

**T.C.**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
Göz Hastalıkları  
Anabilim Dalı

# **YUMUŞAK KONTAKT LENSLERİN KONJONKTİVA YÜZEYİNE ETKİSİNİN İMPRESYON SİTOLOJİ İLE GÖSTERİLMESİ**

( UZMANLIK TEZİ )

**TEZ YÖNETİCİSİ**

Doç. Dr. M. Kaan ÜNLÜ

103365

Dr. Candan KARACA

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU**  
**DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

## İÇİNDEKİLER

Giriş .....	1
Genel Bilgiler .....	2
Gereç ve Yöntem .....	17
Bulgular .....	21
Tartışma .....	32
Sonuç .....	39
Özet .....	40
Summary .....	41
Kaynaklar .....	42

## ÖNSÖZ

Bir göz doktoru olarak yetişmemde emeği geçen,  
Sayın hocalarım,

Doç.Dr. Ahmet AKSÜNGER

Doç.Dr. M. Kaan ÜNLÜ

Doç.Dr. Nurettin KARAKAŞ

Yrd.Doç.Dr. Sevin SÖKER'e bu tezin gerçekleşmesinde değerli bilgi ve katkılarda bulunmalarından, oftalmoloji eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteklerini esirgememelerinden dolayı şükran ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

Tezimin hazırlanmasında yardımcı olan Prof. Dr. Yusuf NERGİZ hocama teşekkürlerimi sunarım.

Sayın Uzmanlarım,

Dr. Ali TAŞKIRAN

Dr. Sedat AVA'ya teşekkür ederim.

Asistanlığım sürecinde büyük bir heves ve zevkle ihtisasımı tamamlama olanak sağlayan, uyumlu ve dostça bir klinik ortamı paylaştığım çok sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire arkadaşlarıma ve klinik personeline teşekkür ederim.

Son olarak Hipokrat yeminime hayatım boyunca sadık kalacağıma ve insanlık değerini koruyacağıma ait sözümü bir kez daha yinelemek isterim.

Dr. Candan KARACA

Diyarbakır, 2001

## GİRİŞ

Tarih boyunca insanlar, daha iyi bir görmenin arayışı içinde olmuşlardır. Bu arayış kontakt lenslerin bulunmasına yol açmıştır.

Mükemmel bir kontakt lens optik, fizyolojik, uygulama, koruma ve üretim açısından ideal özelliklere sahip olmalıdır. Tüm refraktif hataları düzeltmesi, fizyolojik yan etki yapmaması, patolojik değişiklikler oluşturmaması, oksijen ve karbondioksit geçişine en iyi şekilde izin vermesi ve debrislerin kolayca uzaklaştırılmasını sağlaması gerekmektedir.<sup>49</sup>

Kontakt lens uygulamadan önce ; gözyaşı film tabakasının ve oküler yüzeylerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Gözyaşı sekresyonu ve kornea önü gözyaşı film tabakası; marjinal gözyaşı miktarı, gözyaşı film tabakasının kırılma zamanı ve Schirmer's testiyle değerlendirilir.<sup>64</sup>

Kontakt lensler kornea ve konjonktivanın sitolojik yapısında ciddi değişikliklere neden olmamalıdır.

Konjoktiva Sitolojik Bası yöntemi konjonktivanın sitolojik yönden incelenmesinde faydalı, pratik ve güvenilir yöntemdir. Sellülöz Asetat kağıdı ile konjonktiva epiteli kaldırılarak sitolojik düzeyde inceleme temeline dayanır.<sup>64,67</sup>

Çalışmamızda yumuşak kontakt lens kullanan hastalarda, kontakt lenslerin; gözyaşı fonksiyonları ve konjonktiva yüzeyine olan etkileri (skuamöz metaplazi ve goblet hücre yoğunluğundaki değişiklikler) incelenmiştir.

## **GENEL BİLGİLER**

### **Kontakt Lens:**

İdeal bir lensin sahip olması gereken özelliklerin maksimumunu yapısında bulunduran bir kontakt lens materyalinin arayışı, kontaktoloji biliminin yıllardır en önemli arayışı olmuştur. Bu süreç içerisinde kullanıma giren ilk lens materyali polimetilmetakrilat (PMMA) olmuştur. Üstün optik özelliği, ucuzluğu ve dayanıklılığına karşın gaz geçirgen olmayışı, adaptasyon zorluğu, gözlüğe geçişte görmenin bulanıklaşması gibi dezavantajlarının olması 1970'li yılların başında yumuşak kontakt lens materyallerinin geliştirilmesine yol açmıştır.<sup>27</sup>

Günümüzde kontakt lensler içerdikleri materyallere göre yumuşak ve sert kontakt lensler şeklinde sınıflandırılır. Sert kontakt lensler denilince akla gaz geçiren sert kontakt lensler gelir. Düzelttikleri refraktif duruma göre de sferik ve torik kontakt lensler olarak ayrılırlar. Bunlarda yumuşak sferik, sert sferik, yumuşak torik, sert torik kontakt lensler şeklinde bulunurlar. Kullanım sürelerine bağlı olarak uzun süreli, günlük veya disposable sık replasmanlı lensler olarak adlandırılırlar.

### **Avantajları :**

1. Periferal görme yaklaşık % 15 artmaktadır.
2. Anisotropinin yeterli düzeltilmesi sonucu derinlik persepsiyonunda artma sağlanır.
3. İmaj büyüklüğü farkı daha azdır.
4. Estetik görünüm sağlar
5. Dinamik görme keskinliği artırılmaktadır.<sup>35,43,49</sup>

### **Kontakt Lens Materyalleri :**

Sert kontakt lens materyali olarak uzun yıllar polimetilmetakrilat (PMMA) kullanılmış, artık terk edilmiştir. Gaz geçirgen sert lens materyalleri ise şunlardır; sellüloz asetat butirat (CAB), silikon akrilat, t-butül-stiren, flurokarbon, floropolimer, hibrid materyallerdir.<sup>27,47</sup>

Yumuşak kontakt lens materyalleri doğal olmayan polimerlerdir. İki ana grupta toplanırlar. Hidrojeller ve silikon. Hidrojel materyaller polimer iskeleti içine su çeken polimerlerdir. Silikon ise su içermeyen fakat oksijen geçirgenliği çok yüksek olan bir polimerdir.

Amerika Birleşik Devletler'i isimlendirme konseyi hidrojellerin, hefilcon, phemfilcon, lidofilconda olduğu gibi filcon kökünü almasını önermiştir.<sup>28</sup>

### **Hidrojel materyaller polimer yapısına göre şu şekilde sınıflandırılabilirler:**

1. Hidroksimetilmetakrilat lensler: Yumuşak kontakt lens materyali olarak ilk bulunan ve günümüzde hala en yaygın olarak kullanılan lenslerdir. Su içeriği % 38.6'dır.
2. Hidroksimetilmetakrilat-n-vinilprolidon (NVP) lensler: Polimer yapısındaki NVP oranı arttıkça su içeriği de artmaktadır. Düşük su içeriği % 30 – 45 arası, orta su içeriği % 45 – 60 arası, yüksek su içeriği % 60 – 80 arasındır.

TetrafilkonA (su içeriği % 40 – 43) : % 82 Hidroksimetilmetakrilat- % 15 NVP

Hefilkon A (su içeriği % 45) : % 80 Hidroksimetilmetakrilat- % 20 NVP

Perfilkon (su içeriği % 71 ) : % 60 Hidroksimetilmetakrilat- % 40 NVP

3. Hidrofilik – hidrofobik monomerlerden oluşmuş olanlar : Surfikon, Lidofilkon A, Lidofilkon B gibi örneklerdir.

Polimer yüzeyinde fazla miktarda reaktif kimyasal grup taşıyanlar “iyonik”, yüzeyinde reaktif kimyasal grup taşımayanlar ise “noniyonik” olarak tanımlanmışlardır. İyonik polimerler metakrilik asid içerir ve gözyaşından fazla miktarda depozit çekerler.<sup>22,28</sup>

### **Kullanım Şekillerine Göre:**

1. Uzun süreli kontakt lensler
2. Günlük kontakt lensler
3. Disposable kontakt lensler

Uzun süreli kontakt lensler belli sürelerde gözden çıkarılmadan takılan lenslerdir. İlk uygulamaya başlandığında 30 güne kadar gündüz ve gece devamlı takılırken, bu süre günümüzde 1 – 7' güne kadar inmiştir. Uzun süreli yumuşak lenslerin kullanım süresi arttıkça enfeksiyöz, hipersensitif ve hipoksik orjinli komplikasyonları da artmaktadır. Son yıllarda artan yumuşak lens komplikasyonlarını azaltmak için sık replasman ve disposable lens uygulamaları güncellik kazanmıştır.<sup>13</sup>

Günlük kontakt lensler sadece gün içinde takılıp, gece takılmazlar.

### **Disposable Lensler :**

Sık replasmanlı kontakt lens kullanımı 1 – 6 ay arayla uygulanan lensler için geçerli bir tanımlamadır.<sup>43</sup>

Disposable ve sık replasman şeklindeki uygulamaların ana amacı uzun süreli lens komplikasyonları, lens kirlenme ve eskimesine engel olarak asgariye indirilmesidir. Ancak bu lenslerin materyalleri, yapısı ve oksijen geçirgenlikleri aynı olduğundan minör alerjik ve

irritatif komplikasyonları azalsa da, hipoksik ve enfeksiyöz komplikasyonları aynı kalmaktadır. Depozitlerin çok ender ve az birikimi papiller konjonktivit, kırmızı göz, enfeksiyon, irritasyon gelişimini engellemektedir. <sup>13,32,49</sup>

Disposable lenslerin avantajları kullananlar için : Kullanım kolaylığı, iyi bir vizyon, basit lens bakımı (sadece tek basamaklı lens temizleme sistemi yeterli), her seferinde temiz bir kontakt lens, zamandan kazanç sağlar. <sup>28, 49,80</sup>

Veren hekim için ise ; Solüsyon reaksiyonu olmayışı, lens depozitlerinin minimal düzeyde oluşu, dev papiller konjonktivit olmayışı, lens kontaminasyonu yokluğu deneme kullanım kolaylığı, çocuklar için ideal olması korneal ülserin son derece az olması ile büyük avantajlara sahiptir. <sup>77,80</sup>

Disposable lenslerin dezavantajları ise : Lens parametrelerinin sınırlı olması, yıllık maliyetinin fazla olması, hastaya bağlı nedenlerle yeterli kontrolünün olmaması gibi dezavantajları mevcuttur.

Kontakt lens kullanımına uygun kişinin seçiminde bir çok faktör göz önüne alınmalıdır. Kontakt lensin verilirken hangi amaçla kullanılmak istendiği, ne düzeyde bir görme keskinliği beklediği, eğitim düzeyi, mesleği, sosyoekonomik koşulları göz önünde bulundurulmalıdır.

Kişinin motivasyonunun olmaması, eğitim düzeyinin yetersiz olması, lensin kullanımını sürdürecektir ekonomik güce sahip olmaması, kişinin çalıştığı ortamda toksik kimyasal maddelerin varlığı, değişken oksijen basıncı ile karşılaşma olasılığı (pilot), yetersiz hijyen koşullarını bulunduran kişiler kontakt lens için iyi birer aday değildir. <sup>8,49</sup>

### **Lenslere Bağlı Komplikasyonlar :**

Lenslere bağlı komplikasyonlar şu şekilde sınıflandırılabilir : <sup>15,17,20,21</sup>

**Mekanik :** Kontakt lensler epitelyal travma ve epitelyal stres sonucunda gözün doğal savunma mekanizmalarını bozarlar. Depozitler, sıkı lense bağlı lens altında göz yaşı ve hipoksi, limbal vasküler arkuatta baskılanma ile periferik korneada damarlanmaya yol açarlar. Sıkı lens sendromu özellikle uzun süreli lens kullananlarda görülür. Şiddetli ağrı, bulanık görme, hiperemi, hatta ileri evrede iritis ve göz içi basınç artışı olur. Gevşek lenslerde ise aşırı hareketin hasta tarafından hissedilmesi, görme keskinliğinde dalgalanmalar olur.

**Metabolik :** Hipoksi sonucu kornea ödemi ve kornea neovaskülarizasyonu oluşabilir. Uzun süreli yumuşak kontakt lens kullananlarda görülmektedir. Uzun süreli epitelyal ödem sellüler bağlantıların bozulmasına, korneal kalınlaşmaya, ülser ve korneal skara neden olur.

**Toksik :** Preservan maddelere karşı gelişir. Punctat keratit, folliküler konjonktivit, subepitelyal infiltrat, psödosüperior limbik keratit, hiperemi izlenir. Aşırı duyarlılık ise lens bakım ürünlerine karşı gelişebilir. Dev papiller konjoktivit izlenebilir.

**İnfektif :** Kontakt lens kullanan hastalarda görülen en ciddi ve görme kaybı potansiyeli olan komplikasyon mikrobial keratittir. Mikrobial keratit gelişiminde rol oynayan faktörler; lens materyalinin tipi, kontakt lens takma süresi, mikroorganizmaların lense yapışması ve bakım sistemlerinin kontaminasyonudur. En önemli patojenler pseudomonas aeruginosa ve acanthamoeba türleridir. Diğerleri stafilokoklar ve streptokoklar ile gr (-) bakterilerdir.

### **Lens Hijyeni ve Bakım Sistemleri :**

Kontakt lens üzerinde oluşan birikimler :<sup>42</sup>

**Proteinimsi depozitler** : Kontakt lensler kullanıldıkları zaman sürekli olarak proteinimsi maddeler içeren gözyaşı ile yıkanır. Bu maddeler lens materyaline bağlı olarak lens yüzeyi üzerinde birikim yapabilirler.

**Lipit depozitler** : Meibomian bezlerin ürettiği yağlı materyallerdir.

**Kristalin depozitler** : Seyrek rastlanırlar, kaynağı genelde gözyaşı bileşikleridir.

**Çevresel depozitler** : Toz, duman, saç, mürekkep...

**Kozmetik depozitler** : Saç spreyi, göz makyaj malzemeleri

**Pigment depozitler** : Kozmetik, sigara dumanı, göz yaşına bağlı gelişirler.

### **Birikimlere Bağlı İstenmeyen Etkiler :**

- Kontakt lens yüzeyi iyi ıslanmaz, hidrofilik kontakt lens iyi hidrate olmaz.
- Kontakt lens parametreleri değişebilir.
- Lensin oksijen geçirgenliği azalır.
- Kontakt lens üzerindeki protein antijenik etki sonucunda ;
  - a) Dev papiller konjoktivite
  - b) Bulber konjoktival ve korneal inflamasyona neden olur.

### **Günümüzde Kullanılan Kontakt Lens Bakım Ürünleri :**

1 - Temizleme ajanları :

- a) Yüzey etkili ajanlar (Sürfaktanlar)
- b) Oksidatifler
- c) Enzim temizleyiciler



#### d) Ultrason

2 – Durulama solüsyonları

3 – Dezenfeksiyon (Termal, kimyasal)

#### **Temizleme Ajanları :**

1. Yüzey etkili ajanlar (Surfaktanlar)

- Günlük temizleyiciler
- Haftalık temizleyiciler

Surfaktan tipi temizleyiciler klinik olarak, lensin yüzeyinde biriken daha gevşek debris tabakalarında etkilidirler. Sıkıca bağlı protein ve çok tabakalı dirençli artıklarda daha az etkilidirler. Hidrofilik, sert ve gaz geçirgen lensler için kullanılırlar.

Temel işlem :

- Kirlerin yüzeyden arındırılmasını sağlar
- Çalkalama işlemine kadar tekrar artıkların birikmesini engeller.

Günlük temizleyiciler lens gözden çıkarılır çıkarılmaz kullanılmalıdır. Genellikle 15 – 20 sn lensin her iki yüzeyine friksiyonla uygulanmalıdır. Sonra salinle durulanır.

Haftalık temizleyiciler hastanın bu işle ilgilenmesini minimuma düşürerek debrisin temizlenmesini kolaylaştıran bir mekanik çalkalama mekanizmasından oluşmaktadır.

2. Oksidatifler :

Bunlar hidrojen peroksit, sodyum perborat, sodyum persulfat, hipoklorittir. Isı oksidasyon, pH ve ozmolaritedeki oynamalarla lens üzerindeki pimentleri degrade ederek temizlerler.

3. Enzimatik Temizleyiciler :

Bazı kimyasal reaksiyonları katalize etmek için spesifik biyokimyasal katalizörlerdir. Bunlar kontakt lensin üzerinde debrisin temizlenmesine yardımcı olan proteaz, lipaz, amilaz enzimleridir. Bu tip enzimler substrat moleküllerinin parçacıklara ayrılmasını katalize ederek iş görürler. Disposable yumuşak kontakt lenslerde kullanılmazlar.

4. Ultrason :

Yumuşak kontakt lensler temizleme solüsyonunun içine sepetle yerleştirilir ve ultrasonik dalgalarla tabi tutulurlar.

#### **Durulama Solüsyonları :**

Durulama solüsyonları salin solüsyonlarıdır. Bunlar prezerve ve prezerve olmayan salin solüsyonlar olmak üzere iki grupta toplanır. Lens hijyeninin iki basamağında lenslerin çalkalanması gereklidir.

