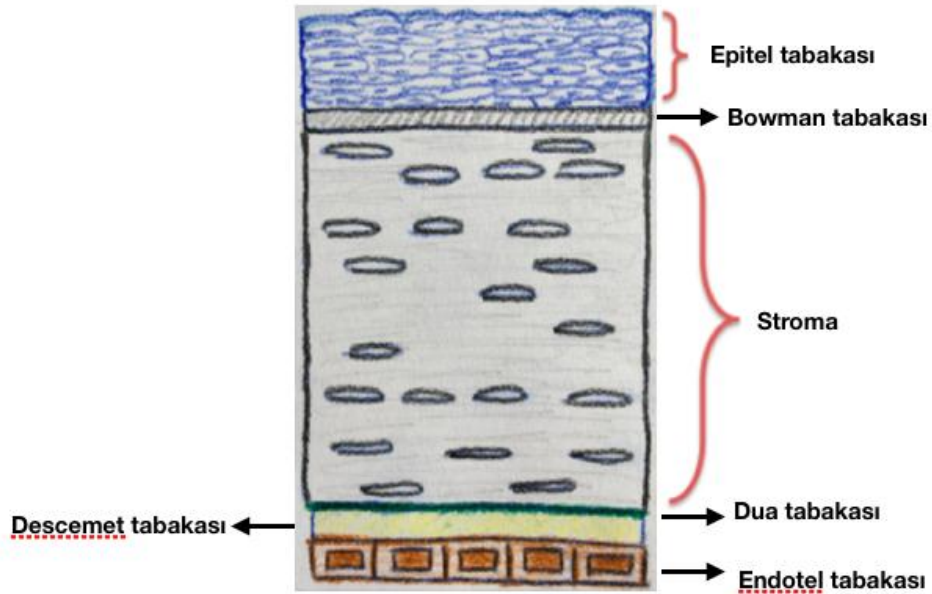
Gözyaşı filmi 3 tabakadan oluşur:

1. Lipit tabaka: En dıştaki tabakadır. 0.5  $\mu\text{m}$  kalınlığındadır. Göz kapağında yerleşmiş olan Meibomian, Zeis ve Moll bezlerinden salgılanır. Gözyaşının buharlaşmasını engeller.
2. Aköz tabaka: 6  $\mu\text{m}$  kalınlığındadır. Lakrimal bez ile konjonktivada yerleşmiş olan Krause ve Wolfring bezlerinden salgılanır. Sodyumklorür (NaCl), glukoz, immunglobulinler ve albumin gibi proteinleri içerir.
3. Müsin tabaka: en içteki tabakadır. 0.2-0.5  $\mu\text{m}$  kalınlığındadır. Konjonktivadaki goblet hücrelerinden salgılanır. Hidrofilikliği arttırarak gözyaşının kornea yüzeyinde dağılımını sağlar.

Atmosferdeki oksijen gözyaşında çözülerek avasküler korneanın oksijenizasyonunu sağlar.

### 2.3 KORNEA HİSTOLOJİSİ

Kornea; dıştan içe doğru sırasıyla epitel, bowman, stroma, descemet membranı ve endotel tabakalarından oluşmaktadır. Bu tabakalara ek olarak 2017 yılında pre-desmetik stroma içerisinde yer alan “dua tabakası” tanımlanmıştır [36]. (Şekil 2.2)



Şekil 2.2: Kornea tabakaları.

### 2.3.1 Epitel Tabakası

Santralde 5-7 sıra, periferde 7-10 sıra çok katlı non-keratinize hücrelerden oluşur. Ortalama 50 µm kalınlığındadır. Yüzeysel hücreler, poligonal kanatsız hücreler ve kolumnar bazal hücreler olmak üzere 3 tip hücre içerir.

Yüzeysel hücreler; 2 sıra yassı hücrelerden oluşmaktadır. Dış yüzeye bakan mikrovillusları hidrofobik yapıdadır. Konjonktival goblet hücreleri tarafından üretilen gözyaşı filminin müsin tabakası bu mikrovillusları çevreleyerek hidrofilik yüzey oluşmasına katkıda bulunur. Bu mikrovilluslar glikoprotein yapıda olup gözyaşı film tabakasının dağılımı, stabilizasyonu ve düzgün bir kornea ön yüzey oluşumunu sağlayarak kaliteli bir optik ortam oluşmasına katkıda bulunurlar [34]. Yüzeysel hücreler aralarında desmozomal sıkı bağlantılar yaparak, dış etkenlere ve gözyaşına karşı sıkı bir bariyer oluştururlar [37].

Kolumnar hücreler; tek sıra halindedirler. Altındaki bazal membrana hemidesmozomlarla bağlıdır. Hücreler arası sıkı bağlantılar sadece küçük moleküllerin geçişine izin verir.

Poligonal kanatsız hücreler; kolumnar hücrelerin mitotik aktivite ile çoğalarak öne doğru gelmesi sonucunda oluşur.

Throft ve ark. santral korneanın sürdürülebilirliğini tanımlamak için X-Y-Z hipotezini sunmuşlardır. Bu hipoteze göre epitel hücreleri, korneada periferden santrale doğru ilerler. Bazal ve kanatsız hücreler ise arkadan yüzeye doğru ilerler ve gözyaşı film tabakasına dökülürler [38]. Kornea epitel hücreleri, çözünme, apoptoz ve deskuamasyon ile sonlanan 7-10 günlük bir ömre sahiptir.

### 2.3.2 Bowman Tabakası

8-14 µm kalınlığında Tip I kollajen fibrillerden oluşmuş bir tabakadır. Rejenerasyon yeteneği yoktur, skar dokusu ile iyileşir. Yaşam boyu yapısı ve kalınlığı değişmez. Anterior stroma yerleşimli bir tabakadır, gerçek bir membran olarak tanımlanmaz. Perifere uzanan myelinsiz sinir lifleri için kanallar içerir. Epitel ile stroma arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir [36]. Mikroorganizma ve tümör hücrelerinin penetrasyonuna karşı bariyer görevi görür.

### **2.3.3 Stroma**

500 µm kalınlığında, korneanın %90'ını oluşturan en kalın tabakadır. Büyük oranda tip 1 kollajen, az miktarda ise tip 3 ve tip 4 kollajen içerir. Kollajen lifleri, fibriller denilen paralel demetler oluştururlar. Stroma 200-250 adet kollajen fibril içerir. Kollajen fibrilleri 300 µm çapında olup mukopolisakkaritler tarafından lameller şekilde paketlenir. Kollajen lifler ön 1/3'de oblik, arka 2/3'de paralel demetler şeklinde yerleşmiştir. Kollajen fibrillerin birbirine olan uzaklığı, ışık dalga boyundan daha kısa olduğu sürece stromal saydamlık devam eder. Kollajen liflerin arasını dolduran başlıca 3 tip glikozaminoglikan (GAG) bulunmaktadır. Stroma içerisinde keratosit adı verilen mezenşimal kökenli hücreler bu GAG'ların sentezinden sorumludurlar. Majör GAG olan keratan sülfat %50 oranında, minör glikozaminoglikanlar olan kondroitin sülfat ve kondroitin sülfat-A ise %25 oranında bulunurlar.

### **2.3.4 Descemet Tabakası**

10 µm kalınlığında, ağırlıklı olarak tip IV kollajenden oluşan endotel hücrelerinin bazal membranıdır. Rejenerasyon yeteneği vardır. Travma ile veya iatrojenik olarak stromadan ayrılabilir ve endotel hücreleri tarafından tekrar salgılanarak rejenere olur. İridokorneal açının 2 mm önünde Schwalbe çizgisini oluşturarak sonlanır.

### **2.3.5 Endotel Tabakası**

5 µm kalınlığında, hegzagonal paternli tek katlı hücre tabakasıdır. Endotel hücrelerinin arka yüzünde mikrovilluslar bulunur. Descemet membranına hemidesmozomlar ile bağlanır [39]. Rejenerasyon yeteneği olmayan endotel hücrelerinin doğumdaki yoğunluğu 3500- 4000 hücre/mm<sup>2</sup> olup, yaşlanma ile birlikte azalır. Endotel hücrelerinde küçük hasarlar olduğunda hücreler sadece hacimleri artırarak (hipertrofi) kayıp hücreyi kompanse ederler. Cerrahi, travma ve toksisite gibi daha büyük hasarlarda komşu hücreler bu duruma hipertrofi ve hücre göçü ile yanıt verirler. Bu hücre göçünden f-aktin isimli mikrofilaman sorumludur. Hasar sonrasında hücre hipertrofisi ve göçü sonucunda mm<sup>2</sup>'deki hücre yoğunluğu azalır. Hipertrofiye uğrayan

ve göç eden hücreler birbirine temas ettiğinde kontakt inhibisyon aracılığıyla hücre hipertrofisi ve göçü sonlanır [39-41].

## **2.4 KORNEANIN FİZYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ**

### **2.4.1 Epitel Tabakası Özellikleri**

Epitel hücreleri hem mekanik bariyer, hem de sıvı ve iyon dengesinin sağlanmasıyla, korneanın korunmasında önemli görevlere sahiptir. Sıkı bağlantılar sadece apikal epitel hücrelerinin lateral duvarında bulunur ve en yüzeysel seviyede hücreler arasında geçirgenlik bariyeri sağlar [35]. Oksijenizasyonu göz kapakları açık iken gözyaşından difüzyon yoluyla olurken, göz kapakları kapalı iken limbustaki kapiller damarlar ile sağlanır [42]. Epitel hücreleri glikoz ihtiyacının %90'ı aköz hümörden, %10'u ise limbal kapillerlerden ve gözyaşından sağlanır.

### **2.4.2 Stroma Tabakası Özellikleri**

Stromanın su içeriği %78'dir. Stroma intersellüler matriksteki proteoglikanlar nedeniyle epitel tabakasına göre 2000 kat, endotel tabakasına göre 10 kat su çekebilme potansiyeline sahiptir. Keratositler stromanın ana hücreleridir. Kolajen molekülleri ve glikozaminoglikanların sentezinde ve aynı zamanda stromal homeostazının korunmasında önemli olan matriks metaloproteinazların (MMP'ler) üretiminde rol alırlar.

### **2.4.3 Endotel Tabakası Özellikleri**

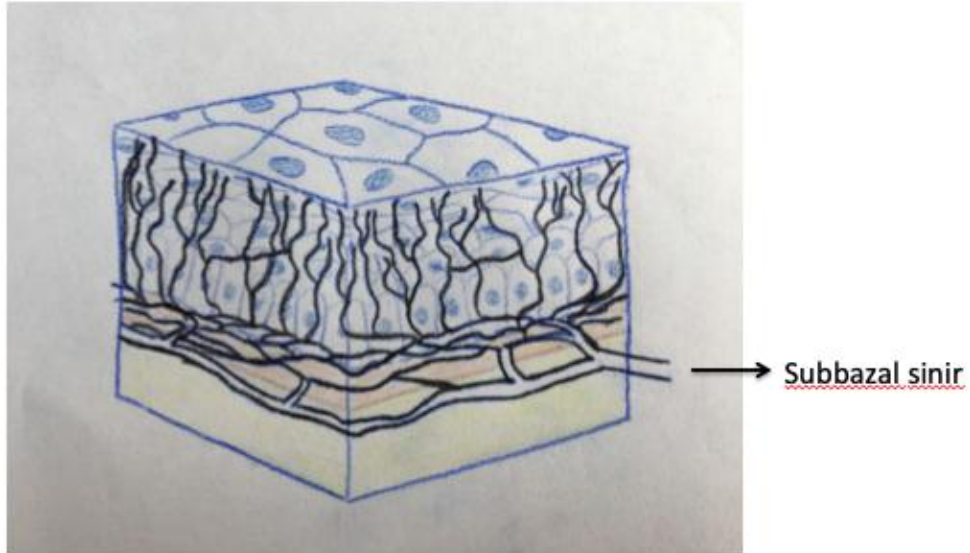
Temel iki faktör kornea stromasının sıvı regülasyonunu sağlar. Bunlar; endotel tabakasının mekanik bariyer özelliği ve aktif pompa fonksiyonlarıdır. Endotel hücrelerinin bazolateral membranında bulunan Na- K ATPaz pompası korneanın sıvı regülasyonunda rol oynayan en önemli sistemdir. Bir diğer iyon transport sistemi de intrasellüler karbonik anhidraz yoludur.

## **2.5 KORNEANIN İNNERVASYONU**

Kornea, vücuttaki en duyarlı ve en yoğun şekilde innerve edilen dokulardan biridir [43]. Korneanın duyuşal innervasyonunu sağlayan sinirler,



trigeminal sinirin oftalmik dalının bir parçası olan nazosilyer sinir ve onun uzun silyer dalları içerisinde seyrederek ve son olarak korneayı penetre eden uç dallara ayrılırlar [44]. Bu dallar, epitel bazal membran ile Bowman tabakası arasında kornea yüzeyine paralel olarak dağılır ve kornea epitelini örten subbasal sinir pleksusunu (SBSP) oluştururlar [45, 46]. (Şekil 2.3) milimetrekaire başına yaklaşık 16.000 nosiseptör bulunduran merkezi kornea ciltten 300 ila 600 kat daha hassastır [45, 47, 48]. Nosiseptörler, fiziksel veya kimyasal bir uyarıyı algılayan ve oluşan doku hasarına tepki veren reseptörlerdir. Korneal nosiseptörlerin yaklaşık %20'si, ince miyelinli A $\delta$  tipi lifler aracılığıyla kornea yüzeyi ile mekanik teması yanıt olarak akut keskin ağrıyı ileten mekanik reseptörlerdir [49]. Yaklaşık yüzde 70'i, miyelinsiz C tipi lifler ile yavaş ileti hızına sahip, asetilkolin, prostaglandinler ve bradikinin gibi kimyasal uyarılara ve aynı zamanda ısı ve mekanik iritanlara cevap olarak keskin ve sürekli ağrı ileten polimodal nosiseptörlerdir [50]. Kalan yüzde 10 ise gözyaşı buharlaşmasına ve korneanın soğuk çözeltilere veya havaya maruz kalmasına yanıt olarak uyarılan A $\delta$  ve C tipi soğuk reseptörleridir [51, 52]. Önemli duyuşal işlevlerine ek olarak, korneal sinirler göz yüzeyinin yapısal ve işlevsel bütünlüğünü korumak için bir araya getirilen refleks gözyaşı üretimini, göz kırpmaya ve büyüme faktörlerinin salınımını uyarır.