Günlük ve haftalık temizlemenin uygulamasından sonra lensler dezenfekte solüsyonuna yerleştirilmeden önce lenslerin üzerindeki temizleyici – debris karışımının tam olarak çalkalanması gereklidir. Lensler dezenfekte solüsyonundan alındıktan sonra ölü bakteriyel hücrelerden ve muhafaza kabı debrislerinden kurtulmak ve kimyasallara karşı yan etkileri azaltmak için kullanılmadan önce çalkalanmalıdır.

### **Dezenfeksiyon :**

İki şekilde yapılır :

#### **a) Termal dezenfeksiyon :**

Sert ve rijid gaz geçirgen kontakt lenslerde ısı sistemi zararlıdır. Yumuşak lenslerde ise ısı temizliği su içeriği % 40'dan daha az olanlarda önerilir. % 40'dan daha fazla su içeren poliviniliprolidon (PVP) gibi maddeler içeren yumuşak lenslerde ısı dezenfeksiyonu kullanılmamalıdır.

#### **b) Kimyasal (Soğuk ) Dezenfeksiyon :**

Organizma öldürülür ve lens muhafazasında üreme engellenir. % 100'lük bir öldürmeye minimum 4 saatlik muhafaza sonucunda ulaşılır.

Hidrojen peroksit : % 3'lük konsantrasyonda bulunur. Su ve oksijene parçalanıp serbest radikallere ayrılarak bakterisidal etki oluşturur. 10 – 20 dakikada bakterisid, 45 dakikada antifungal etkilidir. Özellikle yüksek su içerikli lenslerde seçilmelidir.

Thiomersol : Oküler sensitivite % 6 – 20 arasındadır. Patojenik mikroorganizmaların büyük kısmına karşı statik etkili güçlü bir prezervatiftir.

Klorheksidin : Yaşayan gr (+) ve gr (-) mikroorganizmalara karşı bakterisidal etkilidir. Çok nadiren sensitiviteye neden olur.

### **Konjonktiva Anatomisi :**

Saydam bir mikös membran olan konjonktiva, göz kapaklarının iç yüzeyi ile episklere ve skleranın ön yüzeyini örterek limbusta sonlanır. Konjonktiva embriyoda, intrauterin hayatın 3. ayında göz kapaklarını ve göz küresinin yüzeyini oluşturan yüzey ektoderminden gelişir.<sup>79</sup>

Klinik olarak konjoktiva 3 kısımda incelenebilir.<sup>48</sup>

**1. Palpebral Konjonktiva :** Kapak kenarında mukokütanez birleşim yerinden başlayarak tüm göz kapağının iç yüzeyini sarar ve tarsa sıkıca bağlanır.

**2. Forniks Konjonktiva :** Forniksleri örten, gevşek kısımdır.

**3. Bulber konjonktiva** : Sklera ön yüzeyini sararak limbusta sonlanır. Limbus dışındaki bölgelerde gevşek bir stroma yapısına sahiptir.

Tüm mikös memranlar gibi konjonktivada anatomik olarak 2 tabakadan oluşur.

- **Epitel Tabaka** : Kalınlığı 2-5 tabaka arasında değişir. Bazal bölgede hücreler küboid şekilde iken, yüzeye yaklaştıkça gittikçe düzleşen bir yapı oluştururlar.
- **Stroma** : Epitel tabakasından bazal memran ile ayrılan vaskülarize bağ dokusundan oluşur. Yüzeyde lenfoid dokuyu içeren adenoid tabaka, derinde ise kalın fibröz tabaka vardır.

Konjonktiva müköz ve yardımcı gözyaşı bezlerini içerir. Müköz bezler, epitel tabakasından yer alırlar.

- **Goblet Hücreleri** : Özellikle alt nazal bölgede daha yoğun bulunurlar.
- **Henle Kriptleri** : Üst kapağın üstten 1/3'ünde ve alt kapağın alttan 1/3'ünde bulunurlar.
- **Manz Bezleri** : Limbal konjonktivada yuvarlak yerleşim oluştururlar.

Yardımcı göz yaşı bezleri ; **Krause** ve **Wolffing** stromada yerleşmişlerdir.

Sağlıklı bir konjonktiva, oküler fonksiyonlar için önem taşımaktadır. Müköz ve yardımcı gözyaşı salgıları kornea önü gözyaşı film tabakası için gerekmektedir. Eksikliklerinde; gözyaşı dengesinde bozulma; kornea yüzeyinin ıslanmasında yetersizlik ve korneada patolojik değişimler oluşabilir.

Oküler yüzeyi koruyan mekanizmalar arasında gözyaşı tabakasının anatomik açıdan önemli fonksiyonları vardır. Gözyaşı tabakası devamlı olarak, konjonktiva ve korneayı yıkadığı için gözü savunma mekanizmasının önemli bir bölümünü oluşturur. Normal gözyaşı spesifik ve non-spesifik olarak sınıflandırılan oküler yüzey savunmasında temel olan antimikrobial maddeleri içerir. Konjonktiva ve korneanın epitel hidrasyonunu ve oksijenizasyonunu sağlar.<sup>16</sup>

Gözyaşı tabakasında bozukluk, kornea üzerinde kuru spotların oluşması temel olarak bir ıslanmama fenomenidir. Göz kapaklarının açılmasıyla kuru spotların görülmesi arasında geçen süre Gözyaşı Kırılma Zamanı (GKZ) olarak tanımlanır. Genel olarak eğer GKZ 10 sn.'den az ise gözyaşı film tabakasının stabilitesinin yetersiz olduğu kabul edilmektedir. Oküler yüzey hasarına neden olabilmesi için GKZ'nin normalde 6 – 8 sn olan ortalama göz kırpma süresinden daha kısa olması gerekmektedir.<sup>86</sup>

Gözyaşı tabakası 3 kısımdan oluşmaktadır. Yüzeyde lipit, ortada aköz ve içte müköz tabakayı içerir. Müköz salgıyla hidrofobik kornea epiteli önünde, hidrofilik bir tabaka oluşmakta ve kornea önü gözyaşı tabakasının stabilitesini sağlamaktadır.<sup>70</sup>

Normalde keratinize olmayan ve salgılama işlevi bulunan, çok katlı epitel hücrelerinden oluşan kornea ve konjonktiva oküler yüzey patolojilerinde keratinize olarak salgılama işlevi olmayan bir epitel haline dönüşmektedir (**skuamöz metaplazi**).<sup>83</sup>

Kornea önü gözyaşı film tabakasının herhangi bir kısmında oluşan işlev bozukluğu, skuamöz metaplazi ile sonuçlanan **Kuru Göz** tablosunun gelişmesine neden olmaktadır.

Genel bir kavram olan kuru göz, kornea önü gözyaşı tabakasının yapısal değişikliği ve işlev bozukluğunun ardından gelişen preoküler yüzey patolojisi için kullanılmaktadır. Ayrıca yetersiz kapak hareketleri ile de bu dinamik yapı bozulabilmektedir.<sup>84</sup>

Kuru göz hastalıkları genel olarak 3 grup halinde incelenir.

- Temel ve yardımcı gözyaşı bezlerinin ve/veya dışa akış kanallarının tutulumu ile oluşan aköz yetmezliği. Temel gözyaşı bezleri aközün % 95'i, yardımcı gözyaşı bezleri ise % 5'ini üretirler
- Primer olarak, konjonktiva epitel hücrelerinin tutulması sonucu oluşan müköz yetmezliği.
- Her iki grubun birleşmesi sonucu gelişen durumlar.

Kuru göz diğer bir deyişle keratokonjonktivitis sicca, başka hastalıklar ile görüle bildiği gibi, primer olarak tek başına da bulunabilir. Yaygın semptomlar irritasyon, yabancı cisim hissi, yanma, kaşıntı, görmenin bulanıklaşması, fotofobi ve göz kapaklarında ağırlaşmayla karakterizedir.<sup>29,84</sup>

Tanı eskiden beri klinik bulgulara dayanmaktadır. Ancak yüksekliği azalmış gözyaşı menisküs, gözyaşı kırılma zamanı, schirmer test sonucunda azalma, punktat keratopati, filamentöz keratit gibi bulguların hiçbiri yalnız başına kuru göz tanısı için yeterli olmamaktadır. Kuru gözlerde yeterli tanı ancak sitolojik düzeyde konulabilmektedir. Bu iş için invaziv olmayan, faydalı ve geçerli yöntem **konjonktiva sitolojik bası** yöntemidir.<sup>45,38</sup>

Kontakt lenslerin gerek mekanik tahriş edici etkisi, gerekse kullanılan solüsyonlar nedeniyle bazı allerjik ve toksik reaksiyonlara, epitel problemlerine yol açtukları, müköz sekresyonu arttırdıkları ve dev papiller konjonktivit oluşturdukları bildirilmiştir.<sup>45,38</sup> Saini skuamöz metaplazini kontakt lens intoleransında çok önemli bir sitolojik bulgu olduğunu belirtmiştir.<sup>78</sup>

İlk kez Marner adlı bir araştırmacıda özellikle Keratokonjonktivitis Sicca ve Sjögren sendromunda görülen nükleer kromatide anormal kondansasyon varlığı ile karakterli yılanvari kromatini tanımlamıştır. Bu bulgu ilk tanımlandığında artefak olabileceği düşünülmüşse de nedenin bilinmemesine karşın bunun patolojik bir bulgu olduğu ve hastalığın ciddiyeti ile görülme olasılığının ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>60</sup>

### **Konjonktivanın Sitolojik İnceleme Yöntemleri :**

- Konjonktiva biyopsisi
- Konjonktiva sitolojisi
  1. Konjonktival kazıma yöntemi
  2. Pipet yöntemi
  3. Pamuk uçlu aplikatör ile frotti yöntemi
  4. Bası (impresyon) sitolojisi yöntemi

**Konjonktival kazıma yöntemi** : 1946'da Thygeson tarafından uygulanmıştır. İnvazif bir yöntem olup, küçük yaş grubundaki hastalarda kullanılması oldukça zor ve risklidir.<sup>64</sup>

**Pipet Yöntemi** ; Norn tarafından ilk kez uygulanmaya başlanmıştır. Uygulanması oldukça zor ve tecrübe gerektirmektedir. Daha çok dökülmüş ölü hücreler alınabildiğinden ve lokalizasyon tam olarak belirlenemediği için sonuçları genellikle yetersizdir.<sup>64</sup>

**Frotti Yöntemi** ; Duszynski tarafından uygulanmıştır. Pamuk uçlu aplikatör yardımı ile alındığı için hücreler pamuk içerisinde kaybolmakta ve yeterli detaylar ortaya çıkarılmaktadır.<sup>64</sup>

Egbert tarafından 1977 yılında basit konjonktiva biyopsisi olarak tanımlanan impresyon sitolojisi, çeşitli patolojilere bağlı olarak gelişen konjonktiva epitelindeki hücresel düzeydeki değişikliklerin tanısı ve takibinde kullanılan noninvazif, kolayca tekrarlanabilen ve güvenli bir yöntem olarak bildirilmiştir. Bu yöntemin konjonktiva epitel morfolojisi, sitoplazma – nükleus oranı, hücre morfolojisi ve özellikle goblet hücre yoğunluğu hakkında bilgi vermesi nedeniyle keratokonjonktivitis sicca, kseroftalmi, kimyasal yanıklar gibi kurugöze neden olan hastalıkların irdelenmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır.<sup>23</sup>

Konjonktivanın sitolojik basısı, konjonktivanın yüzeyel tabakalarının sitolojik düzeyde incelenmesi amacıyla sellüloz asetat filtre kağıdını konjonktiva yüzeyine yapıştırarak, epitel örneklerin alınması esasına dayanmaktadır. 0.022 ile 0.025 µm. por büyüklüğüne sahip **Sellüloz asetat filtre kağıtları** konjonktiva yüzey epitel hücrelerine optimal olarak yapışmaktadır. Filtre kağıdı süngersi yapıdaki küçük boşluklar sisteminden oluşmaktadır. Konjonktiva epitelinin en yüzeydeki hücre katı, örnek alınımı sırasında bu boşluk sistemi içine bastırılmakta, böylece filtre kağıdı ile yüzeyel hücre tabakası arasında sıkı bir ilişki oluşturulmaktadır. Filtre kağıdı konjonktivadan çekildiği zaman, epitelin bir yada birkaç hücre katı flitre kağıdı üzerinde kalmaktadır.<sup>65</sup>

Sellüloz asetat filtre kağıdı, parlak ve mat olmak üzere iki farklı ön ve arka yüzeye sahiptir. Bu yüzeyler farklı yapışma özelliklere sahiptir. Düzenli ve parlak olan yüzey

konjonktiva basısında kullanıldığında sadece mukus, kaba ve mat olan yüzey kullanıldığında ise daha çok hücreler alınabilmektedir.<sup>34,55</sup>

### **Konjonktiva Sitolojik Basısında Kullanılan Sınıflamalar :**

Konjonktiva sitolojik bası ile hücre morfolojisi ve goblet hücre yoğunluğunu incelemek için 3 adet sınıflama yapılmıştır. Sınıflamalar epitel hücreleri skuamöz metaplazi ve goblet hücre yayılımını göstermektedir.

#### **Nelson Sınıflaması :<sup>65,66</sup>**

**Evre 0 :** Epitel hücreleri küçük ve yuvarlaktır. Sitoplazma eozinofilik boyanır nükleus büyük ve bazofiliktir. Nükleus/sitoplazma oranı 1/2'dir. Goblet hücreleri yoğun, dolgun ve oval karakterde olup PAS pozitif sitoplazmalıdır.

**Evre 1 :** Epitel hücreleri hafif büyük ve poligonaldır. Sitoplazma eozinofilik boyanır. Nükleus/sitoplazma oranı 1/3'tür. Goblet hücreleri sayıca azalmış olmasına rağmen dolgun ve oval, PAS pozitif sitoplazmalıdır.

**Evre 2 :** Epitel hücreleri büyük ve poligonaldır. Değişik boyanma gösteren sitoplazma ve nadiren multinükleus vardır. Nükleus/sitoplazma oranı 1/4 - 1/5 dir. Goblet hücreleri sayıca belirgin biçimde azalmış ve küçüktür. Hücresel sınırları belirsizleşmiştir. Daha hafif olarak PAS pozitif boyanma vardır.

**Evre 3 :** Epitel hücreleri büyük ve poligonaldır. Sitoplazma bazofilik boyanır. Nükleus küçük, piknotik ve çoğu hücrede mevcut değildir. Nükleus/sitoplazma oranı 1/6'dan büyüktür. Goblet hücreleri çok az yada tamamen kaybolmuştur.

#### **Tseng Sınıflaması :<sup>83</sup>**

**Evre 0 :** Normal konjonktiva epiteli, mavi – yeşil sitoplazmalı, nükleus/sitoplazma oranı : 1/1 olan epitel hücreleri ve bunların arasında goblet hücreleri.

**Evre 1 :** Keratinizasyon oluşmadan goblet hücre yoğunluğunda azalma. Mavi – yeşil sitoplazmalı epitellerinde hafif büyüme, nükleus/sitoplazma oranı : 1/2 – 1/3 arası.

**Evre 2 :** Keratinizasyon oluşmadan goblet hücrelerinde total kayıp, tüm epitel hücreleri orta derecede büyümüş ve yassılaştı. Sitoplazmalar mavi – yeşil ile hafif pembe renk arasında ve nükleus/sitoplazma oranı :1/4.

**Evre 3 :** Erken ve orta derecede keratinizasyon, tüm epitel hücreleri belirgin skuamöz yapı almış, bazı epitel hücreleri görülür düzeyde keratin içermekte, sitoplazmada metakromatik pembe renkte değişim, çekirdek piknotik görünümde, nükleus/sitoplazma oranı : 1/6

**Evre 4 :** Orta derecede keratinizasyon, evre 3'teki sükoamöz ve metakromatik büyük epitel hücrelerinin aralarında yoğun keratin filemanları ve keratohyalin granülleri içeren hücreler, nükleus/sitoplazma oranı : 1/8

**Evre 5 :** İleri derecede keratinizasyon, çekik sitoplazma ve daha yoğun keratin filemanları, çekirdekler belirgin olarak piknotik veya litik görünümde.

**Saini Sınıflandırılması :<sup>78</sup>**

**Evre 1 :** Düzgün bir tabaka halinde örnek, küçük ve yuvarlak epitel hücreleri nükleus/sitoplazma oranı : 1/2, çok sayıda koyu PAS pozitif boya almış goblet hücreleri.

**Evre 2 :** Düzgün bir tabaka halinde örnek, daha büyük poligonal epitel hücreleri, nükleus/sitoplazma oranı : 1/3, sayısal olarak biraz azalmış fakat halen koyu PAS pozitif boya alan goblet hücreleri.

**Evre 3 :** Daha büyük poligonal epitel hücreleri, daha küçülmüş nükleus/sitoplazma oranı sıklıkla hafif boya alan az sayıda goblet hücreleri.

**Evre 4 :** Yamalar tarzında elde edilen örnek üzerinde, piknotik çekirdeklere sahip büyük, poligonal, bazofilik epitel hücreleri, sıklıkla hücre içi keratin görünümü, kaybolmuş goblet hücreleri.

Bunlara ek olarak konjonktiva bası sitolojisinde enflamatuvar hücrelerde varsa bunlar kaydedilmelidir.