**Şekil 2.3:** Korneal sinir ağı.

## 2.6 AĞRI FİZYOLOJİSİ

Ağrı 3 grupta toplanabilir: Nosiseptif ağrı, nöropati ağrı ve psikosomatik ağrı.

**Nosiseptif ağrı:** Serbest sinir uçlarındaki ağrı reseptörlerinin uyarılmasıyla ortaya çıkar. Somatik ve visseral olarak iki gruba ayrılırlar. Nosiseptörler medulla spinalis arka boynuzunda sinaps yaparlar ve ağrı duyusunu spinotalamik yol ile talamusa ardından da somatosensöryel kortekse taşırlar. Baş bölgesinin ağrı duyusu ise trigeminal sinir aracılığı ile trigeminal beyinsapı çekirdeğinde sinaps yaptıktan sonra talamus ve ardından da somatosensöryel kortekse iletilir [53].

**Nöropatik ağrı:** Sinir sistemindeki primer lezyondan veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrıdır. Vücudun herhangi bir yerindeki nöropatik ağrı periferik sinir sisteminden, santral sinir sisteminden ve otonom sinir sisteminden kaynaklanabilir.

**Psikosomatik ağrı:** Psişik ve psikososyal sorunların arttığı durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır.

## 2.7 AĞRI ALGI MEKANİZMALARINDAKİ ÖZELLİKLER

**Modülasyon:** Beyne giren nosiseptif uyarılar, periakuaduktal gri cevher, rostroventral medulla, spino-bulbo-spinal diffüz zararlı inhibitor kontrol mekanizmaları ve frontal lobu içeren beyinsapı ve kortikal yollarca endojenöz modülasyona tabi tutulur [54, 55].

**Periferik sensitizasyon:** Lokal inflamasyon; sitokinler, prostaglandinler, bradikinin, substance P ve büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olur [56-58]. Bu maddelerin salınımı nosiseptörlerdeki iyon kanallarını aktive eder ve nosiseptörlerin uyarı eşiklerini düşürerek hipereksitabiliteye neden olur [59, 60].

**Trigeminal Beyinsapı Nükleer Kompleksi (TBNK):** Periferik duyuşal uyarılar TBNK'de toplanır. Duyuşal uyarılar bu merkezde farklı işlemlere tabii tutulur. Nöral iletiler güçlendirilip üst merkezlere iletebilir, inhibe edilebilir veya module edilip farklı bir uyarı olarak iletebilir [61].

**Santral sensitizasyon:** İki şekilde oluşabilir. Birincisi santral sinir sisteminde ağrı modülasyonu ile ilgili merkezlerde (periakvaduktal gri cevher, rostroventral medulla, frontal lob ve spinobulbar yollar) uyarın şiddetini kontrol eden mekanizmalarda oluşan dengesizlik sonucu oluşur. Düşük amplitüdü uyarınlar inhibe edilmediği için kronik uyarın olarak algınır ve bu durum santral sinir sistemindeki duyuusal merkezlerde (TBNK) yapısal değişiklikler yaparak santral kaynaklı santral sensitizasyona neden olur. İkinci mekanizma ise tekrarlayıcı noisepatif afferent uyarınların medulla spinalis arka boynuz nöronlarında yaptığı eksitabilite değişiklikleri ile oluşur. Bu durum periferik kaynaklı santral sensitizasyon olarak tanımlanır. Ağrı bilgisinin hafızalanmasına ve kronikleşmesine yol açar [62]. Santral sensitizasyon periferik sensitizasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir [63].

Periferik ve santral sensitizasyon sonucunda allodini (ağrısız uyarınların ağırlı olarak algılanması) ve hiperaljezi (düşük şiddetteki uyarınların ağrı algısını tetiklemesi) meydana gelebilir. Bu grup hastalarda farklı dokulardan gelen zayıf duyuusal uyarınlar şiddetli hissedilebilir veya gelen bu uyarınlar farklı bir duyu olarak algılanabilir.

### GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji bölümünden Roma-4 kriterlerine göre tanı almış 29 İBS hastasının 58 gözü ve kontrol grubu olarak da göz hastalıkları polikliniğimize başvurmuş 37 kişinin 74 gözü çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş arası Roma-4 kriterlerine göre İBS tanısı almış hastalar
- Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

Hasta ve kontrol grubunda;

- Bilinen oküler veya perioküler cerrahi öyküsü
- Keratit, üveit ve glokom varlığı
- Kronik blefarit, allerjik veya enfeksiyöz konjonktivit gibi gözyaşı üretimini etkileyen hastalıkların varlığı
- Korneal subbazal sinir ağrını etkileyebilecek diyabet gibi sistemik, herpes enfeksiyonu gibi lokal hastalıkların varlığı
- Kontakt lens kullanım hikayesi
- Gözyaşı üretimini azalttığı bilinen antihistaminik ve antikolinergik sistemik ilaç kullanımı

Çalışma öncesi oluşturulan çalışma protokolü İstanbul Medeniyet Üniversitesi Etik Kurulu'na sunularak 10.04.2018 tarih ve 2018/0056 karar numaralı etik kurul onayı alındı. Tüm katılımcılardan çalışmaya dahil edilmeden önce Helsinki Deklarasyonu'na göre hazırlanmış aydınlatılmış onam alındı.

Tüm hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK), biyomikroksobik muayene, fundus muayenesi ve pnömotometri ile göz içi basıncı (GİB) ölçümünü içeren ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı. Oftalmolojik muayenenin ardından tüm hastalar sırası ile Cochet-Bonnet esteziyometri testi, gözyaşı filmi kırılma zamanı (GFKZ) ölçümü ve topikal anestezi ile Schirmer-I testini içeren oküler yüzey testleri yapıldı. Oküler yüzey hastalık indeksi (=Ocular Surface Disease Index (OSDI)) anketi cevaplandırılarak sonuçlar kaydedildi. Hastalar eşlik eden KAS spektrumunda bulunan diğer hastalıkların varlığı açısından sorgulandı. Hasta ve kontrol grubunun tüm muayeneleri ve ölçümleri aynı kişi tarafından gerçekleştirildi.

*Cochet-Bonnet esteziyometri testi:*

Cochet-Bonnet esteziyometresi 0.12 mm çapında uzunluğu 10-60 mm aralığında değişebilen naylon yapıda bir monofilamandan oluşmaktadır. (Şekil 3.1) Ölçümler hastalar muayene koltuğunda oturur pozisyonda iken karşı duvardaki fiksasyon hedefine bakarken her bir göz için ayrı ayrı yapıldı. Ölçümler kornea santral, superior, inferior, nazal ve temporal şeklinde 5 farklı bölüme ayrılarak yapıldı. Her bölüm ölçülürken naylon monofilamanın korneaya temas açısının dik olmasına dikkat edilerek filamanın uzunluğu 60 mm den başlatılıp hasta teması hissedene kadar 5'er mm azaltılarak temas tekrarlandı ve hastanın hissettiği değer not edildi.



**Şekil 3.1:** Cochet-Bonnet esteziyometresi.

*Gözyaşı filmi kırılma zamanı:*

Hasta biyomikroskopta yerleşik iken alt fornikse uygulanan florosein strip ile gözyaşının boyanması sağlandıktan sonra hastaya birkaç kez göz kırpması söylenerek gözyaşının homojen şekilde boyandığından emin olunduktan sonra hastanın gözlerini kırpmadan karşı doğrultuda bakması

istendi. Bu esnada kobalt filtresi ile gözyaşı tabakası izlenerek son göz kırpmaya ile gözyaşı bütünlüğünün bozulduğu (gözyaşı filminin kırıldığı) yani ilk siyah noktanın görüldüğü arasındaki süre ölçüldü.

*Schirmer-I testi:*

Hastalara topikal anestezi (proparacaine hydrochloride 0.5%, Alcaine; Alcon Laboratuvarları, ABD) damlatıldıktan sonra üzerinde 0-35 mm kalibreli kağıt strip bir ucu katlanarak alt kapak forniksünün lateral 1/3'lük bölümüne yerleştirildi. 5 dakika beklendikten sonra gözyaşının ıslattığı mm değeri not edildi.

*Oküler yüzey hastalık indeksi (=Ocular Surface Disease Index (OSDI)):*

OSDI (Allergan, ABD) 12 sorudan oluşan ve her bir sorunun hastanın şikayetlerini "hiçbir zaman" ve "her zaman" arasında 0-4 puanlık skorlarla değerlendirdiği, hastaların subjektif semptomlarının ciddiyetini ve görme ile ilgili fonksiyon üzerindeki etkilerini belirlemeye yönelik bir ankettir [64].

Geçtiğimiz hafta süresince aşağıdaki durumlardan herhangi biriyle karşılaştınız mı?

	Hiçbir zaman (0)	Bazen (1)	Ara sıra (2)	Çoğu zaman (3)	Her zaman (4)
Gözlerde ışığa karşı hassasiyet					
Gözlerde yabancı cisim hissi					
Gözlerde acıma veya duyarlılık					
Görmede bulanıklık					
Görmede zayıflama					

Geçtiğimiz hafta süresince aşağıdaki eylemleri gerçekleştirirken gözleriniz sizi kısıtladı mı?

	Hiçbir zaman (0)	Bazen (1)	Ara sıra (2)	Çoğu zaman (3)	Her zaman (4)
Okurken					
Gece araba kullanırken					
Bilgisayar ekranına bakarken					
Televizyon izlerken					

Geçtiğimiz hafta süresince aşağıdaki koşullarda gözlerinizde rahatsızlık hissettiniz mi?

	Hiçbir zaman (0)	Bazen (1)	Ara sıra (2)	Çoğu zaman (3)	Her zaman (4)
Rüzgarlı hava					
Çok düşük neme sahip (çok kuru) alanlar					
Klimalı ortamlar					

**Şekil 3.2:** OSDI anketi.

Toplam elde edilen skorun 25 ile çarpılıp cevaplanan soru sayısına bölünmesi ile OSDI değeri elde edildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 22 (SPSS, ABD) paket programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Parametrelerin tümü normal dağılıma uygun bulunduğu için veriler bağımsız t-testi ile analiz edildi. P değerinin 0,005'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

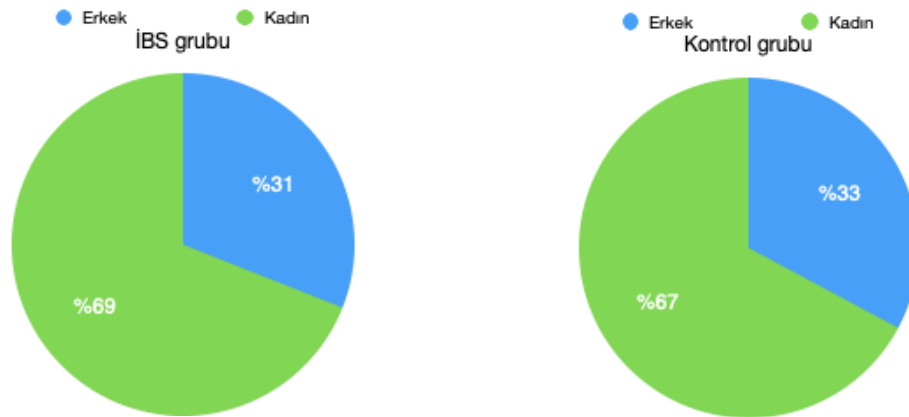
### 4.1 DEMOGRAFİK BULGULAR

İBS grubundaki hastaların 20'si (%69) kadın, 9'u (%31) erkek; kontrol grubunun 25'i(%65.8) kadın, 13'ü (%34.2) erkekti. Tüm hastaların %67,2'si kadın, %32,8'i erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (p=0,78)

İBS hastalarının yaş ortalamaları 45,28 ( $\pm$ 10,15), kontrol grubunun yaş ortalaması 44,95 ( $\pm$ 9,76) olarak bulundu. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı. (p=0,53) (Tablo 4.1)

**Tablo 4.1:** Grupların demografik özellikleri.

	İBS grubu		Kontrol grubu		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Kadın	20	69%	25	65,8%	45	67,2%	<b>0,78</b>
Erkek	9	31%	13	34,2%	22	32,8%	
Yaş (Ort.)	45,28 ( $\pm$ 10,15)		44,95 ( $\pm$ 9,76)		45,09 ( $\pm$ 9,86)		<b>0.89</b>



**Şekil 4.1:** Grupların cinsiyet dağılımları.



İBS ve kontrol grubu arasında EDGK açısından anlamlı fark saptanmadı (sağ göz için  $p=0,13$ , sol göz için  $p=0,07$ )

İBS grubunun %13,8'inde fibromiyaljinin, %17,2'sinde migrenin eşlik ettiği saptandı.

## 4.2 OKÜLER BULGULAR

GFKZ ortalamaları İBS grubunda 10,12 ( $\pm 4,63$ ) saniye (sn) iken kontrol grubunda 16,86 ( $\pm 10,75$ ) sn olarak bulundu. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ( $p=0,002$ )

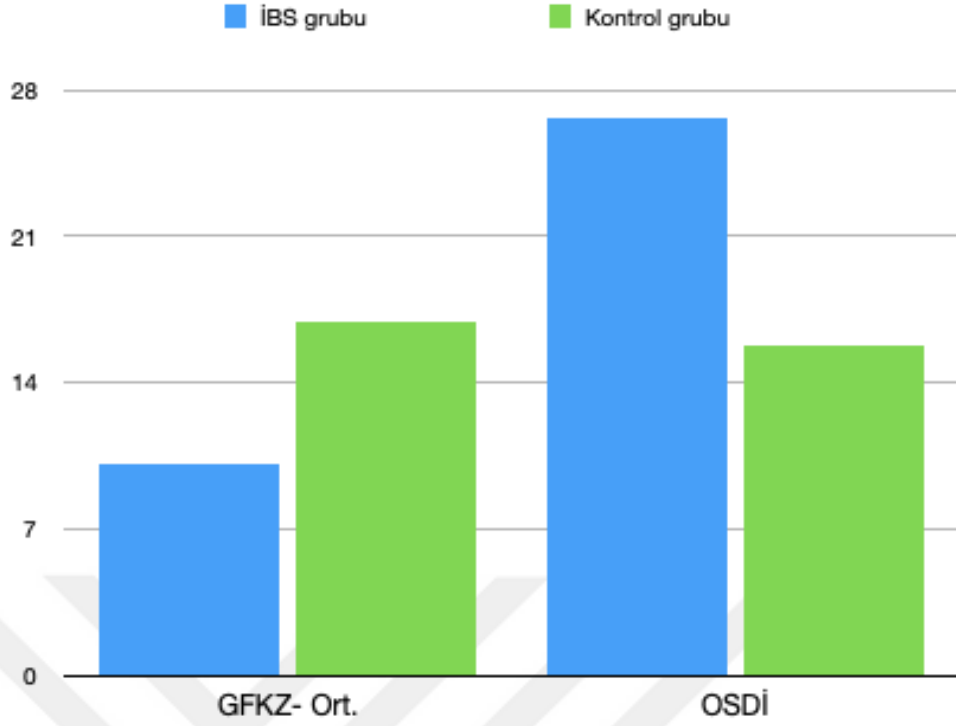
GFKZ her bir göz için ayrı ayrı değerlendirildiğinde de İBS grubunda sağ göz 9,51 ( $\pm 4,43$ ) sn, sol göz 10,72 ( $\pm 5,55$ ) sn, kontrol grubunda sağ göz 17,61 ( $\pm 12,05$ ) sn sol göz 16,59 ( $\pm 11,46$ ) sn olarak bulundu. Bu değerler arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. (sağ göz için  $p=0,001$ , sol göz için  $p=0,014$ )