Normalde goblet hücreleri, konjonktivanın değişik bölgelerinde birbirinden oldukça farklı hücre yoğunluklarına sahiptir. Yoğunluk nazal palpebral konjonktivada en yüksek, sırayla azalan miktarlarda temporal, palpebral, fonikslere yakın bulber, limbusa yakın bulber konjonktivada bulunmaktadır.<sup>66,50</sup>

İlk kez 1910'da Virchow normal insan gözlerinde goblet hücre dağılımını ve yoğunluğunu göstermiştir.<sup>66</sup>

**Konjonktiva Sitolojik Bası Yönteminin Tarihçesi :**

Konjonktiva sitolojik bası ilk defa 1977'de Thatcher<sup>82</sup> tarafından kullanılmıştır. Thatcher geliştirdiği yöntem ile çeşitli konjonktivit gruplarında konjonktivanın sitolojik, eksfoliyatif ve eksudatif cevabını incelemiş bu yöntemin konjonktivitlerin ayırıcı tanısındaki faydasını vurgulamıştır. Enflamasyon yada mikroorganizma tipini tespit etmeye çalışmış, allerjik, viral veya bakteriyel tabiattaki konjonktivitlerin ayırıcı tanılarını araştırmıştır. Thatcher sitolojik bası yöntemi ile örnek alımında ucunda polistrenden yapılmış 8x1 mm'lik disk şeklinde aplikatörü olan plastik bir spatül kullanmıştır. Aplikatörü konjonktivanın değişik alanlarına birkaç saniyelik aralarla 10 – 15 kez dokundurmuş, disk üzerinde toplanan

sıvıyı önce kurutmuş daha sonra metanol ile fikse ettikten sonra boyayarak örneği lama yerleştirmiş ve incelemiştir.

Konjonktiva sitolojik basısının temel prensipleri ilk kez 1977'de Egbert ve arkadaşları<sup>23</sup> tarafından belirlenmiştir. Egbert konjonktivanın yüzeysel hücrelerini alabilmek için (fotoğraf filimi, duralon, gibi sentetik filtreler) çeşitli yapışkan bantlar kullanmış, deneyimler sonucunda **Sellüloz Asetat** fitre kağıdının en uygun olduğunu bulmuştur. Egbert kullandığı MF-Millipore VS Sellüloz Asetat fitre kağıtlarını 2x6 mm'lik şeritler halinde kesmiş, bir ucundan penset ile tutarak üzerinden cam bir çubukla konjonktiva yüzeyine 3 –5 sn. bastırarak örnek almıştır. Fitre kağıtlarının kurumasından sonra goblet hücrelerinin sayımı için PAS, epitel hücrelerini morfolojisini incelemek için hematoksilen – eozin ile boyamıştır. % 95'lik saf alkolle yıkamış, lam üzerinde kuruttuktan sonra immersiyon yağı ile fitre kağıdını saydamlaştırarak mikroskop altında incelemiştir.

1979'da **Adams**<sup>3</sup> normal konjonktivanın müköz sistemini incelemek için sitolojik bası ve invivo india boya tekniği ile araştırmalar yapmıştır. Adams sitolojik bası için 0.025 µm. por büyüklüğüne sahip millipore filtrelerini 3x12 mm.'lik şeritleri halinde kesmiş ve plastik bir aplikatör yardımı ile alt tarsal konjonktivaya 2 – 3 sn. süre ile bastırmıştır. Adams fitre kağıdının parlak tarafı ile aldığı örneklerde, çeşitli formlarda pembe renkli PAS pozitif müköz, deskuame olmuş epitel hücreleri ve bakteriler, fitre kağıdının mat yüzeyi ile aldığı örneklerde ise düzenli bir şekilde epitel ve goblet hücrelerinin görüldüğünü bildirmiştir.

1980'de **Marner**<sup>60</sup> ilk defa keratokonjunktivitis siccalı hastaları bu yöntem ile incelemiştir. Marner por büyüklüğü 0.025 µm. olan millipore MFVS sellüloz asetat fitre kağıtlarını 5 mm'lik yuvarlak parçalar halinde kesmiş ve çift taraflı yapışkan bantlarla plastik bir çubuğa tespit etmiştir. Örnek alımında eşit miktarda basınç uygulamak için plastik çubuğa tespit ettiği tonometre aleti ile bulber konjonktivaya 2 sn. süre ile 25 – 30 mm. Hg. basınç uygulamıştır. Örnek alınan fitre kağıtlarını havada kuruttuktan sonra PAS ve Mayer hematoksilen boyası ile boyayıp ksilol ile saydamlaştırarak incelemiştir.

Marner ilk defa Keratokonjunktivitis sicca hasta grubunda, konjonktiva epitel hücreleri çekirdeklerinde **snake – like** terimi ile tanımlanan yılanvari görünümdeki kromatin görünümünü bildirmiştir. Hasta grubundaki semptomların ciddiyeti ile yılanvari kromatin görünüm sıklığı arasında bir korrelasyon olduğunu düşünmüştür.

1981'de Hershenfeld<sup>44</sup> 15 mm. çapında plastik bir diski topikal anestezi bir madde kullanmadan alt ve üst palpebral konjonktivaya 1-2 sn. arayla 10 – 15 kez uygulamış, havada kuruttuktan sonra modifiye Wright boyası ile boyadıktan sonra metil alkol ile fikse edip,



havada kurutup incelemiştir. Hershenfeld bu tekniği konjonktivitlerin ayrıcı tanısında kullanılabileceğini bildirmiştir.

**Nelson**, sitolojik bası tekniği ile 1982'de oküler yüzey hastalıkları ve oküler pemphigoidi<sup>63</sup>, 1983'te kurugöz sendromunu<sup>67</sup>, 1984'te normal gözler ve oküler yüzey hastalıklarında goblet hücre yoğunluğunu incelemiştir.<sup>66</sup> 6.2 mm. çaplı sellülöz asetat filtre kağıtlarını mat yüzeylerini konjonktiva yüzeyine gelecek şekilde konjonktivanın nazal ve temporal interpalpebral ve limbosa yakın üst bulber konjonktiva ve alt palpebral konjonktivadan örnekler almıştır. Disk şeklinde filtre kağıtlarına aldığı örnekleri sırayla % 95'lik alkol ile fikse ettikten sonra hematoksilen ve PAS boyalarından geçirip incelemiştir. Nelson çalışmalarında gözyaşı eksikliğinin, travmanın ve enflamatuvar hastalıkların skuamöz metaplaziye neden olduğunu gösterirken, konjonktiva sitolojik basısı ile primer ve sekonder konjonktiva hastalıklarını ayrılabilceğini bildirmiştir.

**Hirji**<sup>45</sup> 1984'te konjonktiva bası yöntemi ile kontakt lens intoleransı olmayan, sert ve yumuşak kontakt lens takan hastaların konjonktivalarındaki enflamatuvar değişiklikleri incelemiştir. Örneklerini üst kapak konjonktivasından almış, havada kuruttuktan sonra Wright + Giemsa ile boyamıştır. Sonuçlarında yumuşak kontakt lens takan hastaların konjonktivalarında, kontrol grubu ve sert kontakt lens kullanan gruba oranla belirgin oranda fazla miktarda enflamatuvar hücre bulunduğunu bildirmiştir.

**Tseng**<sup>83</sup> 1985 yılında sitolojik bası yöntemi ile oküler yüzey hastalıklarını incelemiş, metaplazi süreci için yeni bir dereceleme sistemi geliştirmiştir. Tseng klasik boya yöntemleri ile goblet hücre kaybı ve bunu takiben giderek artan keratinizasyon ve tabakalaşmanın yeterince değerlendirilemediğini bildirmiştir. Tseng sitolojik bası yöntemi için % 0.5 propakain damlattıktan sonra 5x5 mm. boyutlarında kestiği HAWP304 tip sellülöz asetat filtre kağıdını kullanmıştır. Aldığı örneklerin % 70 etil alkolden geçirdikten sonra % 37'lik formaldehit ve glacial asetik asit 20:1:1 oranlarında karıştırılmış solüsyonlarında fikse ettikten sonra Gill'in modifiye edilmiş popanicolau boyasıyla boyamıştır.

1985'te **Rolando**<sup>75</sup> 32 keratokonjonktivitis siccalı olguyu sitolojik bası yöntemi ile incelemiştir. Çalışmalarında 6x8 mm.'lik Millipore HAWAP 304 FO sellülöz asetat kağıtlarını limbustan 4 – 6 mm. uzaklıktaki bulber konjonktivadan örnekler almıştır. Yaptığı çalışmada Schirmer 1 testi 5.5 mm./5 dakika altında olan olguların konjonktivalarında goblet hücre yoğunluğunda azalma, çekirdek sitoplazma oranlarında küçülmeler olduğunu bildirmiştir.

**Götz** ve arkadaşları<sup>36,37</sup> 1986 yılında sağlıklı gözlerdeki konjonktiva epiteli ile primer ve sekonder Sjögren sendromuna bağlı keratokonjonktivitis siccalı hastalar ve kontakt lens

takan hastaları konjonktiva epitel değişikliğini sitolojik bası yöntemiyle inceleyerek kıyaslamışlardır. Sjögren sendromunda ve kontakt lens uygulanan hastalarda skuamöz metaplazi, goblet hücre yoğunluğunda azalma ve bazı hastalarda yılanvari kromatin değişikliğini göstermişlerdir. İncelemelerini millipor VSWP tip sellülöz asetat kağıtlarını limbustan 3 –5 mm. uzaklıktaki üst bulber konjonktivaya uygulamışlardır. Aldığı örnekleri fikse ettikten sonra modifiye PAS – Hematoksilen ile boyamışlar, alkol ile dehidrate edip havada kuruttuktan sonra incelemişlerdir.

1986 yılında **Maskin** ve arkadaşları<sup>61</sup> mukopolisakkaridozlarda konjonktivanın basısı ve biyopsi yöntemleri ile ışık ve elektron mikroskobu ile karşılaştırmalı incelemeler yapmışlardır. Maskin; mukopolisakkaridoz depo hastalıkları tanısı için sitolojik bası yönteminin kullanılabileceğini göstermişlerdir.

1986 ve 1987’de **Wittpenn** ve arkadaşları<sup>62,87</sup> sitolojik bası yöntemini A vitamini eksikliğinin erken tanısında kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Vitamin A tedavisinden sonra alınan konjonktiva örneklerinde hisitolojik iyileşmenin impresyon sitolojisi yöntemi ile gösterilebileceğini bildirmişlerdir.

1989’da **Gillbert**<sup>34</sup> Anoreksia Nervosa’nın oküler yüzeyde oluşturduğu değişiklikleri sitolojik bası yöntemi ile incelemişlerdir.

1990 yılında **Paridaens**<sup>69</sup> bulber konjonktivadaki pigmentli tümörlerin ayırıcı tanısında, sitolojik bası yönteminin oldukça yararlı olduğunu göstermişlerdir

1990’da **Saini**<sup>78</sup> kontakt lens kullanan 80 gözde yaptığı çalışmada Millipore HAWP 304 sellülöz asetat kağıtları ile üst tarsal konjonktivadan aldığı örnekleri incelemiştir. Uzun süre kontakt lens kullanımı ile skuamöz metaplazi ve goblet hücre kaybı arasında doğru orantı olduğu sonucunu elde etmişlerdir.

1991’de **Brandt** ve arkadaşları<sup>14</sup> konjonktiva sitolojik bası yöntemi ile uzun süren topikal anti-glokomatöz ilaç kullanan glokomlu hastaların konjonktivalarında oluşan değişiklikleri incelemişler, ilaç kullanmadan takip edilen glokom hastaları ile karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında antiglokomatöz ilaç kullanan grupta belirgin derecede skuamöz metaplazi tespit etmişler. Bu metaplazinin ilaçlar yada içerdiği prezervatif maddeler nedeniyle mi, yoksa topikal tedavinin süresiyle mi ilişkili olduğunu tam açıklayamamışlardır.

1992’de **Knop** ve **Brewit**<sup>52,53</sup> kontakt lens kullanan hastalardaki sitolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Çalışmalarında hastaların hepsinde skuamöz metaplazi ve goblet hücre yoğunluğunda belirgin derecede azalma tespit etmişler, alınan örneklerin nükleuslarında yılanvari kromatin olarak tanımlanan değişikliğin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Knop ve

arkadaşları yine yaptıkları bir çalışmada kontakt lens kullanma süresi ile sitolojik değişiklikler ortaya çıkma sürelerini kıyaslamışlardır.

1992'te **Knop** ve **Brewit**<sup>53</sup> kontakt lens kullanan hasta grubunun konjonktiva epitel hücrelerinde görülen snake – like kromatin varlığının, kontakt lens kullanmayan normal olarak değerlendirilen hastaların konjonktiva epitellerinde de görülebileceğini göstermişlerdir.

1997 yılında **Adar** ve arkadaşları<sup>5</sup> kontakt lens kullanan hastalarda yaptıkları impresyon sitoloji çalışmasında; skuamöz metaplazinin genellikle lens takıldıktan sonraki ilk aylar içinde başladığını, 3 ila 6 aya kadar belirli ilerleme gösterdiğini ve 6. aydan sonra aynı derecede kaldığını göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada aldıkları kontrol grubunun (normal gözlerde) konjonktivalarından alınan örneklerdeki epitel hücrelerinin nükleuslarında snake – like kromatine rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

1997 yılında **Aksünger**<sup>7</sup> ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; inaktif trahomlu 16 hastanın 24 gözünü ve 16 kontrol hastasının 32 gözüyle Schirmer1, gözyaşı kırılma zamanı, impresyon sitolojisi açısından karşılaştırmışlardır. Kontrol grubuna göre Schirmer1, gözyaşı kırılma zamanı, ortalama goblet hücre yoğunluklarında azalma ve skuamöz metaplazi evrelerindeki artışı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Aynı çalışmada Schirmer1, gözyaşı kırılma zamanı, goblet hücre yoğunluğundaki azalma ve skuamöz metaplazi evrelerindeki artışın hastalığın şiddeti ile paralellik gösterdiğini bildirmişlerdir.

1998'de **Aragona** ve arkadaşları<sup>11</sup> intolorans problemi olan kontakt lens kullanıcılarının asemptomatik kontakt lens kullanıcılarına göre daha kötü bir sitolojik bir görünüm sergilediklerini bildirmişlerdir.

1999'da **Ünlü**<sup>86</sup> ve arkadaşları uzun süre topikal antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda gözyaşı film tabakası ve konjonktiva sitolojisinde oluşan değişiklikleri araştırmışlardır. Uzun süreli pilokarpin kullanımının gözyaşı fonksiyon testleri üzerine, goblet hücre yoğunluğuna ve epitel morfolojisi üzerine belirgin bir etki saptanmazken; timolol ve kombine ilaç kullanımının ise gözyaşı fonksiyon testleri, goblet hücre yoğunluğunda önemli derecede azalmaya ve skuamöz metaplaziye neden olduğunu bildirmişlerdir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı kontakt lens biriminde yumuşak kontakt lens verilmiş, lens kullanıp periyodik kontrollere gelen 50 hastanın 100 gözü ile kontakt lens kullanmayan, aynı yaş grubu ve cinsiyetteki 40 olgunun 80 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların ön segment muayenelerinde gözyaşı fonksiyonlarını ve impresyon sitoloji yöntemini etkileyecek patolojisi olan, topikal ilaç kullanan ve daha önce oküler cerrahi geçirmiş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kapsamındaki hastaların dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1 : Olguların dağılımı**

Olgu grupları	Hasta sayısı	Göz sayısı
Kontrol	40	80
Yumuşak Kontakt Lens	50	100

### **Kontrol Grubu :**

Çalışmamızın kontrol grubu, polikliniğimize refraksiyon bozukluğu nedeniyle başvuran, başka okuler şikayetleri olmayan ve yapılan rutin göz muayenelerinde herhangi bir patoloji saptanmayan 36’sı kadın 4’ü erkek olan toplam 40 olgunun, 80 gözünü içermektedir. (Tablo 2)

Hasta ve kontrol grubuna uygulanacak olan prosedür ile ilgili ayrıntılı bilgi verilip onayları alındı.

Kontrol grubumuzu oluşturan gözleri yaş dağılımları; 16’sı 20 yaşın altında, 18’i 20 – 30 yaşları arasında ve 6’sı 30 yaş üzerindedir (Tablo 3). Kontrol grubu olgularında ortalama yaş  $23.5 \pm 6.45$  iken yumuşak kontakt lens kullananlarda ortalama yaş  $21 \pm 4.15$  olarak bulundu.

### **Kontakt Lens Kullanan Gruplar :**

Kliniğimiz kontakt lens bölümünü periyodik aralıklarla kontrole gelen, en az 3 ay ile en çok 9 yıldan beri yumuşak kontakt lens kullanmakta olan 45’i kadın, 5’i erkek 50 olgunu 100 gözünden oluşturmaktadır.

**Tablo 2 : Olgu gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı**

Olgu grupları	Kadın		Erkek	
	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol	36	(90)	4	(10)
Yumuşak Kontakt Lens	45	(90)	5	(10)

Yumuşak kontakt lens kullanan olgularımızın 22'si 20 yaşın altında, 18'i 20 – 30 yaşları arasında ve 10 tanesi 30 yaşın üstünde bulunmaktaydı. (Tablo 3)

**Tablo 3 : Olgu Gruplarının Yaşlara Göre Dağılımı**

Olgu grupları	<20 yaş	%	20-30 yaş	%	>30 yaş	%
Kontrol	16	(40)	18	(45)	6	(15)
Yumuşak Kontakt Lens	22	(44)	18	(36)	10	(20)

Yumuşak kontakt lens kullanan hastaları kontakt lensi kullanma sürelerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar 0 –12 ay, 12 – 48 ay ve 48 ay ve üstü. (Tablo 4)

Bu olguların 0 – 12 ay arası yumuşak kontakt lens kullanan 15 hastanın 30 gözü, 12 – 48 ay arası yumuşak kontakt lens kullanan 21 hastanın 42 gözü ve 48 ay ve üstü yumuşak kontakt lens kullanan 14 hastanın 28 gözü çalışma kapsamına alındı. (Tablo 4)

**Tablo 4 : Lens kullanma süresi**

Takip grupları	Hasta sayısı	Göz sayısı
0–12 ay Yumuşak Kontakt Lens	15	30
12–48 ay Yumuşak Kontakt Lens	21	42
48 ay ve Üstü Yumuşak Kontakt Lens Kullananlar	14	28
Toplam	50	100

Tüm olgulara; Gözyaşı Kırılma Zamanı (GKZ) ve Bazal Schirmer's testleri uygulandı.

GKZ topikal anestetik madde damlatıldıktan sonra, flöressein emdirilmiş kağıtlar ıslatılarak alt fornikse değdirildi. Hastadan 3 - 4 kez göz kırpması istenerek flöresseinin yayılması sağlandı. Biyomikroskopta mavi kobalt filtre kullanılarak gözyaşı film tabakası incelendi. Son kırpmadan sonra kornea üzerinde ilk kuru nokta görülene kadar geçen süre saptandı. Ölçüm 3 kez tekrarlanarak ortalama değer alındı. Bazal Schirmer's testi için standart schirmer filtre kağıdı topikal anestetik (% 0.4'lük oxibupracaine hydrochloride) damlatıldıktan sonra alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yere gelecek şekilde alt fornikse yerleştirildi. Kağıdın korneaya değmemesine dikkat edildi. 5 dakika sonunda kapak kenarından itibaren ıslanan kısım ölçüldü.

### **Konjonktivanın Sitolojik Basısı :**

İmpresyon sitoloji örnekleri her iki göze % 0.4'lük oxibupracaine hydrochlorid damlatılarak lokal anestezi sağlandıktan sonra alındı. 0.20µm por çaplı sellülöz asetat filtre kağıdı (Sartorius, 11107 – 50 – N) kullanıldı. Sellülöz asetat filtre kağıtları 3x4 mm, dikdörtgen şeklinde kesilip, mat yüzeyi konjonktivaya gelecek şekilde, dışsuz bir penset yardımıyla alt kenarı limbustan 2 mm uzakta olacak şekilde saat 12'de üst bulber konjonktivaya 3 – 4 sn süre ile hafifçe bastırıldı. Filtre kağıdı yavaşça konjonktiva üzerinden kaldırıldı.

### **Fiksasyon ve Boyama İşlemleri :**

Islanan ve üzerinde sitolojik düzeyde konjonktiva epitel örneği taşıyan filtre kağıtları, fiksasyon amacı ile sağ ve sol örnekler karışmayacak şekilde ve hücre örnekleri yukarı bakacak şekilde, içlerinde % 70'lik etil alkol, % 37'lik formaldehit ve glisial asetik asitin 20:1:1 oranındaki karışımından içeren flakonlara boyanmak için konularak, alkolün buharlaşmasını önlemek amacı ile + 4 derecede saklandı.<sup>4, 66,83</sup>

Örnekler : Flakon şişelerden kaşelerin içine aktarıldıktan sonra periodik acid schiff (PAS) ve hematoksilen ile boyandı. Boyama protokolü aşağıda gösterilmiştir.

### **PAS – Hematoksilen Boyama Protokolü :**

1. Distile su ile hidrasyon (5 dk.)
2. % 0.5 periyodik acid ile oksidasyon (3 – 5 dk.)
3. Distile su ile durulama (5 dk.)
4. Schiff reaktifi ile boyama (3-4 dk.)
5. Çeşme suyunda durulama (5 dk.)
6. Harris hematoksilen ile boyama (2 dk.)
7. Çeşme suyunda durulama (5 dk.)
8. Asit alkolde hızlı dehidrasyon (1 dk.)
9. Çeşme suyunda durulama (5 dk.)
10. % 1'lik amonyaklı su ile durulama (2 dk.)
11. Çeşme suyunda durulama (5 dk.)
12. Distile su ile yıkama (2 dk.)
13. % 95 lik alkole batırılıp çıkarılma (1 dk.)
14. % 95 lik alkole batırılıp çıkarılma (1 dk.)
15. % 100'lük alkole batırılıp çıkarılma (1 dk.)
16. % 100'lük alkole batırılıp çıkarılma (1 dk.)
17. Ksilol ile dehidrasyon (1 dk.)

18. Ksilol ile dehidratasyon (1 dk.)

19. Entellan ile kapama

Işık mikroskobu ile yaptığımız incelemede, çeşitli yazarlarca daha önceden bildirildiği gibi epitel hücre morfolojisi, goblet hücre yoğunluğu ve nükleustaki kromatin ile ilişkili olarak patolojik olgularda bildirilmiş bulgular arandı. <sup>9,65,66</sup>

Bunlar :

1. Epitel hücrelerindeki değişimler

- Anizositoz varlığı
- Çekirdek / sitoplazma oranı
- Çekirdek içi yapısal değişikliğin (yılanvari kromatin) varlığı

2. Goblet hücre yoğunluğundaki değişimler

Bulgularımızda Nelson evrelendirme sistemi dikkate alındı.

Preperatlar 10x20, 10x40, 10x100'lük büyütmelemlerle incelendi. Goblet hücrelerinin sayımı için örneklerden rastgele alan seçildi. 10x40'luk büyütme alanına düşen goblet hücreleri sayıldı. Sayım 5 komşu alanda gerçekleştirildikten sonra ortalama değer bulundu. 10x40'luk büyütme ile bir oküler mikrometre alanı 0.19 mm<sup>2</sup> olarak bulunduktan sonra, 1 mm<sup>2</sup>'de bulunan goblet hücre sayısı hesaplandı.

**İstatistiksel Değerlendirme :**

Kontrol grubu ile yumuşak kontakt lens kullanan hasta gruplarının Nelson evrelendirme sistemi ve şikayet olup olmaması, olgu grupların cinsiyet ve yaşlara göre dağılımını "ki – kare" testi ile karşılaştırıldı.

Ayrıca olgu gruplarının Bazal Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanları, goblet hücre yoğunlukları One – Way Anova yöntemi ve gruplar arasındaki ikişerli karşılaştırmalar Least – Significant Difference (LSD) yöntemi ile değerlendirildi. Şikayeti olan ve olmayan grupların istatistiksel karşılaştırılması Student – t testleri ile yapıldı.

Kontrol grubu ve kontakt lens takan olgu gruplarının epitel hücrelerdeki nükleuslarında görülen yılanvari kromatin varlığı Fisher exact x<sup>2</sup> testi ve Yates corrected (düzeltme) x<sup>2</sup> testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

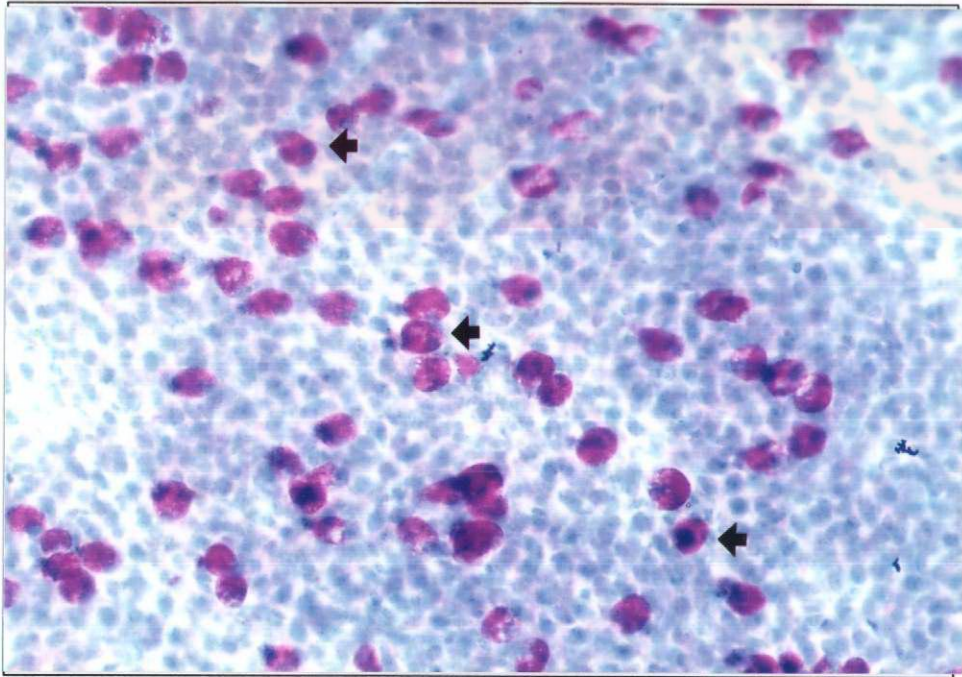
### Kontrol Grubu :

Konjonktival bası örneklerinin ışık mikroskobu altında sitolojik incelenmesi sonucunda; tek bir tabaka halinde, bitişik düzende ve üniform şeklinde küçük yuvarlak epitel hücreleri dar stoplazmalı nükleus/staplazmik oranları 1/2, bu epitel hücreleri arasında yoğun dolgun ve oval karakterde PAS pozitif boyanan goblet hücreleri izlendi. (Şekil 1)

Kontrol grubumuzda Bazal Schirmer testi (BST,mm)  $15.59 \pm 4.58$  olarak bulundu. Yine kontrol grubunda Gözyaşı Kırılma Zamanı (GKZ,sn)  $12.26 \pm 3.44$  olarak izlendi.

Kontrol grubunu oluşturan gözler Nelson sınıflandırılmasına göre evrelendirildiğinden toplam 80 gözün 68'i (%85) evre 0, 12'sinde (%15) ise evre 1 ile uyumlu konjonktival epitel değişiklikler izlendi. Kontrol olgularımızda Evre 2 ve 3'teki değişikliklere rastlanmadı. (Tablo 5)

Kontrol grubu gözlerinde ortalama goblet hücre yoğunluğu  $433.25 \pm 184$  olarak bulundu. Kontrol grubunun konjonktivalarından alınan örneklerin hiç birisinde epitel hücrelerinin nükleuslarında yılanvari kromatin değişikliğine rastlanmadı.



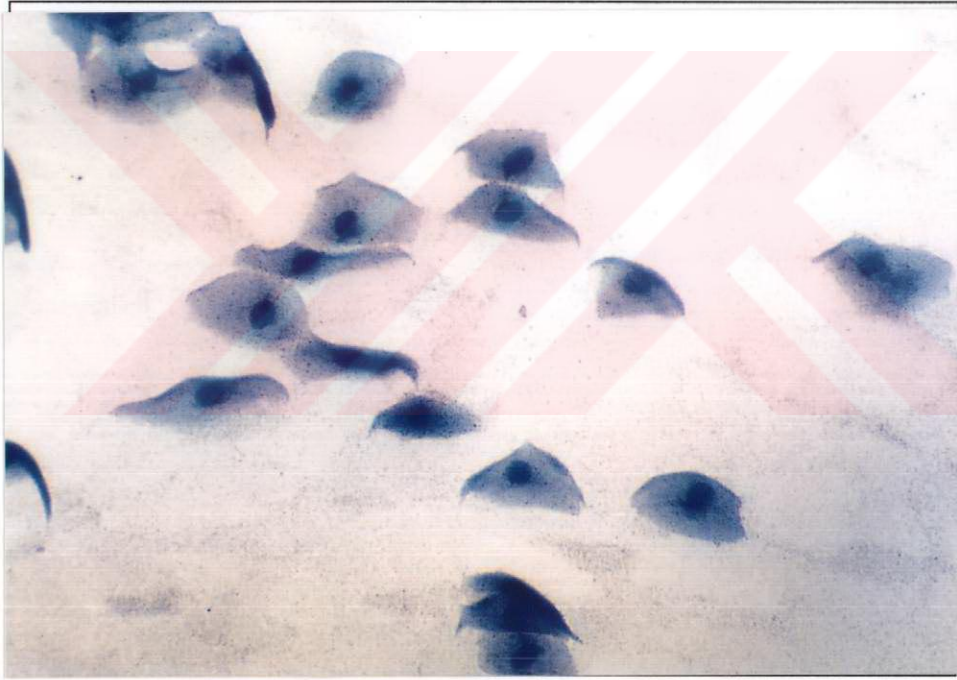
**Şekil 1.** (Kontrol grubu) Bulber konjonktiva impresyon sitolojisi. Konjonktiva epitel hücreleri tabii görünümde, PAS (+) reaksiyon veren yoğun, dolgun ve oval Goblet hücreleri izlenmektedir (Evre 0 ile uyumludur) (PAS, Orjinal büyütme x 41).



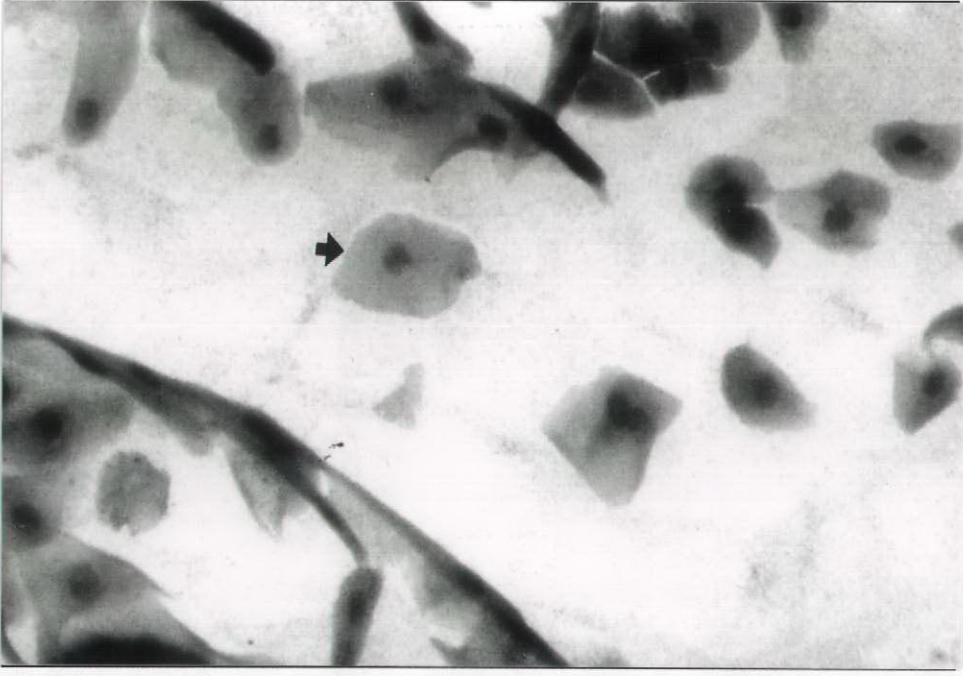
### **Kontakt Lens Kullanan Hasta Grubu :**

Hasta grubunu oluşturan örneklerin sitolojik incelenmesi sonucunda; birçok gözde epitel hücrelerinin boyutlarında ve nükleus/stoplazma oranlarında belirgin artış dikkati çekti. Epitel hücre çapındaki artış, genellikle hücre morfolojisindeki değişikliklerle beraber olarak, epitel hücrelerinin yuvarlaklığının kaybolması düz ve uzamış şekile dönüşmesine neden olmuştur. (Şekil 2,3,4,5)

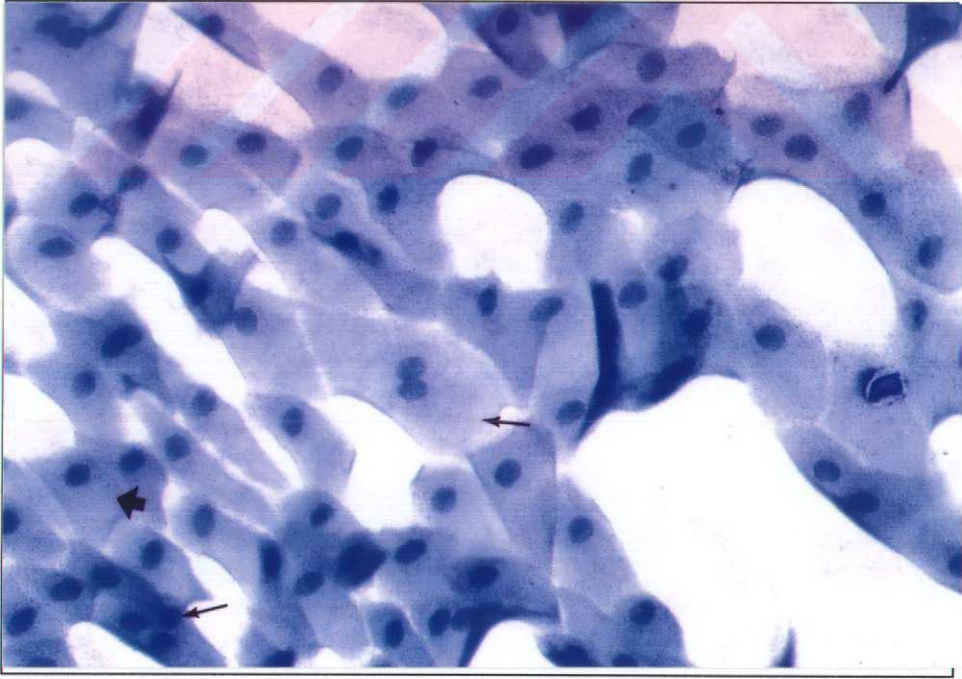
Kontakt lens kullanan olgu gruplarında epitel hücrelerin nükleuslarındaki kromatin materyallerinin uzamasıyla yılanvari görünüm tespit edildi. Kontakt lens kullanan tüm gözlerde goblet hücre yoğunluğunda belirgin şekilde azalma tespit edildi. (Şekil 6)