**Tablo 4.2:** GFKZ ve OSDI ortalama değerleri

	İBS grubu	Kontrol grubu	p
GFKZ-R	9,51 ( $\pm 4,43$ )	17,61 ( $\pm 12,05$ )	<b>0,001</b>
GFKZ-L	10,72 ( $\pm 5,55$ )	16,59 ( $\pm 11,46$ )	<b>0,014</b>
GFKZ-Ort.	10,12 ( $\pm 4,63$ )	16,86 ( $\pm 10,75$ )	<b>0,002</b>
OSDI Ort.	26,64 ( $\pm 19,39$ )	15,76 ( $\pm 13,01$ )	<b>0,008</b>

Bağımsız örneklem t testi

OSDI skorlarının ortalamaları İBS grubunda 26,64 ( $\pm 19,39$ ) iken kontrol grubunda 15,76 ( $\pm 13,01$ ) olarak bulundu. Bu değerler karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p=0,008$ ) (Tablo 4.2)



**Şekil 4.2:** Grupların ortalama GFKZ ve OSDI değerleri.

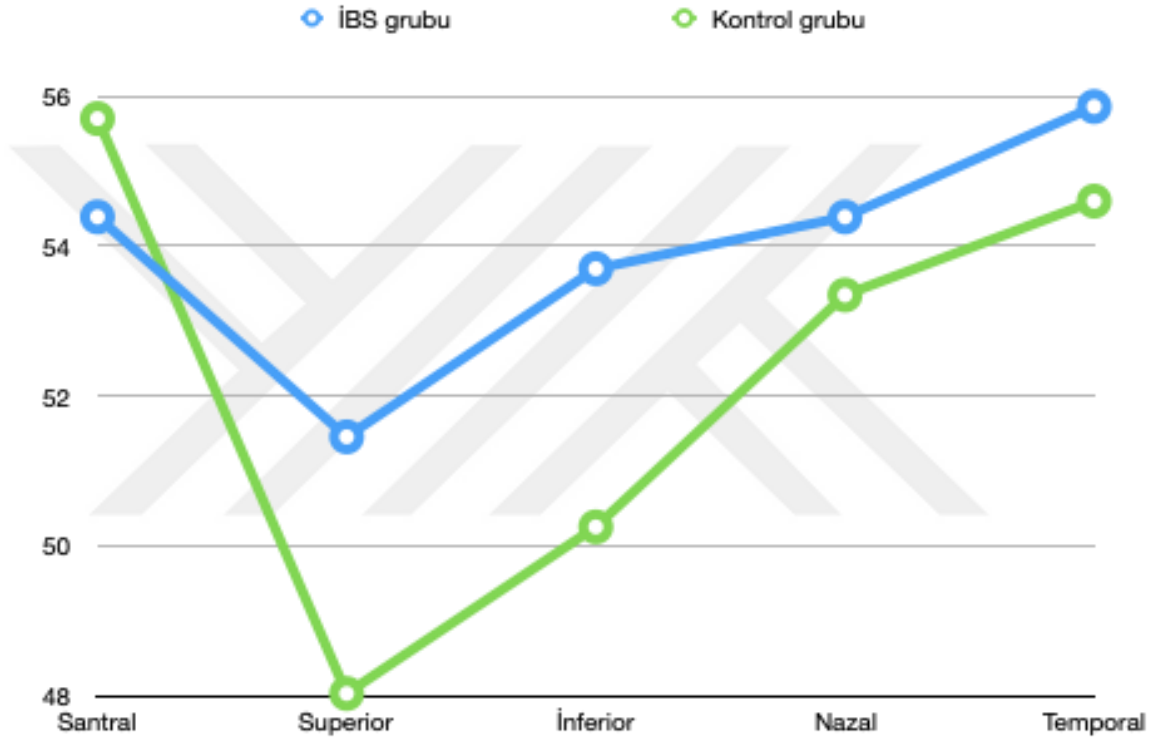
Schirmer testi sonuçlarında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0,70$ )

Kornea hassasiyeti ölçümlerinin ortalamaları 5 kadrana için ayrı ayrı olarak hesaplandığında, kornea santrali hariç, diğer 4 kadranda İBS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İBS grubunda kornea hassasiyeti santralde 54,39 ( $\pm 6,83$ ) mm, superiorda 51,46 ( $\pm 9,94$ ) mm, inferiorda 53,70 ( $\pm 8,92$ ) mm, nazalde 54,39 ( $\pm 6,11$ ) mm, temporalde 55,86 ( $\pm 4,87$ ) mm olarak bulundu. Kontrol grubunda ise bu değerler santralde 55,70 ( $\pm 5,99$ ) mm, superiorda 48,04 ( $\pm 10,01$ ) mm, inferiorda 50,26 ( $\pm 11,38$ ) mm, nazalde 53,35 ( $\pm 9,91$ ) mm, temporalde 54,60 ( $\pm 7,32$ ) mm olarak bulundu (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Kornea hassasiyeti ortalama değerleri.

	İBS grubu	Kontrol grubu	p
Santral	54,39 ( $\pm 6,83$ )	55,70 ( $\pm 5,99$ )	0,24
Superior	51,46 ( $\pm 9,94$ )	48,04 ( $\pm 10,01$ )	0,26
Inferior	53,70 ( $\pm 8,92$ )	50,26 ( $\pm 11,38$ )	0,25
Nazal	54,39 ( $\pm 6,11$ )	53,35 ( $\pm 9,91$ )	0,77
Temporal	55,86 ( $\pm 4,87$ )	54,60 ( $\pm 7,32$ )	0,59

Bağımsız örneklem t testi



**Şekil 4.3:** Grupların ortalama kornea hassasiyeti değerleri.

---

### TARTIŞMA ve SONUÇ

---

İBS, FM, KPAS gibi KAS grubundaki hastalar göz hastalıkları polikliniğine çoklu suni gözyaşı kullanımına rağmen geçmeyen yanma, batma ve yabancı cisim hissi şikayetleri ile başvurumaktadırlar. Bu hastaların çoğu genç, aktif çalışan ve bu şikayetlerinin iş hayatı performansını olumsuz yönde etkilediklerinden yakınan kişilerdir. Bu nedenle literatürde bu konunun patofizyolojisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır [4, 5, 7, 8].