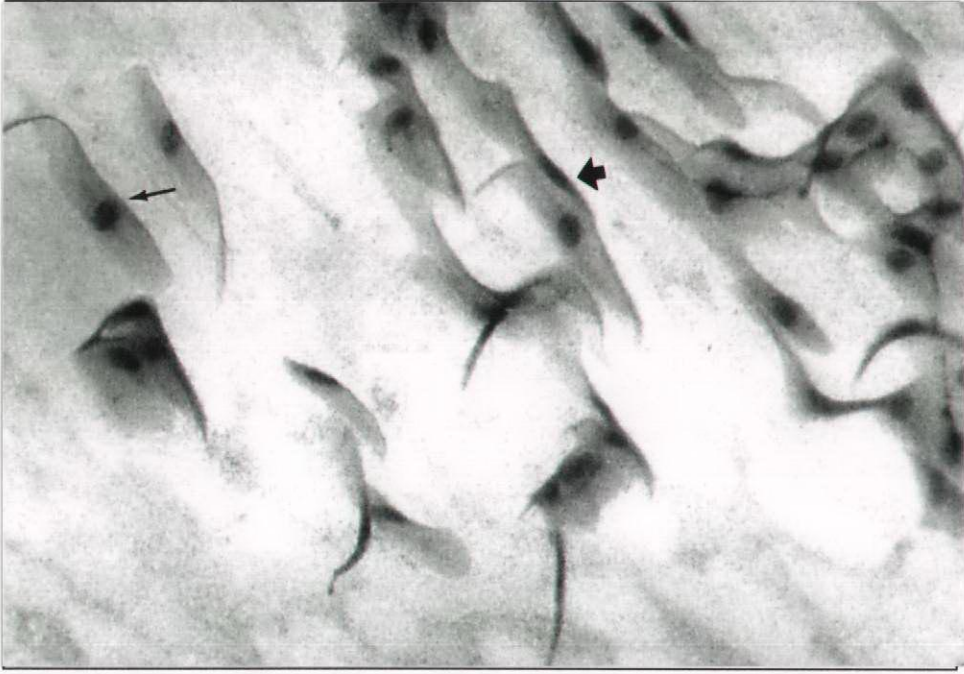
**Şekil 2:** (0 – 12 ay) Kontakt lens kullanan olguların bulber konjonktiva impresyon sitolojisi. Konjonktiva epitel hücreleri Evre 1 ile uyum göstermektedir (PAS, Orjinal büyütme x 82)



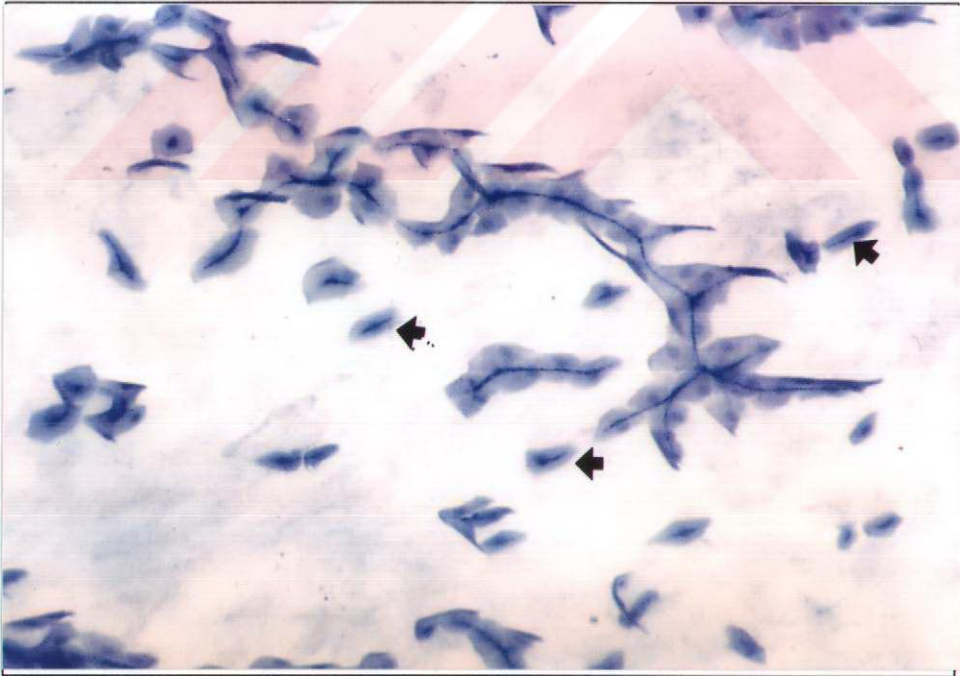
**Şekil 3:** (0 – 12 ay) Kontakt lens kullanan olguların bulber konjonktiva impresyon sitolojisi. Konjonktiva epitel hücrelerinde nükleus/stoplazma oranları 1/4 - 1/5 seviyesinde olup Evre 2 ile uyumludur (PAS, Orjinal büyütme x 41).



**Şekil 4:** (12 – 48 ay) Kontakt lens kullanan olguların bulber konjonktiva impresyon sitolojisi. Büyük ve poligonal şekilde epitel hücreleri (kalın ok) ile multinükleer çekirdekli hücreler izlenmektedir (ince ok). Görünüm Evre 2 ile uyumludur (PAS, Orjinal büyütme x 82).



**Şekil 5:** (12 – 48 ay) Kontakt lens kullanan olguların bulber konjonktiva impresyon sitolojisi. Piknotik çekirdekli epitel hücreleri (kalın ok) ile nükleostoplazmik oran 1/6'dan fazla olarak izlenmektedir (ince ok). Evre 2 ile uyumludur (PAS, Orjinal büyütme x 82).



**Şekil 6:** (48 ay ve üstü) Kontakt lens kullanan olguların bulber konjonktiva impresyon sitolojisi. Goblet hücrelerinden tamamen yoksun ve yılanvari nükleus kromatini (kalın ok) izlenmektedir (PAS, Orjinal büyütme x 41).

Nelson sınıflamasına göre 0 – 12 ay yumuşak kontakt lens kullanan olgu grubunun 30 gözünün 15'i (%50) Evre 0, 10'u (%33.33) Evre 1, 4'ü (%13.33) Evre 2, 1'i (%3.33) Evre 3 olarak saptandı. 12 – 48 ay yumuşak kontakt lens kullanan olgu grubunda ise 42 gözün 6'sı (%14.28) Evre 0, 14'ü (% 33.33) Evre 1, 12'si (% 28,57) Evre 2, 10'u (% 23.80) Evre 3 olarak tespit edildi. 48 ay ve üstü yumuşak kontakt lens kullanan olgu grubunda ise 28 gözde Evre 0'a hiç rastlanmadı; 8'i (% 28.57) Evre 1, 12'si (% 42.85) Evre 2 ve 8 gözde (%28.57) Evre 3 olarak tespit edildi. (Tablo 5)

**Tablo 5 :** Kontrol ve hasta grubunun Nelson evrelendirme sistemine göre dağılımı :

Gruplar	Evre0	%	Evre1	%	Evre2	%	Evre 3	%
	Göz sayısı		Göz sayısı		Göz sayısı		Göz sayısı	
Kontrol	68	(85)	12	(15)	0	(0)	0	(0)
0 –12 ay	15	(50)	10	(33.33)	4	(13.33)	1	(3.33)
12 – 48 ay	6	(14.28)	14	(33.33)	12	(28.57)	10	(23.80)
48 ay ve üstü	0	(0)	8	(28.57)	12	(42.85)	8	(28.57)

Kontrol grubu ile yumuşak kontakt lens kullanan olguların Nelson evrelendirme sistemine göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $P < 0.001$ )

Yumuşak kontakt lens kullanan olgu gruplarının kendi aralarında ki değerlendirmede 0 – 12 ay yumuşak kontakt lens kullanan olgu grubu ile 12 ay ve üstü kontakt lens kullanan gruplar arasındaki evrelendirme istatistiksel olarak ( $p < 0.001$ ) anlamlı bulundu.

12 – 48 ay yumuşak kontakt lens kullanan olgu grubu ile 48 ay ve üstü yumuşak kontakt lens kullanan grupların evre ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6)

**Tablo 6 :** Kontrol grubu ile hasta gruplarının evrelere göre dağılımının istatistiksel değerlendirilmesi.

Grup	Ki – Kare Değeri	P değeri	İstatistiksel Sonuç
Kontrol – Hasta	105.28	$P < 0.001$	Anlamlı
0 – 12 ay 12 ay ve üstü	28.60	$P < 0.001$	Anlamlı
12 – 48 ay 48 ay ve üstü	2.54	$p > 0.05$	Anlamlı değil

Hasta gruplarında yılanvari kromatin olarak adlandırılan spesifik nülear kromatin değişikliğinin görülmesi ise 0 – 12 ay arası kontakt lens kullanan 15 hastanın 30 gözünde tespit edilmedi. 12 – 48 ay arası kontakt lens kullanan olgu grubunun 42 gözün 4’ünde (% 9.52) yılanvari kromatin (+) iken 38 gözde (% 90.47) (-) olarak bulundu. 48 ay ve üstü kontakt lens kullanan olgularda ise 28 gözün 6’sı (% 21.42) yılanvari kromatin (+) iken 22’sinde (% 78.57) (-) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun 80 gözünün hiçbirinde yılanvari kromatine rastlanmamıştır. (Tablo 7)

Olgu gruplarının yılanvari kromatin yönünden istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ise kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı olarak fark bulunmuştur. ( $p<0.001$ ) (Tablo 8).12 – 48 ay arasında kontakt lens kullanan olgu grubu ile 48 ay ve üstü olgu grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. ( $p>0.05$ )

**Tablo 7:** Olgu gruplarında yılanvari kromatin dağılımı.

Gruplar	Yılanvari Kromatin (+)	%	Yılanvari Kromatin (-)	%
Kontrol	0	(0)	80	(100)
0 – 12 ay	0	(0)	30	(100)
12 – 48 ay	4	(9.52)	38	(90.47)
48 ay ve üstü	6	(21.42)	22	(78.57)

**Tablo 8:** Kontrol grubu ve hasta gruplarının yılanvari kromatin görünümünün istatistiksel değerlendirilmesi.

Grup	Ki – Kare Değeri	P değeri	İstatistiksel Sonuç
Kontrol – Hasta	12.24	$P<0.001$	Anlamlı
12 – 48 ay / 48 ay ve üstü	1.48	$P>0.05$	Anlamlı değil

Yılanvari kromatin içeren veya içermeyen yumuşak kontakt lens kullananların evrelere göre dağılımlarında ; 100 gözün 21’ i Evre 0 olarak izlenmiş, 100 gözün 32 gözü Evre 1 olarak bulunmuş ve bunların hiçbirinde yılanvari kromatine rastlanmamıştır.

100 gözün 28'i Evre 2 olarak bulunmuş; bu gözlerden 4'ünde yılanvari kromatine rastlanmıştır. 19 göz Evre 3 olarak bulunmuş; bu gözlerden 6'sında yılanvari kromatini içerdiği izlenmiştir (Tablo 9). Evre 2 ve 3 arasında yılanvari kromatin içerikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. ( $P>0.05$ )

Toplam olarak 100 gözün 10'unda (%10) yılanvari kromatin (+) olarak bulunmuştur.

**Tablo 9 :** Yılanvari kromatin içeren ve içermeyen hasta grubunun evrelere göre dağılımı :

Grup	Yılanvari Kromatin	Evre 0	%	Evre 1	%	Evre 2	%	Evre 3	%
Hasta	(-)	21	(100)	32	(100)	24	(85.71)	13	(68.42)
	(+)	0		0		4	(14.28)	6	(31.57)

Hasta grubunu oluşturan gözler goblet hücre yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde; 0 – 12 ay yumuşak kontakt lens kullanan olgularda ortalama 217,5 hücre /  $\text{mm}^2$  iken, 12 – 48 ay yumuşak kontakt lens kullanan olgularda 167,14 hücre /  $\text{mm}^2$  ve 48 ay ve üstü yumuşak kontakt lens kullananlarda 152,85 hücre /  $\text{mm}^2$  olarak bulundu. Kontrol grubunda ise goblet hücre yoğunluğu 433,25 hücre /  $\text{mm}^2$  izlendi. Kontrol grubu ile hasta grupları arasında One – Way Anova yöntemiyle yapılan istatistiksel çalışma anlamlı olarak bulunmuştur. ( $p<0.0001$ )

Least – significant difference (LSD) yöntemine göre ikişerli karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubu ile kontakt lens kullanan gruplar arasında istatistiksel ( $p<0.05$ ) olarak anlamlı fark izlendi. Kontakt lens kullanan grupların kendi aralarında yapılan LSD istatistiksel çalışmada 0 – 12 ay YKL kullanan grup ile 12 – 48 ay / 48 ay ve üstü kontakt lens kullanan gruplar arasında anlamlı ( $p<0.05$ ) fark izlendi. 12 – 48 ay YKL kullanan grup ile 48 ay ve üstü YKL kullanan grup arasında goblet hücre dağılımları açısından istatistiksel olarak ( $p>0.05$ ) anlamlı fark izlenemedi. (Tablo 10)

**Tablo 10:** Olgu gruplarının ortalama Goblet hücre yoğunluğunun LSD yöntemine göre ikişerli karşılaştırılması.

Gruplar	P	İstatistiksel Sonuç
Kontrol – 0 – 12 ay YKL kul.	<0.05	Anlamlı
Kontrol – 12 – 48 ay YKL kul.	<0.05	Anlamlı
Kontrol – 48 ay ve üstü YKL kul.	<0.05	Anlamlı
0 – 12 ay / 12 – 48 ay YKL kul.	<0.05	Anlamlı
0 – 12 ay / 48 ay ve üstü YKL kul.	<0.05	Anlamlı
12 – 48 ay / 48 ay ve üstü YKL kul.	>0.05	Anlamlı değil

Hasta grubunu oluşturan gözler göz yaşı kırılma zamanlarına göre (GKZ) incelendiğinde 0 –12 ay YKL kullananlarda 9.93 sn., 12 – 48 ay YKL kullananlarda 8.66 sn iken 48 ay ve üstü YKL kullananlarda ise 7.80 sn olarak izlendi. Kontrol grubunda ise 12.26 sn olarak bulundu. One – Way Anova istatistiksel yöntemine göre kontrol grubu ile YKL kullanan gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi. ( $p<0.0001$ )

Gruplar kendi aralarında LSD yöntemiyle karşılaştırıldığında ise kontrol grubu ile YKL kullanan grupların hepsinin arasında ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı sonuç izlendi. YKL kullanan grupların kendi aralarında LSD istatistiksel yöntemine göre değerlendirildiğinde ise ( $p>0.05$ ) olarak bulunup anlamlı fark tespit edilmedi.(Tablo 11)

**Tablo 11 :** Olgu gruplarının Gözyaşı Kırılma Zamanlarının LSD yöntemine göre ikişerli karşılaştırılması.

Gruplar	P	İstatistiksel Sonuç
Kontrol – 0 – 12 ay YKL kul.	<0.05	Anlamlı
Kontrol – 12 – 48 ay YKL kul.	<0.05	Anlamlı
Kontrol – 48 ay ve üstü YKL kul.	<0.05	Anlamlı
0 – 12 ay / 12 – 48 ay YKL kul.	>0.05	Anlamlı değil
0 – 12 ay / 48 ay ve üstü YKL kul.	>0.05	Anlamlı değil
12 – 48 ay / 48 ay ve üstü YKL kul.	>0.05	Anlamlı değil

Hasta gruplarını oluşturan gözler Bazal Schirmer testine (BST mm) göre değerlendirildiğinde 0 –12 ay YKL kullanan grupta 10.62 mm, 12 – 48 ay YKL kullanan grupta 9.60 mm ve 48 ay ve üstü YKL kullanan grupta ise 9,40 mm olarak izlendi. Kontrol grubumuzda ise 15.59 mm olarak bulundu.

One – Way Anova istatistiksel yöntemine göre kontrol grubu ile YKL kullanan gruplar arasında anlamlı fark izlendi ( $P<0.0001$ ). Kontrol grubu ile kontakt lens kullanan gruplar kendi aralarında LSD istatistiksel yöntemine göre ikişerli olarak değerlendirildiğinde ise kontrol grubu ile ( $p<0.05$ ) anlamlı fark izlenirken; YKL kullanan grupların kendi aralarında ( $p>0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. (Tablo 12)

**Tablo 12 :** Olgu gruplarının Basal Schirmer testi sonuçlarının LSD yöntemine göre ikişerli karşılaştırılması.

Gruplar	P	İstatistiksel Sonuç
Kontrol – 0 – 12 ay YKL kul.	<0.05	Anlamlı
Kontrol – 12 – 48 ay YKL kul.	<0.05	Anlamlı
Kontrol – 48 ay ve üstü YKL kul.	<0.05	Anlamlı
0 – 12 ay / 12 – 48 ay YKL kul.	>0.05	Anlamlı değil
0 – 12 ay / 48 ay ve üstü YKL kul.	>0.05	Anlamlı değil
12 – 48 ay / 48 ay ve üstü YKL kul.	>0.05	Anlamlı değil

Çalışmamızda kontakt lens kullanan hasta grupları, kontakt lense bağlı gelişen şikayet ve bulguların olup olmamasına göre kendi aralarında sınıflandırıldı. Bu hastalarda, gözlerinde yanma, batma, kızarma ve uzun süre lens kullanamama gibi subjektif şikayetler mevcut idi. Bunlar lens intoleransı olarak kabul ediliyor ve bu hastalara yapılan göz muayenelerinde farklı derecelerde konjonktival hiperemi, korneal vaskülarizasyon, dev papiller konjonktivit, kurugöz veya kontakt lens üzerinde materyal birikmesi, lenste deformasyon saptandı.

Yumuşak kontakt lens kullanan hastaların; 0 – 12 ay için 15 hastanın 4'ünde şikayetleri olmayıp 11'inde çeşitli şikayetler mevcuttu. 12 – 48 ay yumuşak kontakt lens kullanan olgu grubunun 9'unda şikayet olmayıp 12'sinde şikayetleri mevcuttu. 48 ay ve üstü yumuşak kontakt lens kullanan grupta 10'unda şikayetleri mevcut olmayıp 4'ünde çeşitli şikayetler gözlemlendi.(Tablo 13)



**Tablo 13 :** Olgu gruplarının şikayetleri olup olmamasına göre dağılımı

Olgu Grupları	Şikayet olmayan	%	Şikayet Olan	%
0 – 12 ay Yumuşak Kontakt Lens Kullananlar	11	(73.33)	4	(26.66)
12 – 48 ay Yumuşak Kontakt Lens Kullananlar	5	(23.80)	16	(76.19)
48 ay ve üstü Yumuşak Kontakt Lens Kullananlar	4	(28.57)	10	(71.42)

Şikayeti olan ve olmayan YKL kullanan grupların istatistiksel olarak değerlendirildiğinde 0 – 12 ay YKL kullanan grup ile 12 ay ve üstü YKL kullanan gruplar arasında anlamlı fark izlendi. ( $p<0.01$ ) (Tablo 14)

**Tablo 14 :** Olgu gruplarının şikayetleri olup olmamasına göre dağılımlarının istatistiksel değerlendirilmesi.

Grup	Ki-Kare Değerleri	P Değerleri	İstatistiksel sonuç
Şikayeti (-) ve (+) olan hasta grupları	10,0	$P<0,01$	Anlamlı

Şikayeti olan ve olmayan hasta (YKL Kullanan) grupların evrelere göre dağılımları (Tablo 15) de gösterilmiştir.

Şikayeti olan ve olmayan hasta gruplarının evrelere göre dağılımlarının istatistiksel değerlendirilmesinde ise anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ )(Tablo 16).

**Tablo 15 :** Şikayeti olan ve olmayan YKL kullanan grupların evrelere göre dağılımları.

Grup	Şikayet	Evre 0	%	Evre 1	%	Evre 2	%	Evre 3	%
Hasta	(-)	20	(43,47)	12	(26,08)	12	(26,08)	2	(4,34)
	(+)	0		12	(22,22)	16	(29,62)	26	(48,14)

**Tablo 16:** Şikayeti olan ve olmayan YKL kullanan grupların evrelere göre dağılımlarının istatistiksel değerlendirilmesi.

Grup	Ki-Kare Değerleri	P Değerleri	İstatistiksel sonuç
Şikayeti (-) ve (+) olan Hasta Evreleri	29,88	P<0,001	Anlamlı

Kontakt lens kullanan hasta grupları şikayeti olan ve olmayan olgular GHY, GKZ ve BST değerleri açısından karşılaştırıldı.

Kontakt lens kullanıp şikayeti olmayan grupların ortalama GHY 242,3 hücre/mm<sup>2</sup> iken, şikayeti olanlarda 168.7 hücre/mm<sup>2</sup> olarak bulundu.

Şikayeti olan grubun BST ortalamaları 10.46 mm, şikayeti olmayan grubun BST ortalaması ise 10.44 mm olarak tespit edildi.

Şikayeti olan grubun GKZ'lerinin ortalaması 9.2 sn iken şikayeti olmayan grubun ortalaması 8.52 sn olarak tespit edildi.

Şikayeti olan ve olmayan hasta gruplarının GHY, BST ve GKZ ortalamaları "Student-t" testi ile karşılaştırıldığında; goblet hücre yoğunlukları açısından şikayeti olan grupla olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p<0.001). Şikayeti olan ve olmayan grupların BST ve GKZ ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. (p>0.05) (Tablo 17)

**Tablo 17:** Şikayeti olan ve olmayan hasta gruplarının GHY, BST ve GKZ ortalamalarını "Student-t" testiyle karşılaştırılması.

Karşılaştırılan Tetkik	Şikayet	X*	SD**	P	İstatistiksel Sonuç
GHY hücre/mm <sup>2</sup>	(-)	242,3	44,6	<0,001	Anlamlı
	(+)	168,8	33		
BST mm	(-)	10,46	4,0	>0,05	Anlamlı
	(+)	10,44	4,4		Değil
GKZ sn	(-)	9,2	2,7	>0,05	Anlamlı
	(+)	8,52	2,6		Değil

## TARTIŞMA

Kontakt lens kullanımını sonucunda ortaya çıkan konjonktiva epiteli ve hücre nükleuslarında görülen morfolojik değişiklikler, nükleus/stoplazma oranındaki artma ve goblet hücre dansitesindeki azalma ile ortaya çıkacak değişikliklerin mekanizması tam olarak belli değildir.

Knop<sup>52</sup> ortaya çıkan bu değişiklikleri metabolik, enflamasyon ve kronik mekanik irritasyon mekanizmalarıyla açıklamaya çalışmıştır. Bu mekanizmalardan mekanik irritasyonun daha mantıklı olduğunu savunmuştur. Knop<sup>52</sup> ve Adar<sup>5</sup> yaptıkları çalışmalarda Schirmer's testi düşük olguları çalışmalarına almadıkları için metabolik mekanizmanın gözardı edilebileceğini bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda yumuşak kontakt lens kullanan olgularda Gözyaşı Kırılma Zamanı ve Bazal Schirmer's testi sonuçlarını kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulduk.

Nelson<sup>67</sup> keratokonjonktivitis siccalı hastalarda yaptığı çalışmada evreleme oranı arttıkça Schirmer's testindeki ıslanmanın milimetre olarak azaldığını bildirmişlerdir. Yaptığı çalışmada evre 0'da 11.8 mm iken evre 3'te Schirmer's test sonuçlarını 5.7 mm'ye kadar düşüğünü bildirmiştir.

Arıcı<sup>12</sup> ve arkadaşları yumuşak kontakt lens kullanan hastalarda Gözyaşı Kırılma Zamanı ve Bazal Schirmer's testlerini yapmışlardır. Yaptıkları çalışmada kontakt lens kullanan gruptaki Gözyaşı Kırılma Zamanı ve Bazal Schirmer's testlerinin kontrol grubuna göre azaldığını, bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Arıcı<sup>11</sup> yaptığı çalışmada ortalama GKZ'nı YKL grubunda 8.36 sn iken kontrol grubunda 12.84 sn ( $p<0.01$ ) olarak bulmuştur. Ortalama BST'ni YKL grubunda 9.80 mm iken kontrol grubunda 16.76 mm ( $p<0.01$ ) olarak bulmuştur.

Bizde yaptığımız çalışmamızda ortalama GKZ'nı; 0 – 12 ay YKL kullanan olgu grubumuzda 9.93 sn, 12 – 48 ay YKL kullananlarda 8.66 sn ve 48 ay ve üstü YKL kullananlarda ise 7.80 sn olarak tespit ettik. Kontrol grubumuzda ortalama GKZ'nı 12.26 sn olarak bulduk ( $p<0.05$ ). Bazal Schirmer's testine göre değerlendirildiğinde ise 0 –12 ay YKL kullanan grupta 10.62 mm, 12 – 48 ay YKL kullanan grupta 9.60 mm, 48 ay ve üstü YKL kullanan grupta ise 9.40 mm olarak tespit edildi. Kontrol grubumuzda BST 15.59 mm idi. YKL kullanan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamda fark mevcuttu ( $p<0.05$ ).

Çalışmamızda Gözyaşı Kırılma Zamanı ve Bazal Schirmer's testinin yumuşak kontakt lens kullanma süresi ile doğru orantılı olarak azaldığını tespit ettik.

Gözyaşı fonksiyonlarının etkilenme mekanizması açık olmamakla birlikte, kontakt lenslerin konjonktivada neden olduğu mikro travmalar ve subklinik konjonktiva inflamasyonunun konjonktival bezlerde destrüksiyona ve fonksiyonlarında azalmaya sebep olabileceği sonucuna vardık. Ayrıca uzun süre lens kullanımı sonrası oküler yüzey ve gözyaşında ortaya çıkan değişiklikler, kullanılan kontakt lens çeşidiyle bağlantılı olabilir.

Paschides<sup>70</sup> konjonktival impresyon sitolojisi ile gözyaşı fonksiyonlarının karşılaştırdığı çalışmasında goblet hücre sayısı ile gözyaşı kırılma zamanının doğru orantılı olarak azaldığını göstermiştir.

Konjonktiva impresyon sitoloji, yöntemi ile başlıca kuru göz sendromlarında olmak üzere travmatik veya inflamatuvar kökenli bir çok oküler yüzey patolojisinde ve kontakt lens kullanan olgularda konjonktiva yüzeyinde çeşitli derecelerde skuamöz metaplazi ve çekirdek içi kromatin değişikliklerinin olabileceği bildirilmiştir.<sup>26,72,64</sup>

Kontakt lense bağlı konjonktiva epitellerinde ortaya çıkan değişiklikleri açıklayan kronik irritasyon teorisine göre kontakt lens göz kırpma hareketi ile epitelyal strese neden olmakta ve buna bağlı olarak skuamöz metaplazi, yılanvari kromatin gibi değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu teoriye göre en fazla mekanik etkiye saat 12 ve daha sonra saat 6 hizasında limbus bölgesi maruz kalmaktadır. Yılanvari kromatin varlığının da en fazla bu bölgelerde ortaya çıktığı belirtilmiştir.<sup>52</sup>

Bizde çalışmamızda örnekleri limbustan 2 mm uzaklıkta, saat 12'de üst bulber konjonktivadan aldık.

Sağlıklı kişilerin konjonktivalarındaki goblet hücre yoğunluğu ile ilgili en ayrıntılı çalışmayı Kessing<sup>50,51</sup> 1966 ve 1968'de kadavra gözlerinde yapmıştır. Kessing, goblet hücre yoğunluğunu; interpalpebral bulber konjonktivada 400 hücre /mm<sup>2</sup>, alt palpebral konjonktivada ise 1599 hücre /mm<sup>2</sup> olarak bulmuştur. İncelemelerinde goblet hücrelerinin, alt nazal bulber kadranda en yoğun, üst temporal bulber kadranda ise en seyrek olduklarını bulmuştur.

Nelson<sup>66</sup> sitolojik bası yöntemi ile goblet hücre yoğunluğunu interpalpebral bulber konjonktivada 443 ± 266 hücre /mm<sup>2</sup>, alt palpebral konjonktivada ise 1972 ± 862 hücre / mm<sup>2</sup> olarak bulmuştur.

Ralph<sup>73</sup> alt palpebral konjonktivadan biopsi ile, Liotet<sup>58</sup>, Royer<sup>76</sup>, Paul<sup>71</sup>, Marquardt<sup>59</sup> impresyon sitolojisi ile normal gözlerde çalışmalar yapmışlardır.

Rivas<sup>74</sup> konjonktival hücrelerin topografik dağılımını incelediği çalışmasında; interpalpebral nazal konjonktivada 241 ± 82, interpalpebral temporal konjonktivada ise 165 ±100 olarak bulmuştur.

Paschides<sup>70</sup> yaptığı çalışmada, süperior bulber konjonktivada goblet hücre yoğunluğunu  $510 \pm 563$  hücre /  $\text{mm}^2$  olarak bildirmiştir.

Adar<sup>5</sup> ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ; üst limbal konjonktivadan aldığı impresyon örneklerinde goblet hücre yoğunluğunu  $24.40 \pm 0.85$  hücre /  $\text{mm}^2$  olarak bulmuşlardır.

Rivas<sup>74</sup> ve Götz<sup>37</sup> yaptıkları çalışmalarda goblet hücre yoğunluğunun topoğrafik dağılımının fizyolojik olarak büyük değişkenlik gösterdiğini, alındığı bölgenin dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır.

Konjonktival biyopsi ve sitolojik bası yöntemi goblet hücre yoğunluğunun sayısal tespitinde birbirleri ile karşılaştırılmamaktadır. Biyopsi materyalinde, yoğunluk bir milimetrelik doku boyunca sayılan hücre veya 100 epitel hücre sine düşen goblet hücresi olarak hesaplanmaktadır.<sup>66</sup> Bir milimetre karedeki goblet hücre sayısı ise, ancak özel hisitolojik preparatlar veya sitolojik bası yöntemi ile sayılabilmektedir.

Biz çalışmamızda kontrol grubunda üst limbal konjonktivalardan aldığımız örneklerde goblet hücre yoğunluğunun  $433.25 \pm 184$  hücre /  $\text{mm}^2$  olarak bulduk. Bulduğumuz değer Kessing<sup>50</sup>, Nelson<sup>66</sup> ve Paschides<sup>70</sup> ile paralellik göstermekte idi.

Goblet hücreleri konjonktivada derin yerleşim gösterdiklerinden topografileri çok farklı sayıda oldukları için impresyon yöntemi ile goblet hücre yoğunluğunu kesin olarak tanımlamak oldukça zordur.

Nelson<sup>66</sup> konjonktiva bası sitolojisi ile oküler yüzey hastalıklarındaki goblet hücre yoğunluğundaki değişimleri araştırdığı çalışmasında ; keratokonjonktivitis sicca'da eksternal faktörler nedeni ile interpalpebral konjonktivada, inferior palpebral yüzeylere oranla % 17'den daha fazla goblet hücre kaybı, blefarit ve sekonder KCS'da buna ters olarak alt kapaktaki inflamatuvar etki sonucunda inferior palpebral yüzeyde % 8 oranından daha fazla goblet hücre kaybı tespit etmiştir. Ayrıca sikatrize oküler pemfigoid ve Steven - Johnson sendromunda hem interpalpebral, hemde inferior palpebral bölgelerde % 95'den daha fazla goblet hücre kaybı olduğunu bulmuştur.

Bizde çalışmamızda; kontrol ile hasta grubu arasındaki goblet hücre yoğunluğundaki değişimi ileri derecede farklı bulduk. Saini<sup>78</sup> gibi bizde çalışmamızda, lens intoleransı olan kontakt lens hastalarında belirgin goblet hücre yoğunluğunda azalma tespit ettik. Bunun, lensin oluşturduğu kronik – mekanik irritasyon ve gözyaşı tabakasında yapısal değişikliklere bağlı olabileceğini düşündük.

Biz yaptığımız çalışmamızda 0 – 12 ay arasında yumuşak kontakt lens kullanan olgu grubunda goblet hücre yoğunluğunun  $217.5 \pm 69.55$  hücre /  $\text{mm}^2$ , 12 – 48 ay yumuşak kontakt

lens kullanan olgu grubunda  $167.14 \pm 47.3$  hücre /  $\text{mm}^2$  ve 48 ay ve üstü yumuşak kontakt lens kullanan olgu grubunda ise  $152.85 \pm 29.0$  hücre /  $\text{mm}^2$  olarak bulduk. Yaptığımız çalışmada goblet hücre yoğunluğu ile, kontakt lens kullanma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi. İlk 12 ay içerisinde kontakt lens kullanan hasta grubu ile 12 ay ve üstü kontakt lens kullanan gruplar arasında goblet hücre yoğunlukları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu tespit ettik ( $p < 0.05$ ).

Saini<sup>78</sup>, özellikle lens intoleransı gibi semptomları olan kontakt lens kullananlarda, goblet hücre yoğunluğunda belirgin azalmaya dikkat çekmiştir. Kontakt lensin gözyaşı tabakasında değişikliğe ve doku inflamasyonuna sebep olarak, lens intoleransı semptomlarına ve bunlara sekonder olarak epitel hücrelerinde skuamöz metaplazinin artışına ve goblet hücre miktarında azalmaya neden olduğunu düşünmüştür.

Adar<sup>5</sup> ve arkadaşlarının YKL kullanan hastalarda yaptığı çalışmada lens intoleransı olan ve olmayan olgu grupları arasında goblet hücre yoğunlukları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır.

Bizde yaptığımız çalışmamızda lens intoleransı olan olgu grubumuzda GHY  $168.8 \pm 33$  hücre /  $\text{mm}^2$  iken lens intoleransı olmayan olgu grubumuzda,  $242.3 \pm 44.6$  hücre /  $\text{mm}^2$  olarak bulduk ( $p < 0.001$ ).

Normal olgularda epitel hücrelerindeki değişikliği (metaplazi) belirlemek için yapılan çalışmalarda Nelson'un<sup>67</sup> olgularında % 87.5'i Evre 0, % 12.5'i Evre 1 olarak bulmuş, Evre 2 ve 3' rastlamamıştır.

Adar<sup>5</sup> ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Nelson evreleme sistemine göre normal olguların % 90'nı Evre 0, % 10'unda Evre 1 olarak bulmuşlardır. Adar'da kontakt lens kullanmayan olgu grubunda Evre 2 ve Evre 3'e rastlanmamıştır.

Çiftçi<sup>19</sup> konjonktiva impresyon sitolojisinde normal olgularda Nelson evreleme sistemine göre % 83'ünde Evre 0, % 16'sının Evre 1 ve % 1'inin Evre 2 olduğunu tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubunda Nelson evreleme sistemine göre % 85'ini Evre 0, %15'ini Evre 1 olarak bulduk Evre 2 ve 3'e rastlayamadık. Yaptığımız çalışma Çiftçi<sup>19</sup>, Adar<sup>5</sup> ve Nelson'nin<sup>67</sup> çalışmaları ile paralellik gösteriyordu.

Kontakt lens kullanan hasta grubunda ise; birçoğunda normal olarak çok katlı kuboidal epitel olması gereken bölgelerde, değişik derecelerde skuamöz metaplazi tespit edildi. Bazı hastalarda yılanvari kromatin içeren hücre çekirdeklerine rastlandı.

Nelson<sup>67</sup> kuru göz sendromlu olgularda yaptığı çalışmalarında skuamöz metaplazi ile evreler arasında doğru orantı olduğunu söylemiş.

1980'de Marner<sup>60</sup>, sitolojik bası yöntemi ile kuru gözlerde yaptığı bir çalışmada, ilk defa epitel hücre çekirdeklerinde “snake-like” olarak adlandırdığı yılanvari kromatin yapılarını görmüştür. 16 Keratokonjonktivitis sicca tanısı alan hastanın 8'inde (%50), Sjögren sendromundan şüphelenilen 24 hastanın 6'sında (%25) rastladığı bu bulgu, Marner'e göre hastalığın ağırlığı ile ilişkili idi. Fakat yılanvari kromatin görünümünü sadece üst bulber konjonktivadan millipore asetat filtre kağıtları ile alınan örneklerde bildirmiş, interpalpebral ve alt bulber konjonktivadan alınan örneklerde bulamamıştır. Ayrıca üst bulber konjonktivadan kazıma metodu ile alınan örneklerde de bu görüntüye rastlamamıştır. Marner'e göre, yılanvari kromatin görünümü olgudan olguya değişmekte düz uzamış, hafif yada çok kıvrımlı bir görünüm gösterebilmektedir. Sayıları birkaç tane ile tüm hücrelerin % 50'sinden fazlasında oluşabilmektedir.

Marner<sup>60</sup> keratokonjonktivitis sicca gözlerde yaptığı çalışmalarda patolojik kromatin değişiminin (yılanvari) yalnızca üst bulber konjonktivada oluştuğunu bildirmişlerdir. Knop<sup>53</sup> ise kontakt lens takanlarda yılanvari kromatinin yine en çok üst bulber konjonktivada olduğunu göstermiştir.

Götz<sup>37</sup> Keratokonjonktivitis Sicca ve Sjögren sendromulu hastalarda normal epitel hücreleri arasında “balık sürüsü” tarzında gruplanmış yılanvari kromatin görünümünü bildirmiştir.

Koch<sup>56</sup> Keratokonjonktivitis Sicca hastaların 41 gözün konjonktival impresyonunda 28'inde (% 68'inde) yılanvari kromatin görünümü tespit etmiştir.

Götz<sup>37</sup> ve arkadaşları yumuşak kontakt lens, PMMA kontakt lens ve gaz geçirgen sert kontakt lens kullanan hastaların üst bulber konjonktivalarından alınan impresyon sitolojisinde yılanvari görünümünü tespit etmişlerdir. Nedenin lens materyali ve geometrisinin mekanik etkisi olabileceği düşünülmüşse de, bu kanıtlanamamıştır.

Knop<sup>52</sup>, asemptomatik yumuşak kontakt lens kullananlarda konjonktiva bası sitolojisi ile yaptığı çalışmasında, saat 12'deki limbal bulber konjonktivadan örnek aldığı 14 hastanın 13'ünde yılanvari kromatin görünümünü tespit etmiştir. Ayrıca daha az miktarda st. 6'daki limbal konjonktivada, nadiren nazal ve temporal limbal konjonktivada bu görünüme rastlamıştır. Knop, bunu konjonktiva üzerinde kontakt lensin oluşturduğu stres nedeni ile oluştuğunu düşünmüş ve metabolik aktivitenin azalmasının bir belirtisi olarak kabul edilebileceğini ileri sürmüştür.

Adar<sup>5</sup> ve arkadaşlarının yaptığı yumuşak kontakt lens ve gaz geçirgen sert kontakt lens kullanan hastaların konjonktival epitel nükleuslarında görülen yılanvari kromatin oranının % 28 olarak bildirmişlerdir.

Bizde yaptığımız çalışmamızda yumuşak kontakt lens kullanan hastalarda yılanvari kromatin oranını % 10 olarak tespit ettik.

Biz bunu diğer araştırmacıların belirttiği gibi kontakt lens ve üst kapak hareketlerinin birlikte, konjonktiva üzerine oluşturduğu mekanik irritasyon ve artmış metaplazik değişikliklerden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Saini<sup>78</sup> sert kontakt lens (PMMA) kullanan, lense bağlı şikayetleri olan 40 hasta ve şikayeti olmayan 40 hastanın, üst tarsal konjonktivasından, sitolojik bası yöntemi ile aldığı örneklerin değerlendirilmesinde kullandığı evreleme, Nelson evrelemesine büyük benzerlik göstermekte idi. Aralarındaki fark, Nelson evrelemesinin Evre 0 – 3 arası, Saini evrelemesinin Evre 1 – 4 arasında olması idi. Sonuçta her iki evreleme sisteminde, ilk grup normal, sonraki 3 grup ise ağırlaşmakta olan skuamöz metaplazi sürecini göstermekte idi. Saini, kontakt lens kullanan fakat şikayeti olmayan grubun ; % 2.5'inde Evre 1, % 42.5'inde Evre 2, % 37.5'inde Evre 3 ve %17.5'inde Evre 4 düzeyinde sitolojik değişiklik saptarken şikayeti olan grubun; % 27'sinde Evre 2, % 37.5'inde Evre 3 ve % 35'inde ise Evre 4 düzeyinde değişiklikler bulmuştur. Şikayeti olan grupta hiç Evre 1'e ait değişiklik tespit etmemiştir. Saini'nin kontrol grubu ise % 60 oranında Evre 1, % 40 oranında Evre 2'den oluşmaktaydı. Saini'ye göre bu skuamöz metaplazi; şikayetin olup olmaması varsa üst tars konjonktivasındaki papiller oluşumların şekli, büyüklüğü ve kontakt lens kullanma süresi ile yakından ilgili olduğunu belirtmiştir.

Adar<sup>5</sup> yaptığı çalışmada; Nelson evrelemesine göre, kontakt lens kullanan fakat şikayeti olmayan grubun % 18'i Evre 0, %45'i Evre 1, % 37'si Evre 2 olarak bulmuştur. Şikayeti olan grupta ise; % 27'si Evre 1, % 33'ü Evre 2, % 40'ı Evre 3 olarak tespit etmişlerdir. Şikayeti olan grupta Evre 0 değişikliğe rastlamamışlardır.

Bizim çalışmamızda da Saini<sup>78</sup> ve Adar'ın<sup>5</sup> çalışmalarına benzer sonuçlar alınmıştır. Nelson evrelemesine göre, kontakt lens kullanan fakat şikayeti olmayan grupta ; % 43.47'si Evre 0, % 26,08'i Evre 1, % 26,08'i Evre 2 ve % 4,34'ü Evre 3 olarak kabul edilirken şikayeti olan grupta ; % 22,22'si Evre 1, % 29,62'si Evre 2 ve % 48,14'dü Evre 3 olarak kabul edildi. Bizde şikayeti olan grupta Evre 0 değişikliği tesbit edemedik. Ayrıca çalışmamızda dikkatimizi çeken diğer bir nokta ise yılanvari kromatin görülen hastalar genellikle Evre 2 ve Evre 3 değişikliğine sahip idi.

Çalışmamızda, Saini'ye<sup>78</sup> benzer sonuçlar aldık. Lens kullanma süresi ile skuamöz metaplazi arasındaki yakın ilişki olduğu görüldü. Önceden kontakt lens kullanmayan, lens kullanmaya başladıktan sonra bir yıl içerisinde skuamöz metaplazik değişiklikleri hafiften ağırlaşan dereceler arasında görülebileceğini saptadık.



Çalışmamızda yumuşak kontakt lens kullanan hastalarda asemptomatik dahi olsa da konjonktiva yüzey epitel hücrelerinde keratinizasyon, düzleşmiş hücrelerde skuamöz metaplazi ve nükleer kromatide (Snake-Like) yılanvari görünüm izlenmiştir. Yılanvari görünüm bilinen lokalizasyonlarında (üst bulber konjonktivada saat 12'de) tespit edilmiştir. Yumuşak kontakt lens kullananlarda görülen hücresel ve nükleus kromatin değişikliklerinin yoğun olarak üst limbal bulber konjonktivada izlendiğini saptadık.

Her göz kırpma hareketi (dakikada yaklaşık 10 kez) ile kontakt lens göz yüzeyi üzerinde radikal yönde hareket eder ve özellikle lens kenarları perilimbal konjonktiva bölgesinde belirgin sürtünme oluşturur. Lens göz kapanırken önce aşağıya doğru, kapak açılırken onunla birlikte yukarıya hareket eder ve daha sonra santralize olur. Bu nedenle, lensin neden olduğu mekanik irritasyon en çok saat 12'de daha sonra saat 6'da ve nadiren nazal ve temporal bölgelerdeki limbal konjonktivalarda olacaktır. Ayrıca, üst göz kapağın göz üzerindeki ağırlığı da bu mekanik etkiyi arttıracaktır.

Bunun yanında kontakt lens gözyaşı mukus miktarında artışa, gözyaşı film tabakasının kırılma zamanında azalmaya ve Bazal Schirmer's miktarında azalmaya neden olur. Bu durum uzun süre devam ederse, konjonktiva epitellerinde daha fazla hasar meydana gelecek ve olay kısır döngüye dönüşerek sonuçta kuru göz sendromunun oluşmasına sebep olabilecektir.

## SONUÇ

Konjonktiva Sitolojik Bası yöntemi diğer invaziv yöntemlerle kıyaslandığında pratik, kolay ve tekrarlanabilen bir muayene yöntemidir.

Çalışmamızda, konjonktiva sitolojik bası yöntemiyle kontakt lens kullanan hastaların konjonktiva epitellerinde görülen morfolojik değişiklikler ve gözyaşı fonksiyonlarını inceledik. Biz çalışmamızda uzun süreli yumuşak kontakt lens kullanımının konjonktivada bir takım hücresel seviyede değişikliklere ve gözyaşı fonksiyonları üzerinde etkileri olacağını gördük.

Çalışmamızda kontakt lens kullanan hasta gruplarında kontrol grubuna oranla belirgin derecede skuamöz metaplazi, goblet hücre yoğunluğunda azalma, gözyaşı kırılma zamanında kısalma ve Bazal Schirmer's testinde azalmalar tespit ettik.

Kontakt lens kullananlarda görülen skuamöz metaplazi, diğer oküler yüzey hastalıklarında oluşan konjonktiva değişikliğine çok benzemekte ve lensin konjonktiva üzerinde oluşturduğu kronik – mekanik irritasyon ve buna sekonder gözyaşı film instabilitesi sonucunda gelişebileceğini düşündük.

Kontakt lens kullanan hastaların takibinde veya kontakt lens intoleransı gelişen hastalarda gözyaşı fonksiyonları takip edilmeli, yüzey değişikliklerinin tanısı ve takibinde kolay, güvenli ve pratik bir yöntem olarak da impresyon sitolojisi uygulanmalıdır.

## ÖZET

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.B.D. kontakt lens bölümünde takip edilen 50 hastanın 100 gözü, konjonktiva epitelinde oluşabilecek skuamöz metaplazi, goblet hücre yoğunluğu ve gözyaşı fonksiyonları yönünden incelendi. Sonuçlar lens kullanmayan oküler yüzey fonksiyonları normal olan 40 hastanın 80 gözü ile karşılaştırıldı.

Nelson evreleme sistemine göre kontrol grubundaki konjonktival epitel hücreleri değerlendirildiğinde; % 85'i Evre 0, % 15'i Evre 1 olarak izlenirken Evre 2 ve 3'e rastlanmamıştır. Kontakt lens kullanan hastalar kullanma sürelerine göre 3 gruba ayrıldı. (0 – 12 ay, 12- 48 ay, 48 ay ve üstü) Bu gruplar Nelson evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde % 21'inde Evre 0, % 32'si Evre 1, % 28'i Evre 2 ve % 19'u Evre 3 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ortalama goblet hücre yoğunluğu  $433,25 \pm 184$  hücre /  $\text{mm}^2$  iken 0 –12 ay kontakt lens kullanan grupta  $217,5 \pm 69,55$ , 12 – 48 ay arasında kontakt lens kullanan grupta  $167,14 \pm 47,3$  ve 48 ay ve üstü kontakt lens kullanan grupta ise  $152,85 \pm 29$  idi. Yıllık kromatin değişiklikleri kontrol grubunda izlenmezken kontakt lens kullanan gruplarda % 10 olarak tespit edildi.

Çalışmamızda kontrol grubunda Gözyaşı Kırılma Zamanı  $12,26 \pm 3,44$  sn iken, kontakt lens kullanan gruplarda  $9,93 \pm 1,58$  sn ile  $7,80 \pm 2,41$  sn arasında değişmekteydi. Bazal Schirmer's testi açısından değerlendirildiğinde ise kontrol grubunda  $15,59 \pm 4,58$  mm iken, kontakt lens kullanan gruplarda  $10,62 \pm 4,03$  ile  $9,40 \pm 4,32$  mm arasında değişmekteydi. Kontrol grubu ile lens kullanan gruplar arasında epitel hücre morfolojisi, goblet hücre yoğunluğu, yıllık kromatin değişiklikleri, Gözyaşı Kırılma Zamanı ve Bazal Schirmer's testi sonuçlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

İntoleransı olan kontakt lens kullanıcıları ile intoleransı olmayan kullanıcılar goblet hücre yoğunlukları açısından değerlendirildiğinde şikayeti olmayan grupta  $242,3 \pm 44,6$  hücre/ $\text{mm}^2$  iken, şikayeti olan grupta  $168,8 \pm 33$  hücre /  $\text{mm}^2$  olarak bulundu. Sonuçlardaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. İntoleransı olan ve olmayan kontakt lens kullanıcılarının GKZ ve BST testlerinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Lens kullanma süresi ile skuamöz metaplazik değişiklikler arasında ilişki olmadığı saptandı. Metaplazik değişikliklerin lens kullanılmaya başlandıktan sonraki ilk bir yıl içerisinde ortaya çıkabileceğini tespit ettik. Metaplazik değişikliklerin lensin konjonktiva üzerindeki sürtünme etkisiyle oluşan kronik mekanik irritasyon ve gözyaşı fonksiyonlarındaki değişiklikler ve prezervan maddelere karşı gelişen toksik reaksiyona sekonder oluşabileceği düşünüldü.

## SUMMARY

100 eyes of 50 patients, in follow up in contact lens department of Dicle University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology, were examined for determination of squamous metaplasia, Goblet cell density and tear film functions. Results were compared to 80 eyes of 40 control group whose ocular surface functions were normal.

Conjunctiva epithelial cells of control group were evaluated according to the Nelson's grading method and detected that 85 % were grade 0, 15 % were grade 1 while grade 2 and 3 were indistinguishable. Patients in contact lens wearing group were divided in to 3 groups according to the contact lens wearing duration (0-12 months, 12-48 months, 48 months and more). When these groups were evaluated according to the Nelson's grading method they were detected that 21% were grade 0, 32 % were grade 1, 28 % were grade 2, and 19 % were grade 3 while Goblet cell density were detected  $433,25 \pm 184$  cells /  $\text{mm}^2$  it was  $217,5 \pm 69,55$  cells /  $\text{mm}^2$  in 0-12 months contact lens wearing group,  $167 \pm 47,3$  cells /  $\text{mm}^2$  in 12-48 months contact lens wearing group and  $152,85 \pm 29$  cells /  $\text{mm}^2$  in 48 months and more contact lens wearing group. Snakelike chromatin changes were detected in 10 % of contact lens wearing patients while there were no changes in control group.

In this study tear film break-up times were detected  $12,26 \pm 3,44$  sec. in control group and  $9,93 \pm 1,58$  to  $7,80 \pm 2,41$  sec. in contact lens wearing groups. Basal Schirmer's test results were  $15,59 \pm 4,58$  mm. in control group and  $10,62 \pm 4,03$  to  $9,40 \pm 4,32$  mm. in contact lens wearing groups. The relationship in epithelial cell morphology, Goblet cell density, snakelike chromatin changes, tear film break-up time and basal Schirmer's tests between control group and contact lens wearing groups were statistically significant.

Contact lens wearers with intolerance and wearers without any complaints were compared according to the Goblet cell density and it was detected that Goblet cell density was  $242,3 \pm 44,6$  cells /  $\text{mm}^2$  in group without complaints and  $168,8 \pm 33$  cells /  $\text{mm}^2$  in group with intolerance. The difference was statistically significant. There were no statistically significant relationship between these groups in tear film break-up times and basal Schirmer's tests.

It was detected that there were no relationship between contact lens wearing duration and squamous metaplasia. Squamous metaplasia seems to appear in the first year after initiation of contact lens wearing. It was thought that squamous metaplasia might develop secondary to the chronic mechanical irritation due to rubbing of contact lens on conjunctiva surface, tear film functional changes and toxic reaction because of preservative materials in contact lens solutions.

## KAYNAKLAR

1. Abdel – Khalek MLR, Wiliamsons J., Lee W.R.; Morphological changes in the human conjunctival epithelium –1 in the kereatoconjunktivitis sicca, Br. J. Ophtalmol., 62 : 800 – 806, 1978.
2. Abdel – Khalek MLR, Wiliamsons J., Lee W.R.; Morphological changes in the human conjunctival epithelium – 1 in the normal elderly population, Br. J. Ophtalmol., 62 : 792 – 799, 1978.
3. Adams AD ; Morphology of human conjunctival mucous Arch Ophthalmol. 97: 730 – 734, 1979.
4. Adams GGW, Dilly P.N. , Kirkness C.M.; Monitoring ocular disease by impression cytology, Eye, 2 : 506 – 516, 1988.
5. Adar S. Conjunctival imression cytology in patients wearing contact lenses, Cornea 16 (3); 289 – 294, 1997.
6. Aguilar AJ, Fonseca L, Croxatto JO ;İ Sjögren’s Syndrome: A comparative study of impression cytology of the conjunctiva and buccal mucosa and salivary gland biopsy, Cornea 10 (3) : 203 – 206, 1991.
7. Aksünger A, Ünlü K, Karakaş N, Nergiz Y, Çelik Y. İmpression cytology, tear film break up, and schirmer test in patients with inactive trachoma. Jpn J Ophthalmol 41, 305 – 307, 1997.
8. Alaçayır F. Yumuşak kontakt lenste hasta seçimi. Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı XIV. Ulusal Oftalmoloji Kursu Kontakt Lens Ankara 114 – 116, 1994.
9. Allansmith MR, Baird RS, Greiner JV ; vernal conjunctivitis and contact lens – associated giant papillary conjunctivitis compared and contrasted, Am J Ophthalmol, 87: 544 – 555, 1979.
10. Alp B., Memiş L., İrkeç M., Aktim Y., Ulusoy S.; Beta – Adrenerjik reseptör blokörlerinin konjunktiva mukus sekretörleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi, Glokom Cerrahi Sempozyumu, Ceylan Basımevi, Konya, 1988.
11. Aragona A. Morphological changes of the conjunctival epithelium in contact lens wearers evaluated impression cytology. Eye 12 : 462 – 466, 1998.
12. Arıcı M. Yumuşak kontakt lenslerin konjoktiva yüzeyine etkisini impresyon sitolojisi ile gösterilmesi. MN Oftalmoloji. 8.5;152 – 155, 1998.
13. Bilge AH. Uzun süreli kontakt lensler; Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı XIV. Ulusal oftalmoloji Kursu Kontakt lens Ankara s., 73 – 77, 1994.

14. Brandt JD, Wittpennn JR, Katz J., Steinmann WN, Spaeth GL; Conjunctival imression cytology in patients with glaucoma using long – term topical medication, Am J Ophthalmol. 112 : 297 – 301, 1991.
15. Buehler S; The increased risk of ulcerative keratitis contact lens users. Am J Ophthalmol 110: 1555 – 1558, 1992.
16. Bülbul M. Gözün yüzeve savunma mekanizmaları T. Klin. Oftalmoloji. 5 : 71 – 76, 1996.
17. Boghani S. Contact lens after corneal laceration. The CLAO Journal 17: 3, 155- 158, 1991.
18. Cvetkoviç D, Parunoviç A., Kontic D.J. ; Konjunktivale väreenderungen bel der loalen laengjahrigen medikamentösen therapie des glaukoms, Fortschr. Ophthalmol. 83: 407 – 409, 1986.
19. Çiftçi F., Taşındı E., Öрге Y; Kuru göz teşhisinde parametreler T.O.D. XXIV. Ulusal Kongre Bülteni, Yıldırım Ofset Basımevi, Ankara Cilt 2 : 278 – 281, 1990.
20. Dart J. Disease and risks associated with contact lenses Br J. Ophthalmology 77: 49 – 53, 1993.
21. Dart J. Nonulcerative complications of contact lens wear relative risk for different lens types. Arc Ophthalmol 110: 1601 – 1606, 1992.
22. Durak İ. Yumuşak kontakt lens materyalleri Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı XIV. Ulusal oftalmoloji Kursu Kontakt lens Ankara 93 – 95, 1994.
23. Egbert P.R., Lauber S., Maurice D.M. ; A simple conjunctival biopsy Am. J. Ophthalmol 84/6 : 798 – 800, 1977.
24. Elçioğlu M., Urgancıoğlu M., Sezen F. ; Konjonktivanın sitolojik basısı, Türk Oftalmoloji Gazetesi 23: 14 – 20, 1993.
25. Erda N., Gözyaşı film anomalileri, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 4/1 : 198 – 207, 1987.
26. Erda N., Aydınlı J.; Gözyaşı filmi anomalisi düşünülen hastalarda impresyon sitolojisi, T.O.D., XXIII. Ulusal Kongre Bülteni, Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana Cilt 3: 1088 – 1091, 1989.
27. Erda N. Sert lens materyalleri. Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı XIV. Ulusal oftalmoloji Kursu Kontakt Lens Ankara, s., 73 – 74, 1994.
28. Ersöz R., Yumuşak kontakt lens tasarımı Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı XIV. Ulusal oftalmoloji Kursu Kontakt lens Ankara s., 93 – 95, 1994.

29. Farris L.R., Abnormalities of the tears and treatment of dry eyes, *The Cornea*, Kaufman H.E, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London : 139 – 536, 1988.
30. Farris RL; The Dry Eye, Its mechanism and therapy with evidence that contact lens is a cause, *CLAO Jour.*, 12 : 234 – 246, 1986.
31. Follmann P., Turi E.; Glaukom und “Trockenes Auge”, *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 176 : 147 – 152, 1980.
32. Gasson A. The contact lens manual a practical fitting guide 81 : 186 – 196, 1992.
33. Gerstenberg A., Marquardt R.; Die becherzelllichte unter pilocarpineinfluss, *Fortschr. Ophthalmol.*, 83 : 46 – 50, 1986.
34. Gilbert J M, Weiss J S , Sattler A L; Koch J M; Ocular manifestations and impression cytology of anorexia nervosa, *Ophthalmol*, 97/8 : 1001 – 1007, 1990.
35. Gilbert ML, Front toric gas permeable contact lens fitting for residual astigmatism. *The CLAO* 14 : 73 – 74, 1988.
36. Götz ML, Kruse F: E., Jaeger W. ; Die impressionscytologie der bindehaut – eine nichtinvasive untersuchungs – methode I, technik der entnahme der praeparate, *Fortschr Ophthalmol.* 83 : 31 – 33, 1986.
37. Götz ML, Kruse F: E., Jaeger W. ; Die impressionscytologie der bindehaut – eine nichtinvasive untersuchungs – methode II, lichtmikroskopische befunde bei normaler conjunctiva, bei keratoconjunctivitis sicca und bei kontaktlinsentraegern, *Fortschr Ophthalmol.* 83 : 34 – 38, 1986.
38. Greiner J V, Allansmith MR. Effect of contact lens wear on the conjunctival mucous system, *Ophthalmol*, 88 (8) : 821 – 832, 1981.
39. Greiner J V , Kenyon K R, Henirwuez A S, Korb D R, Weidman T A, Allansmith M R ; Mucus secretory vesicles in conjunctival epithelial cells of wearers of contact lenses, *Arch Ophthalmol.*, 98: 1843 – 1846, 1980.
40. Greiner J V, Henirwuez A S, Covington H I; Goblet cells of the human conjunctiva, *Arch Ophthalmol.*, 99: 2190 – 2197, 1981.
41. Grene R B, Lankston P. ; Cartography of impression cyrology, *Cornea* 9 (4) : 275 278, 1990.
42. Güler C. Bacterial contamination of soft contact lens solutions. *Contactologia* 12 : 106 – 109, 1990.

43. Güler C. Yumuşak ve sert lenste astigmatizma düzeltilmesi. Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı XIV. Ulusal oftalmoloji Kursu Kontakt lens Ankara 142 – 148, 1994.
44. Hershenfeld S, Kazdan J.J., Mancer K., Feugas P., Basu P.K., Avaria M., impression cytology in conjunctivitis Can. J. Ophthalmol 16 : 76 – 78, 1981.
45. Hirji N K, Scott J., Sabell A.G; Conjunctival cytology in hard and soft contact lens wear, ophthal. physiol. Opt. Vol 5, no 3 : 333 – 335, 1985.
46. Holden BA, Brennan N.A., Efron N., Swarbrick H.A. The contact lens, Physiological considerations – structural and functional changes in other anterior ocular structures induced by contact lens wear, contact lenses, Aquavella J.V., Rao G.N., Lippincott, Philadelphia : 26 – 29, 1987.
47. Kanpolat A., Yüksek gaz geçirgen kontakt lens sonuçlarımız. N.M. Oftalmoloji 3 (2) 44 – 48, 1996.
48. Kanski J.J. ; Disorders of the conjunctiva, applied anatomy. Clinical Ophthalmol., Butterworth, London, 2 nd edition : 72, 1989.
49. Kastl PR. The Treatment of astigmatism with contact lenses. Ophthalmology Clinics of North America 9 (1) : 69 – 76, 1996.
50. Kessing S V ; Muscous gland system of the conjunctiva, A. quantitative normal anatomic study, Acta Ophthalmol., Suppl., 95, 1968.
51. Kessing S V; Investigations of the conjunctival mucin – quantative studies of the goblet cells of conjunctiva – preliminary report, Acta Ophthalmol. 44: 439 – 453, 1996.
52. Knop E., Brewitt. H.; Conjunctial cytology in asymptomatic wearers of soft contact lenses, Graefe's Arch Clin & Exp Ophthalmol. 230 : 340 347, 1992.
53. Knop E., Brewitt. H.; İnduction of conjunctival epithelial alteratrions by contact lens wearing. A Prospective Study, Cerman J. Ophthalmol. 1 (3 –4) : 125 – 134, 1992.
54. Kinoshita S., Kiortpes T.C. , Friend J., Thoft R.A.; Goblet cell density in ocular surface disease – a better indicator than tear mucin, Arch Ophthalmol. , 101 : 1284 – 1287, 1983.
55. Kruse F E , Rohen J W, Götz M L, Jaeger W., Schmitz W.; Die impressions cytologie der bndehaut – ein nichtinvasive unter – suchungsmethode – III der einsatz von rasterelektronenmikroskopie und transmission elektronmikroskopie an impression scytologischen peeparaten, Fortchr. Ophthalmol 83: 39 –45, 1986.



56. Konch J M, Waubke T N ; İmpressionscytologie und ihr licht – und elektronenmikroskopisches aequivalent bei patienten mit keratokonjunktivitis sicca, Fortschr. Ophthalmol. 84: 446 – 449, 1987.
57. Lemp M A; Diagnosis and treatment of tear deficiencies, Clinical ophthalmol., ed Duane T., Harper & Row Publishers, London, Vol. 4, Chap 14; 1 – 23, 1978.
58. Liotet S., Van Bijsterveld O.P., Chomette G., Moulias R., Arrata M.; L'Oeil Sec. Société Francaise d'Ophthalmologie et Mason Paris : 258 – 280, 1987.
59. Marquardt R. , Wenz F.H.; Histologische untersuchungen zur becherzellzahl der menschlichen bindehaut, Klin Mbl. Augenheilk, 175:692 – 696, 1979.
60. Marnier K.; “ Snake – Like” apperance of nuclear chromatin in conjunctival epithelial cells from patients with keratoconjunctivitis sicca, Acta Ophthalmol. 44: 439 – 453, 1966.
61. Maskin S L, Bode D D; Electron mrcoscopy of impression – acquired conjuncrival epithelial cells, Ophthalmol., 93 / 12 : 1518 – 1523, 1986.
62. Nadadisastra G N, Wittpenn J R, West K P, Sommer A.; İmpression cytology for detection of vitamin a deficiency, Arch Ophthalmol, 105: 1224 – 1228, 1986.
63. Nelson J D; Ocular surface impressions using cellulose acetate filter material – ocular pemphiogid, Survey Ophthalmol., 27 (1) : 67 – 69, 1982.
64. Nelson J D; Diagnostic impression cytology in contact lens wear, Contact Lenses, Update 5, Little,Brown and Company, 1989.
65. Nelson J D; impression cytology, Cornea, 7 (1) : 71 – 81, 1988.
66. Nelson J D; Wright J D; Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease, Arch. Ophthalmol. 102 :1049 – 1051, 1984.
67. Nelson J D ; Havener V R, Cameron J D; Cellulose asetate impressions of the ocular surface – dry eye states, Arch Ophthalmol. 101: 1869 – 1872, 1983.
68. Oğuz H., Oküler yüzey hastalıklarında ektopik meniskus ve gözyaşı film incelemesinin gösterilmesi T.Oft. Gaz. 30 : 225 – 228, 2000.
69. Paridaens A D a, Mc Cartney A C E, Curling O M, Lyons C J, Hunger fold J L; İmpression cytology of conjunctival melanosis and melanoma, Br. J. Ophthalmol. 76 : 198 – 201, 1991.
70. Paschides C A, Petroustos G, Psilas K.; Correlation of conjunctival impression cytology results with lacrimal funchion and age. Acta - ophthalmol, 69 (4) : 422 – 5, 1991.

71. Paoli D., Rolando M., Terragna Fç.M., Rrillo M.; Ruolo delle alterazioni istologiche ed istochimiche della congiuntiva nella patogenesi ed evduzione della cheratocongiuntivite secce, Bolletiono di Oculistica Anno 66 Suppl., Al N. 6: 285 – 290, 1987.
72. Pflugfelder S C., Huag A J W, Feuer M W, Chuchovski P T, Pereira I C, Tseng S C G; Conjunctival cyrologic features of primary sjögren's syndrome, Ophthalmol., 97/8 : 985 – 991, 1990.
73. Ralph R A; Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes, Invest. Ophthalmol., 14/4: 299 – 302, 1975.
74. Rivas L., Topographical distribution of ocular surface cells by the use of impresssion cytology, Acta Ophthalmol., 69 (3) : 371 – 376, 1991.
75. Rolando M., Terragna F. , Giordano G., Calabria G.; Conjunctival surface damage distribution in keratoconjunctivitis sicca – an impressions cytology study, Ophthalmologica., 200 : 170 – 176, 1990.
76. Royer J., Adenis J P, Métaireau J P, Rény A.; L appareil lacrymal, Société Farañçaise d' Ophthalmologie et Masson, Paris :121 – 123, 1982.
77. Rubin M. Disposable soft contact lenses, Survey of ophthalmology 34 : 44 – 46, 1989.
78. Saini J S, Rajwanshi A., Dhar S.; Clinicopathological correlation of hard contact lens related changes in tarsal conjunctiva by impression cytology, Acta Ophthalmol. 68 – 1 : 65 – 70, 1990.
79. Spalton D J, Hitchings R A, Hunter P A, Gass J D; Atlas of clinical ophthalmol. Wolfe, London, 2 nd edition : 3.2 – 3.3, 1994.
80. Staberg J A; Monthly replacement toric soft contact lens. Contact Lens Monthly 11 : 17 – 19, 1986.
81. Şahbaz İ., Taşın E., Gülecek O., Özertürk Y., Öрге Y.; Pilocarpin ve timolol maleat kullanan hastalarda gözyaşı film tabakasının değışiklikleri, T.O.D. XXII. Ulusal Kongre Bülteni Ülkü Basınevi, Konya. Cilt 1 : 92 – 95, 1988.
82. Thatcher R W, Darougar S., Jones B R; Conjunctival impression cytology, Arch. Ophthalmol. 95 : 678 – 681, 1977.
83. Tseng S C G; Staging of conjunctival squamouse metaplasia by impression cytology, Ophthalmol., 92/6: 728 – 733, 1985.
84. Topbaş S, Yıldırım N, Kutluay S, Paşaoğlu Ö, Yurdakul S. Kuru göz olgularının gözyaşı fonksiyon testleri ve impresyon sitolojisi ile değeriendirilmesi. T.O.D. XXII. Ulusal Kongre Bülteni Ülkü Basınevi, Konya. Cilt 2 : 606 – 610, 1988.

85. Turaçlı E., Budak K., Kaur Ahmet, Mızrak B., Ekinci C.; Uzun süreli glokom ilacı kullanan hastalarda konjonktiva değişikliklerinin imresyon sitolojisiyle değerlendirilmesi. T.O.D. XXVII. Ulusal Kongresi.
86. Ünlü K., Aksünger A, Karakaş N, Nergiz Y, Çelik Y; Farklı antiglokomatöz ilaçların uzun süreli kullanımının oküler yüzeye olan etkisinin karşılaştırılması. MN Oftalmoloji Cilt 6 Sayı 4, 353 – 356, 1999.
87. Wittpen J R , Tseng S C G, Sommer A; Detection of early xerophthalmia by impression cytology, Arch Ophthalmol, 105 : 1224 – 1228, 1987.
88. Write P; Squamous metaplasia or epidermalization of the conjunctiva as an adverse reaction to topical medication, Trans. Ophthalmol. Soc. U.K., 99 : 244 – 246, 1979.