İBS, SSS spektrumundaki sık görülen hastalıklardan birisidir. Patofizyolojisinde periferik ve santral sensitizasyonun sonucu olan visseral hipersensitivite ve anormal endojen ağrı modülasyonu üzerinde en çok durulan etmenler arasındadır. Bu hastalıkların ortak bir patofizyolojik yolağa sahip olduğu önceki çalışmalarda kanıtlanmıştır [4, 5, 7-9].

KAS hastalarında anormal endojen ağrı modülasyonunu incelemek adına yapılan manyetik rezonans incelemelerinde beynin ağrı modülasyonunda görevli bazı bölgelerinde gri cevherde azalma olduğu saptanmıştır. Kuchinad ve ark. [65] FM'de insular, singulat ve medialprefrontal korteks gri cevherinde; Schmidt-Wilcke ve ark. [66] kronik gerilim tipi baş ağrısında anterior singulat, insular ve orbitofrontal korteks gri cevherinde; Apkarian ve ark. [67] kronik sırt ağrısında ağrı modülasyonunda rolü olduğu bilinen dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) gri cevherinde, Blankstein ve ark. [22] ise İBS'de DLPFK ve insular korteks gri cevherinde azalma olduğu saptamışlardır. Bu bulgular bu hastalıkların ortak bir patofizyolojiye sahip olduğuna dair kanıt niteliğindedir.

Vehof ve ark.'nın son sonuçları, kuru göz hastalığı (KGH) da dahil olmak üzere KAS'de ortak genetik mekanistik faktörlerin varlığına dair kanıtlar sunmaktadır [4]. Yapılan çalışmalara göre bazı kişilerde KGH, aslında kronik bir nöropatik ağrı sendromunu temsil edebileceğini göstermektedir. Galor ve ark. [7] çalışmalarında KAS hastalarını genel semptomlarına göre yüksek skorlu KAS ve düşük skorlu KAS olarak 2'ye ayırmışlardır. Hastaları kuru göz semptomları, oküler ağrı ve non-oküler ağrı açısından değerlendirmişlerdir ve tüm parametreler yüksek skorlu KAS grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu da nöropatik oküler ağrının (NOA) merkezi bir ağrı bozukluğunu temsil edebileceğine dair kanıt oluşturmaktadır.

Yapılan bir çalışmada her iki hastalıkta da inflamasyonun altta yatan nedenlerden biri olduğunun bilinmesi düşüncesiyle, İBS'li hastalarda KGH incelemesi yapılmış ve kontrol grubuna göre daha düşük Schirmer ve GFKZ ölçülmüştür. Bunun yanında semptom bazlı anket sonuçlarında İBS hastaları kontrol grubuna göre daha semptomatik olarak saptanmıştır [68].

Devam eden inflamasyon sebebiyle salınan mediatörler korneal nosiseptör aktivasyon eşiklerini azaltarak korneal hiperaljezi ile sonuçlanabilen periferik sensitizasyona neden olur. Neumann ve ark. [69] çevresel koşullardaki bu değişimlere tepki olarak dokunma hissi taşıyan sinir liflerinde (A-beta lifleri) bir takım fenotipik değişiklikler olduğunu ve dolayısıyla bu liflerin ağırlı olmayan dokunma uyarılarını ağrı olarak taşıdıklarını göstermişlerdir.

Subbasal sinir pleksusu; epitel hücre bütünlüğünün, sağlıklı gözyaşı filmi fonksiyonunun ve oküler yüzey stabilitesinin korunmasında temeldir [70]. Erkan Turan ve ark.'ın [14] yaptığı çalışmada FM'li hastaların kornealarını in vivo konfokal mikroskopi ile incelediklerinde bazal epitelyal hücre yoğunluğunun ve subbasal sinir pleksusu yoğunluğunun kontrol grubuna göre azalmış olduğunu tespit etmişlerdir. FM'li hastalarda oküler yüzey parametrelerinin (Schirmer, GFKZ, lissamin yeşili ile boyanma, OSDI) kontrol grubuna göre daha kötü olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular bozulmuş subbasal sinir pleksusunun, epitel hücre yoğunluğunun azalmasından ve oküler yüzey parametrelerinin bozulmasından sorumlu olabileceğini göstermektedir. Shetty ve ark. [71] benzer olarak migrende azalmış subbasal sinir pleksusu yoğunluğu olduğunu bulmuşlardır. İlginç

olarak her iki çalışmada da subbazal sinir pleksusu yoğunluğunda azalma olmasına rağmen korneal duyarlılıkta artış saptanmıştır. Bu durumun, kalan sinir liflerindeki fenotipik değişikliklerin bir sonucu olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda İBS hastalarında daha düşük GFKZ ölçülmüş olması KAS grubundan olan İBS'de de subbazal sinir pleksusunda azalma sonucu gözyaşı filmi fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanmış olabileceğini düşündürmektedir. OSDI skorlarının daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen korneal duyarlılıkta bir artış saptanmamış olmasının nedeni ise şikayetlerin altta yatan nöropatik bir hastalık olabileceğine işaret etmektedir. Günaydın ve ark. [72] 285 FM hastasından oluşan çalışmalarında 40 hastada kuru göz semptomları olduğunu saptamışlardır. Bu 40 hasta KGH açısından ileri incelemeye alındığında KGH'ye dair oküler bulguların olmadığını tespit etmişlerdir. Semptomlar oküler yüzey parametrelerinin bozulmasından önce geliyor ve eksternal bulgularla eşleşmiyorsa altta yatan muhtemel nedenin nöropatik bir hastalık olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Korneal hiperaljezinin en sık görülen formu kuru göz semptomları ile ortaya çıkmaktadır [73]. KAS'li hastalarda görülen kuru göz semptomları, KAS'de görülen yaygın nöropatik ağrının karakteristiği ile paralellik göstermektedir. Damlatılan göz damlaları ile veya ışık ile gözde ağrı hissi olması (allodini) veya rüzgar gibi hafif uyarılar, sıcak veya soğuk hava ile ilişkili gözde yanma ve ağrı hissi olması (hiperaljezi) buna örnektir [7].

Yapılan bir çalışmada KGH olan bireylerin gözyaşındaki serotonin miktarının kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur [74]. İBS'nin patofizyolojisinde yer alan serotonin metabolizması değişiklikleri düşünüldüğünde bu hastalardaki GFKZ düşüklüğü ve OSDI skorunun yüksek olmasının nedeni, barsaklarda ve serumda yüksek miktarlarda saptanan serotoninin gözyaşında da yüksek konsantrasyonda bulunabileceğinin bir sonucu olabilir. Chhadva ve ark. gözyaşındaki serotonin konsantrasyonlarını potansiyel bir korneal nosiseptör duyarlılığı belirteci olarak tanımlamışlardır. Bunun nedeni serotonin miktarının KGH'nin bilinen komponentlerinden olan inflamasyon

ile artmasının yanında periferal sinir anormallikleri ile de artış göstermesidir [75].

İBS'li hastalar ile yapılan bir çalışmada visseral hipersensitivitenin belirteci olan karın ağrısının şiddeti ile kalın barsak mukoza tabakasında endoskopik değişikliklerin varlığı arasında doğrudan bir ilişki olduğu tespit edilmiştir [76]. Çalışmamızda İBS'li hastalarının OSDI skorlarını yüksek olarak bulmamızın bir nedeni olarak da bu hastaların kalın barsak mukozasında olduğu gibi oküler yüzeyde de gözyaşı filmi mukus tabakasını sentezleyen konjonktival goblet hücrelerinde bir değişiklik sonucu gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Nervus vagus sindirim sistemine ait parasempatik uyarıların yanında sindirim sisteminden gelen visseral ve somatik duyuşal uyarıları taşır. Vagus'un beyin sapındaki çekirdeği (nucleus tractus solitarii) TBNK ile anatomik olarak komşudur. Fanselow ve ark. çalışmalarında trigeminal çekirdeğe ve vagus çekirdeğine gelen uyarıların santral sinir sisteminde aynı etki ile sonuçlandığını saptamışlardır [77]. Bu sonuca dayanarak çalışmamızda barsaklardan gelen kronik visseral uyarıların vagus çekirdeği komşuluğundaki TBNK'nin sensizitasyonunda rol almış olabileceğini düşündürmektedir. Kornea hassasiyetinde artış saptanmayıp OSDI skorlarının yüksek bulunmuş olması, TBNK'deki santral sensitizasyon sonucu olabileceği önceki çalışmalarla uyumlu bulgular ortaya koymaktadır. Korneadaki ağrısız uyarıların rahatsız edici olarak algılanması sensitize olmuş TBNK'de bu uyarıların olduğundan daha farklı ve güçlü algılanmasına neden oluyor olabileceğini ve İBS hastalarındaki nöropatik ağrının patofizyolojisinde rol alan faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

**Sonuç:**

Bulgularımız KAS'li hastalardaki artmış kuru göz semptomlarının nedeninin sadece gözyaşı üretim bozukluğu olarak düşünmek yerine nöropatik oküler ağrının bir sonucu olabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır. Göz hastalıkları polikliniğine başvuran, farklı tedaviler uygulanmasına rağmen şikayetleri geçmeyen hastaların muayenelerinde, nöropatik oküler yüzey semptomlara neden olan sensitizasyon sendromlarının da değerlendirmesini de önermekteyiz.





---

## Kaynaklar

---

1. Celebi, S., et al., *Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society*. J Gastroenterol Hepatol, 2004. **19**(7): p. 738-743.
2. Karaman, N., C. Turkay, and O. Yonem, *Irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas*. Turk J Gastroenterol, 2003. **14**(2): p. 128-131.
3. Hahn, B.A., S. Yan, and S. Strassels, *Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in the United States and United Kingdom*. Digestion, 1999. **60**(1): p. 77-81.
4. Vehof, J., et al., *Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes*. Pain, 2014. **155**(8): p. 1562-1568.
5. Kindler, L.L., R.M. Bennett, and K.D. Jones, *Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders*. Pain Manag Nurs, 2011. **12**(1): p. 15-24.
6. Yunus, M.B., *Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes*. Semin Arthritis Rheum, 2007. **36**(6): p. 339-356.
7. Galor, A., et al., *Neuropathic Ocular Pain due to Dry Eye is Associated with Multiple Comorbid Chronic Pain Syndromes*. J Pain, 2016. **17**(3): p. 310-318.
8. Neblett, R., et al., *The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample*. J Pain, 2013. **14**(5): p. 438-445.
9. Vehof, J., et al., *Clinical Characteristics of Dry Eye Patients With Chronic Pain Syndromes*. Am J Ophthalmol, 2016. **162**: p. 59-65 e2.

10. Gallar, J., et al., *Decreased corneal sensitivity and tear production in fibromyalgia*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(9): p. 4129-4134.
11. Aykut, V., et al., *Corneal sensitivity and subjective complaints of ocular pain in patients with fibromyalgia*. Eye (Lond), 2018. **32**(4): p. 763-767.
12. Shtein, R.M., et al., *Discordant Dry Eye Disease (An American Ophthalmological Society Thesis)*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2016. **114**: p. T4.
13. Aykut, V., et al., *Patterns of Altered Corneal Sensation in Patients With Chronic Migraine*. Eye Contact Lens, 2018. **44 Suppl 2**: p. S400-S403.
14. Erkan Turan, K., et al., *Ocular Surface Alterations in the Context of Corneal In Vivo Confocal Microscopic Characteristics in Patients With Fibromyalgia*. Cornea, 2018. **37**(2): p. 205-210.
15. Holtmann, G.J., A.C. Ford, and N.J. Talley, *Pathophysiology of irritable bowel syndrome*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016. **1**(2): p. 133-146.
16. Longstreth, G.F., *Definition and classification of irritable bowel syndrome: current consensus and controversies*. Gastroenterol Clin North Am, 2005. **34**(2): p. 173-187.
17. Saito, Y.A., P. Schoenfeld, and G.R. Locke, 3rd, *The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**(8): p. 1910-1915.
18. Gwee, K.A., *Irritable bowel syndrome in developing countries--a disorder of civilization or colonization?* Neurogastroenterol Motil, 2005. **17**(3): p. 317-324.
19. Bouin, M., et al., *Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds*. Gastroenterology, 2002. **122**(7): p. 1771-1777.
20. Whitehead, W.E., et al., *Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 1990. **98**(5 Pt 1): p. 1187-1192.

21. Nozu, T., et al., *Repetitive rectal painful distention induces rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome*. J Gastroenterol, 2006. **41**(3): p. 217-222.
22. Blankstein, U., et al., *Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors*. Gastroenterology, 2010. **138**(5): p. 1783-1789.
23. Talley, N.J., *Serotonergic neuroenteric modulators*. Lancet, 2001. **358**(9298): p. 2061-2068.
24. Cremon, C., et al., *Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(7): p. 1290-1298.
25. Dunlop, S.P., et al., *Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. **3**(4): p. 349-357.
26. Houghton, L.A., et al., *Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome*. Gut, 2003. **52**(5): p. 663-670.
27. Chadwick, V.S., et al., *Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 2002. **122**(7): p. 1778-1783.
28. O'Sullivan, M., et al., *Increased mast cells in the irritable bowel syndrome*. Neurogastroenterol Motil, 2000. **12**(5): p. 449-457.
29. Larauche, M., et al., *Cortagine, a CRF1 agonist, induces stresslike alterations of colonic function and visceral hypersensitivity in rodents primarily through peripheral pathways*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009. **297**(1): p. 215-227.
30. Lee, Y.J. and K.S. Park, *Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(10): p. 2456-2469.

31. Simren, M., O.S. Palsson, and W.E. Whitehead, *Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice*. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017. **19**(4): p. 15.
32. Whitehead, W.E., et al., *Comorbidity in irritable bowel syndrome*. *Am J Gastroenterol*, 2007. **102**(12): p. 2767-2776.
33. Sperber, A.D., et al., *Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications*. *Am J Gastroenterol*, 1999. **94**(12): p. 3541-3546.
34. Sridhar, M.S., *Anatomy of cornea and ocular surface*. *Indian J Ophthalmol*, 2018. **66**(2): p. 190-194.
35. Fares, U., et al., *Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas*. *Cont Lens Anterior Eye*, 2012. **35**(1): p. 39-45.
36. Dua, H.S. and D.G. Said, *Pre-Descemets endothelial keratoplasty: the PDEK clamp for successful PDEK*. *Eye (Lond)*, 2017. **31**(7): p. 1106-1110.
37. Jalbert, I., et al., *In vivo confocal microscopy of the human cornea*. *Br J Ophthalmol*, 2003. **87**(2): p. 225-236.
38. Thoft, R.A. and J. Friend, *The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1983. **24**(10): p. 1442-1443.
39. Bourne, W.M., *Biology of the corneal endothelium in health and disease*. *Eye (Lond)*, 2003. **17**(8): p. 912-918.
40. Nickeleit, V., et al., *Healing corneas express embryonic fibronectin isoforms in the epithelium, subepithelial stroma, and endothelium*. *Am J Pathol*, 1996. **149**(2): p. 549-558.
41. Zhu, C. and N.C. Joyce, *Proliferative response of corneal endothelial cells from young and older donors*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. **45**(6): p. 1743-1751.
42. Efron, N. and L.G. Carney, *Oxygen levels beneath the closed eyelid*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1979. **18**(1): p. 93-95.
43. Bonini, S., et al., *Neurotrophic keratitis*. *Eye (Lond)*, 2003. **17**(8): p. 989-995.

44. Marfurt, C.F., R.E. Kingsley, and S.E. Echtenkamp, *Sensory and sympathetic innervation of the mammalian cornea. A retrograde tracing study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1989. **30**(3): p. 461-472.
45. Muller, L.J., et al., *Corneal nerves: structure, contents and function*. Exp Eye Res, 2003. **76**(5): p. 521-542.
46. Cruzat, A., Y. Qazi, and P. Hamrah, *In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease*. Ocul Surf, 2017. **15**(1): p. 15-47.
47. Millodot, M., *A review of research on the sensitivity of the cornea*. Ophthalmic Physiol Opt, 1984. **4**(4): p. 305-318.
48. Zander, E. and G. Weddell, *Observations on the innervation of the cornea*. J Anat, 1951. **85**(1): p. 68-99.
49. Belmonte, C. and F. Giraldez, *Responses of cat corneal sensory receptors to mechanical and thermal stimulation*. J Physiol, 1981. **321**: p. 355-368.
50. Steen, K.H. and P.W. Reeh, *Sustained graded pain and hyperalgesia from harmless experimental tissue acidosis in human skin*. Neurosci Lett, 1993. **154**(1-2): p. 113-116.
51. Brink, J., W. Chiu, and M. Dougherty, *Computer-controlled spot-scan imaging of crotoxin complex crystals with 400 keV electrons at near-atomic resolution*. Ultramicroscopy, 1992. **46**(1-4): p. 229-240.
52. Tanelian, D.L. and R.W. Beuerman, *Responses of rabbit corneal nociceptors to mechanical and thermal stimulation*. Exp Neurol, 1984. **84**(1): p. 165-178.
53. Rosenthal, P., I. Baran, and D.S. Jacobs, *Corneal pain without stain: is it real?* Ocul Surf, 2009. **7**(1): p. 28-40.
54. Gebhart, G.F., *Descending modulation of pain*. Neurosci Biobehav Rev, 2004. **27**(8): p. 729-737.
55. Ohara, P.T., J.P. Vit, and L. Jasmin, *Cortical modulation of pain*. Cell Mol Life Sci, 2005. **62**(1): p. 44-52.

56. Wang, H., et al., *Bradykinin produces pain hypersensitivity by potentiating spinal cord glutamatergic synaptic transmission*. J Neurosci, 2005. **25**(35): p. 7986-7992.
57. Lin, C.R., et al., *Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity*. J Pharmacol Exp Ther, 2006. **319**(3): p. 1096-1103.
58. Costigan, M., J. Scholz, and C.J. Woolf, *Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage*. Annu Rev Neurosci, 2009. **32**: p. 1-32.
59. Woolf, C.J., et al., *Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity*. Neuroscience, 1994. **62**(2): p. 327-331.
60. Lewin, G.R., A. Rueff, and L.M. Mendell, *Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia*. Eur J Neurosci, 1994. **6**(12): p. 1903-1912.
61. Herrero, J.F., J.M. Laird, and J.A. Lopez-Garcia, *Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something?* Prog Neurobiol, 2000. **61**(2): p. 169-203.
62. Latremoliere, A. and C.J. Woolf, *Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity*. J Pain, 2009. **10**(9): p. 895-926.
63. Pergolizzi, J., et al., *The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment*. Curr Med Res Opin, 2013. **29**(9): p. 1127-1135.
64. Schiffman, R.M., et al., *Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index*. Arch Ophthalmol, 2000. **118**(5): p. 615-621.
65. Kuchinad, A., et al., *Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?* J Neurosci, 2007. **27**(15): p. 4004-4007.
66. Schmidt-Wilcke, T., et al., *Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache*. Neurology, 2005. **65**(9): p. 1483-1486.

67. Apkarian, A.V., et al., *Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density*. J Neurosci, 2004. **24**(46): p. 10410-10415.
68. Asproudis, I., et al., *Irritable bowel syndrome might be associated with dry eye disease*. Ann Gastroenterol, 2016. **29**(4): p. 487-491.
69. Neumann, S., et al., *Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons*. Nature, 1996. **384**(6607): p. 360-364.
70. Kocabeyoglu, S., et al., *Orbital Involvement and Ocular Surface Changes in IgG4-Related Systemic Disease*. Cornea, 2016. **35**(11): p. 1449-1453.
71. Shetty, R., et al., *Subbasal Nerve Plexus Changes in Chronic Migraine*. Cornea, 2018. **37**(1): p. 72-75.
72. Gunaydin, I., et al., *Assessment of keratoconjunctivitis sicca in patients with fibromyalgia: results of a prospective study*. Rheumatol Int, 1999. **19**(1-2): p. 7-9.
73. Rosenthal, P. and D. Borsook, *The corneal pain system. Part I: the missing piece of the dry eye puzzle*. Ocul Surf, 2012. **10**(1): p. 2-14.
74. Chhadva, P., et al., *Human Tear Serotonin Levels Correlate with Symptoms and Signs of Dry Eye*. Ophthalmology, 2015. **122**(8): p. 1675-1680.
75. Bardin, L., *The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain*. Behav Pharmacol, 2011. **22**(5-6): p. 390-404.
76. Zhukov, N.A., et al., *[Visceral hypersensitivity of the large intestine mucosa in patients with irritable bowel syndrome--cause of the non-inflammatory changes in the pain syndrome]*. Eksp Klin Gastroenterol, 2003(5): p. 75-78, 195.
77. Fanselow, E.E., *Central mechanisms of cranial nerve stimulation for epilepsy*. Surg Neurol Int, 2012. **3**(Suppl 4): p. S247-254.

## EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 10.04.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İrritabl Barsak Sendromu (İBS) Tanılı Hastalarda Sağlıklı Kişilerin Kornealarının Yapısal ve Fonksiyonel Farklılıklarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hieran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Karar:  Onaylandı  Reddedildi

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan  
İmza:



**EK A. Etik Kurul Onay Formu**

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 10.04.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İrritabl Barsak Sendromu (İBS) Tanılı Hastalarda Sağlıklı Kişilerin Kornealarının Yapısal ve Fonksiyonel Farklılıklarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgzotpehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yard. Doç. Dr. Veysel Aykut		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
	FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>		
	Retrospektif	<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
Diğer:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0056	Tarih: 10.04.2018				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan  
İmza: