

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MEİBOM BEZ DİSFONKSİYONUNDA KONFOKAL
MİKROSKOPİ**

**Dr. Betül Nurefşan BAYRAKTUTAR
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömür UÇAKHAN-GÜNDÜZ**

**ANKARA
2016**

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Figen Şermet'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Teksin Eryılmaz, Prof. Dr. Ayfer Kanpolat, Prof. Dr. Kudret Dürük, Prof. Dr. Huban Atilla, Prof. Dr. Kaan Gündüz, Prof. Dr. Oya Tekeli, Prof. Dr. Ömür Uçakhan-Gündüz, Prof. Dr. Banu Hoşal, Prof. Dr. Nilüfer Yalçındağ ve Yard. Doç. Dr. Sibel Demirel'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve desteğini sonuna kadar hissettiğim, üzerimdeki emeğini hayat boyu unutmayacağım ve hayat boyu minnet duyacağım tez danışmanım Prof. Dr. Ömür Uçakhan-Gündüz'e;

Çalışmanın istatistik analiz aşamasında sabırla çalışan Nazmiye Kurşun'a;

Bu süreçte birlikte çalıştığım, sayısız paylaşımda bulunduğum ve pek çok anı biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, yardımlarını esirgemeyen tüm klinik personeline;

Duygularımı sözlerle ifade edemediğim sadece "iyi ki varsınız ve iyi ki her zaman yanımdasınız" diyebildiğim aileme;

Desteklerini ve sevgisini her zaman hissettiren tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----------|
| ÖNSÖZ | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | v |
| TABLolar DİZİNİ | vii |
| RESİMLER DİZİNİ | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xi |
| GRAFİKLER DİZİNİ | xii |
| 1. GİRİŞ - AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Meibom Bez Disfonksiyonu | 3 |
| 2.1.1. Tanım | 3 |
| 2.1.2. Sınıflandırma | 3 |
| 2.1.3. Anatomi, Fizyoloji, Patofizyoloji | 5 |
| 2.1.3.1. Anatomi | 6 |
| 2.1.3.2. Histoloji | 7 |
| 2.1.3.3. Fizyoloji | 8 |
| 2.1.3.4. İnnervasyon | 8 |
| 2.1.3.5. Meibom Bez Kök Hücreleri | 9 |
| 2.1.3.6. Meibom Bez Salgısının Regülasyonu | 9 |
| 2.1.3.7. Patofizyoloji | 10 |
| 2.1.3.7.1. Hiperkeratinizasyon | 10 |
| 2.1.3.7.2. Artmış Viskozite | 10 |
| 2.1.3.7.3. Asiner Atrofi | 11 |
| 2.1.3.7.4. İnflamasyon | 11 |
| 2.1.3.7.5. Enfeksiyon | 11 |
| 2.1.4. Gözyaşı Film Lipidleri, Lipid-Protein Etkileşimleri | 12 |
| 2.1.5. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri | 14 |
| 2.1.5.1. Prevalans | 15 |
| 2.1.5.2. Risk Faktörleri | 15 |
| 2.1.5.2.1. Oftalmolojik Risk Faktörleri | 16 |
| 2.1.5.2.2. Yaş ve Diğer Faktörler | 16 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1.5.2.3. Diğer Faktörler | 17 |
| 2.1.6. Meibom Bez Disfonksiyonunda Tanı | 18 |
| 2.1.7. Meibom Bez Disfonksiyonu Tanısında Kullanılan Testler | 18 |
| 2.1.7.1. Meibom Bez Disfonksiyonu Klinik Bulguları | 19 |
| 2.1.7.2. Meibom Bez Disfonksiyonu İlişkili Kuru Göz Testleri | 21 |
| 2.1.7.2.1. Semptom Anketleri | 22 |
| 2.1.7.2.2. Gözyaşı Kırılma Zamanı | 23 |
| 2.1.7.2.3. Schirmer Testi | 23 |
| 2.1.7.2.4. Oküler Yüzey Boyanma Skoru | 24 |
| 2.1.7.3. Meibografi | 25 |
| 2.1.7.4. In Vivo Konfokal Mikroskopi (IVCM) | 26 |
| 2.1.7.5. Meibometri | 27 |
| 2.1.7.6. İnterferometri | 28 |
| 2.1.7.7. Evaporimetri | 28 |
| 2.1.7.8. Gözyaşı Lipid Kompozisyonu | 28 |
| 2.1.7.9. Florofotometri | 29 |
| 2.1.7.10. Meniskometri | 29 |
| 2.1.7.11. Osmolarite | 30 |
| 2.1.8. Meibom Bez Disfonksiyonunda Tedavi | 30 |
| 2.1.8.1. Suni Gözyaşları | 31 |
| 2.1.8.2. Topikal Lipid Destekleri | 32 |
| 2.1.8.3. Ilık Kompres, Kapak Hijyeni ve Sıcak Uygulama | 32 |
| 2.1.8.4. Topikal Antibiyotikler | 33 |
| 2.1.8.5. Tea Tree Oil (TTO) | 35 |
| 2.1.8.6. Sistemik Tetrasiklin Deriveleri | 35 |
| 2.1.8.7. Kortikosteroidler | 36 |
| 2.1.8.8. Kalsinörin İnhibitörleri ve Siklosporin A (Cs A) | 36 |
| 2.1.8.9. Esansiyel Yağ Asitleri | 37 |
| 2.1.8.10. Cerrahi Prosedürler | 37 |
| 3. GEREÇ - YÖNTEM | 40 |
| 4. BULGULAR | 46 |
| 4.1. Tedavi Öncesi Gruplar Arası Değerlendirme | 47 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2. Klinik Bulgular ile In vivo Konfokal Mikrosopik Bulguların Korelasyon Analizi..... | 50 |
| 4.3. Bulguların Tedavi ile Zamanla Değişimi..... | 51 |
| 4.4. Klinik Bulguların Tedavi ile Zamanla Değişimi | 52 |
| 4.4.1. Oküler Yüzey Hastalık İndeksi Skoru (OSDI) | 52 |
| 4.4.2. Oküler Yüzey Boyanma Skoru..... | 52 |
| 4.4.3. Gözyaşı kırılma zamanı (BUT) | 53 |
| 4.4.4. Schirmer I testi..... | 54 |
| 4.4.5. Meibom Bez Expressibilitesi | 55 |
| 4.5. Konfokal Mikroskopik Bulguların Tedavi ile Zamanla Değişimi | 55 |
| 4.5.1. Kornea Bazal Epitel Hücre Yoğunluğu (BECD) | 55 |
| 4.5.2. Kornea Subepitelyal Langerhans Hücre Yoğunluğu (LCD) | 57 |
| 4.5.3. Kornea Ön Stromal Hiperreflektif Keratosit Hücre Yoğunluğu (ASHKD) | 58 |
| 4.5.4. Tarsal Yüzeyel Epitel Hücre Yoğunluğu (TECD) | 60 |
| 4.5.5. Asiner Ünite Yoğunluğu (AUD) | 62 |
| 4.5.6. Asiner Ünite En Uzun Çapı (AULD)..... | 63 |
| 4.5.7. Periglandüler İnflamasyon | 64 |
| 4.5.8. Periglandüler fibrozis | 65 |
| 5. TARTIŞMA | 67 |
| SONUÇ | 78 |
| ÖZET | 80 |
| SUMMARY | 82 |
| EKLER..... | 84 |
| EK-1..... | 84 |
| KAYNAKLAR | 85 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-------------------------|---|
| µL | : Mikrolitre |
| µm | : Mikrometre |
| AUD | : Asiner ünite yoğunluğu |
| AULD | : Asiner ünite en uzun çapı |
| AUSD | : Asiner ünite en kısa çapı |
| BPH | : Benign prostat hiperplazisi |
| BUT | : Gözyaşı kırılma zamanı |
| Cs A | : Siklosporin |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| EGF | : Epidermal Büyüme Faktörü |
| FDA | : Food and Drug Administration |
| g/mm² | : Gram / milimetre kare |
| IL | : İnterlökin |
| IVCM | : In vivo konfokal mikroskopi |
| LCD | : Subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğu |
| MAP kinaz | : Mitojen aktive protein kinaz |
| MGD | : Meibom bez disfonksiyonu |
| MMP | : Matriks metalloproteinaz |
| mOsm/L | : Miliosmol / litre |

OSDI : Oküler yüzey hastalık indeksi

RNA : Ribonükleik asit

sn : Saniye

TFL : Gözyaşı filmi lipid tabakası

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

TTO : Tea Tree Oil

ω : Omega



TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2. 1. Meibom bez salgısına etki eden faktörler | 9 |
| Tablo 2. 2. Meibom bez disfonksiyonu ile birliktelik gösteren oftalmolojik risk faktörleri | 16 |
| Tablo 2. 3. Meibom bez disfonksiyonu ile birliktelik gösteren sistemik faktörler | 17 |
| Tablo 2. 4. Meibom bez disfonksiyonu ile birliktelik gösteren ilaçlar ve çevresel faktörler | 17 |
| Tablo 2. 5. Meibom bez expressibilite skalası | 20 |
| Tablo 2. 6. Meibom bez disfonksiyonunda gelişen kapak kenarı değişiklikleri..... | 21 |
| Tablo 2. 7. Nonkontakt infrared meibografi ile geliştirilen skortlama sistemi... 26 | |
| Tablo 2. 8. Uluslararası Meibom Bez Disfonksiyonu Çalıştayı tarafından önerilen derecelendirme sistemi..... | 38 |
| Tablo 2. 9. Uluslararası Meibom Bez Disfonksiyonu Çalıştayı tarafından MGD derecesine göre önerilen tedavi algoritması | 39 |
| Tablo 4. 1. Gruplara göre yaş ortalaması, cinsiyet ve çalışmaya dahil edilen göz tarafı ve meibom bez disfonksiyonu tipi (düzelt!!!!) | 46 |
| Tablo 4. 2. Gruplara göre OSDI skoru, oküler yüzey boyanma skoru, BUT ve Schirmer I test sonuçları..... | 47 |
| Tablo 4. 3. In vivo konfokal mikroskopisi ile korneada saptanan değişiklikler .. | 48 |
| Tablo 4. 4. In vivo konfokal mikroskopisi ile tarsal plakta saptanan değişiklikler | 49 |
| Tablo 4. 5. Klinik bulgular ile in vivo konfokal mikroskopisi bulgularının korelasyon katsayıları..... | 51 |
| Tablo 4. 6. Grup 2 ve Grup 3'te tedavi alt gruplarındaki hasta dağılımı..... | 51 |
| Tablo 4. 7. OSDI skorunun tedavi ile zamanla değişimi | 52 |
| Tablo 4. 8. Oküler yüzey boyanma skorunun tedavi ile zamanla değişimi..... | 53 |
| Tablo 4. 9. Gözyaşı kırılma zamanının tedavi ile zamanla değişimi | 54 |
| Tablo 4. 10. Schirmer I testinin tedavi ile zamanla değişimi | 54 |
| Tablo 4. 11. Meibom bez expressibilitesinin tedavi ile zamanla değişimi | 55 |

| | |
|--|----|
| Tablo 4. 12. Kornea bazal epitel hücre yoğunluğunun tedavi gruplarındaki değişimi | 56 |
| Tablo 4. 13. Langerhans hücre yoğunluğunun farklı tedavi gruplarındaki zamanla değişimi..... | 57 |
| Tablo 4. 14. Ön stromal hiperreflektif keratosit yoğunluğunun tedavi gruplarında zamanla değişimi | 59 |
| Tablo 4. 15. Tarsal yüzeysel epitel hücre yoğunluğunun farklı tedavi gruplarında zamanla değişimi | 61 |
| Tablo 4. 16. Asiner ünite yoğunluğunun farklı tedavi gruplarında zamanla değişimi | 62 |
| Tablo 4. 17. Asiner ünite en uzun çapının tedavi gruplarında zamanla değişimi | 63 |
| Tablo 4. 18. Periglandüler inflamasyon varlığının tedavi gruplarında zamanla değişimi | 65 |
| Tablo 4. 19. Periglandüler fibrozis varlığının tedavi gruplarında zamanla değişimi | 66 |

RESİMLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Resim 2. 1. Mukokutanöz bileşkenin hemen önünde yerleşimli meibom bez orifisleri | 5 |
| Resim 2. 2. Üst ve alt tarsal plakta meibom bezlerin şekil ve yerleşimleri | 6 |
| Resim 2. 3. Meibom bez expressibilitesi için geliştirilen özel cihaz | 19 |
| Resim 2. 4. Biyomikroskopide meibom bez disfonksiyonu expressibilitesine ait görüntüler (a) Grade 0 MGD (b) Grade 1 MGD (c) Grade 2 MGD (d) Grade 3 MGD..... | 20 |
| Resim 2. 5. İnfrared meibografi ile meibom bez drop out'unun evrelendirilmesi (a) Grade 0 meibom bez drop out'u (b) Grade 1 meibom bez drop out'u (c) Grade 2 meibom bez drop out'u (d) Grade 3 meibom bez drop out'u | 26 |
| Resim 3. 1. Sağlıklı korneaya ait in vivo konfokal mikroskopi görüntüleri (a) Kornea yüzeyel epitel hücre tabakası (b) Kornea intermediate epitel hücre tabakası (c) Kornea bazal epitel hücre tabakası (d) Kornea subepitelyal sinir pleksusu | 44 |
| Resim 3. 2. Sağlıklı tarsal plağa ait in vivo konfokal mikroskopi görüntüleri (a) Yüzeyel tarsal epitel hücre tabakası (b) Bazal tarsal epitel hücre tabakası ve asiner ünitelere ait reflektivite (c) Asiner üniteler ve periglandüler alan (d) Asiner ünitelerin santral kanal etrefindeki dizilimi | 45 |
| Resim 4. 1. Subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğuna ait in vivo konfokal mikroskopi görüntüleri (a) Kontrol grubu (b) Grade 1-2 MGD (c) Grade 3-4 MGD (d) Sjögren Sendromu + Grade 3-4 MGD | 48 |
| Resim 4. 2. In vivo konfokal mikroskopiye ön stromal hiperreflektif keratosit yoğunluğu (a) Kontrol grubu (b) Grade 1-2 MGD (c) Grade 3-4 MGD (d) Sjögren Sendromu + Grade 3-4 MGD | 48 |
| Resim 4. 3. In vivo konfokal mikroskopiye asiner ünite yoğunluğu ve asiner ünite en uzun çapı (a) Kontrol grubu (b) Grade 1-2 MGD (c) Grade 3-4 MGD (d) Sjögren Sendromu + Grade 3-4 MGD | 49 |

| | |
|--|----|
| Resim 4. 4. In vivo konfokal mikroskopide periglandüler inflamasyon ve fibrozis (a,b) Grade 3-4 MGD (b,c) Sjögren Sendromu + grade 3-4 MGD..... | 50 |
| Resim 4. 5. Grup 3a'daki bir olguda in vivo konfokal mikroskopi ile saptanan Langerhans hücrelerinin tedavi başında (a), tedavinin 1. (b), 3. (c) ve 6. (d) ayındaki görüntüleri..... | 57 |
| Resim 4. 6. Grup 3c'deki bir olguda in vivo konfokal mikroskopi ile saptanan ön stromal hiperreflektif keratositlerin tedavi başında (a), tedavinin 1. (b), 3. (c) ve 6. (d) ayındaki görüntüleri | 59 |
| Resim 4. 7. Grup 3a'daki bir olguda in vivo konfokal mikroskopi ile saptanan asiner ünite yoğunluğunun tedavi başında (a), tedavinin 1. (b), 3. (c) ve 6. (d) ayındaki görüntüleri..... | 62 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 2. 1. Uluslararası Meibom Bez Disfonksiyonu Çalıştayı'nın önerdiği sınıflandırma sistemi gösterilmektedir. | 4 |
| Şekil 2. 2. Meibom bez disfonksiyonu fizyopatolojisi | 12 |
| Şekil 2. 3. Gözyaşı film modeli | 14 |
| Şekil 2. 4. Oxford boyanma skoru skalası | 25 |
| Şekil 3. 1. Çalışma planı..... | 42 |



GRAFİKLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Grafik 4. 1. Bazal epitel hücre yoğunluğunun tedavi ile zamanla değişimi | 56 |
| Grafik 4. 2. Kornea subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğunun tedavi ile zamanla değişimi..... | 58 |
| Grafik 4. 3. Ön stromal hiperreflentif keratosit yoğunluğunun tedavi ile zamanla değişimi..... | 60 |
| Grafik 4. 4. Tarsal yüzeyel epitel hücre yoğunluğunun tedavi ile zamanla değişimi | 61 |
| Grafik 4. 5. Asiner ünite yoğunluğunun tedavi ile zamanla değişimi..... | 63 |
| Grafik 4. 6. Asiner ünite en uzun çapının tedavi ile zamanla değişimi..... | 64 |
| Grafik 4. 7. Periglandüler inflamasyon varlığının tedavi ile zamanla değişimi | 65 |
| Grafik 4. 8. Periglandüler fibrozis varlığının tedavi ile zamanla değişimi | 66 |

1. GİRİŞ - AMAÇ

Meibom bez disfonksiyonu oftalmoloji pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıklardan biridir ve evaporatif kuru gözün en sık nedenidir. İnflamasyon, enfeksiyon ve obstrüksiyonu içeren oldukça kompleks bir sürecin sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Meibom bez orifislerinde tıkanıklık ve sekresyon kalitesinin bozulması temel fizyopatolojiyi oluşturmaktadır. Yaş, hormonal faktörler, çevresel faktörler ve kontakt lens kullanımının bu süresi tetiklediği düşünülmektedir.

Tanı; klinik bulgulara dayanmaktadır; bozulmuş meibum salgısı, kapak kenarı değişiklikleri ve meibom bez drop out'u klinikte değerlendirilmesi gereken bulgulardır. Bozulmuş meibum salgısı; sekresyon kalitesi ve bez expressibilitesine göre değerlendirilmektedir ve bu bulgulara göre bir MGD derecelendirme sistemi geliştirilmiştir; ancak net tanı kriterleri henüz belirlenememiştir ve klinikler arası oldukça farklı değerlendirmeler söz konusudur. Bu nedenle daha detaylı değerlendirme imkanı sağlayan objektif tanı yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Günümüzde meibom bez kaybını in vivo görüntüleme imkanı sağlayan meibografi ve ön segmentle ilgili histolojik düzeyde veri sağlayabilen in vivo konfokal mikroskopi (IVCM) en çok üzerinde durulan yöntemleri oluşturmaktadır.

In vivo konfokal mikroskopi ile, MGD ve kuru gözde kornea, konjonktiva ve tarsal plakta oluşan değişiklikler daha önce yapılan çalışmalarda tanımlanmaya çalışılmıştır. Korneal subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğu (LCD), asiner ünite yoğunluğu (AUD) ve çapı, periglandüler inflamasyon bu çalışmalarda en çok üzerinde durulan parametrelerdir ve tanıda yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Meibom bez disfonksiyonu tedavisi de klinisyenler arasında oldukça farklılık göstermektedir. Semptomların ne zaman başladığı, tedaviye hangi

aşamada hangi yöntem ile başlanması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. İlık pansuman ve göz kapağı hijyeni en çok kabul gören ve önerilen tedavi şeklini oluşturmaktadır. Topikal antibiyotikler, topikal kortikosteroidler, topikal antibiyotik-kortikosteroid kombinasyonları, sistemik tetrasiklinler, topikal siklosporin A (Cs A) tedavide sık tercih edilen ajanlardır.

Topikal antibiyotiklerden makrolidler, antibiyotik etkilerinin yanısıra antiinflamatuvar ve immünmodülatuar etkilerinin olması nedeniyle popülerite kazanmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin yan etki profilleri nedeniyle akut alevlenmelerde kısa süreli kullanılması önerilmektedir. Ancak tedavilerin birbirlerine üstünlüğünü değerlendiren kontrollü çalışmalar mevcut değildir.

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda MGD'de kornea ve tarsal plakta ortaya çıkan değerşikliklerin IVCM ile değerlendirilmesi, klinik bulgular ile IVCM bulgularının korelasyonunun tanımlanması hedeflenmiştir. Ayrıca 2011 yılında yayınlanan Uluslararası MGD Çalıştayı'na göre grade 3-4 MGD'li gözlerde topikal kortikosteroid, topikal azitromisin ve topikal Cs A tedavilerinin klinik ve konfokal mikroskopik bulgular üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meibom Bez Disfonksiyonu

2.1.1. Tanım

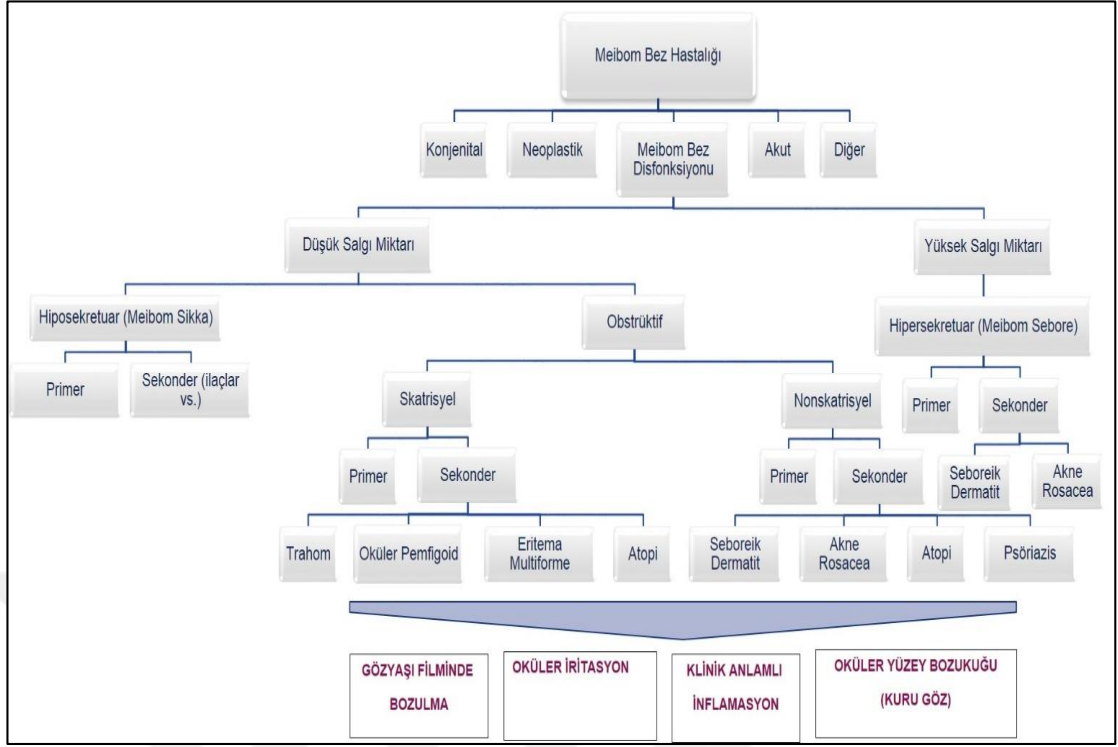
Meibom bez disfonksiyonu (MGD) terimi; ilk defa 1980'lerin başında Korb ve Henriquez tarafından meibom bezlerin fonksiyonel anomalisini ifade etmek amacıyla kullanılmıştır (1).

Günümüzde ise MGD; meibom bezlerin terminal kanallarının obstrüksiyonu ve sekresyonunun kalitatif, kantitatif değişiklikleri ile karakterize kronik, diffüz hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Bu değişikliklerin sonucunda gözyaşı filminde bozulma, klinik açıdan anlamlı iritasyon, oküler yüzey bozukluğu ve kuru göz ortaya çıkmaktadır.

2.1.2. Sınıflandırma

Meibom bez disfonksiyonu; meibom bezlerin biyomikroskopik görüntüsü (2, 3), gözyaşı film üzerine etkisi (4) ve altta yatan etiyoloji (5) göz önüne alınarak daha önce sınıflandırılmıştır; ancak bu sınıflama sistemlerinde klinik, morfolojik ve gözyaşı filmi üzerindeki etkiyi birlikte değerlendiren bir sistem oluşturulamamıştır ve bu nedenle pratikte yeterince kullanım alanı bulamamıştır.

Uluslararası MGD Çalıştayının önerdiği sistemde meibom salgı miktarına göre; düşük ve yüksek salgı olmak üzere 2 ana grupta sınıflama yapılmıştır (Şekil 2.1) (6).



Şekil 2. 1. Uluslararası Meibom Bez Disfonksiyonu Çalıştayı'nın önerdiği sınıflandırma sistemi gösterilmektedir.

Düşük salgı ile karakterize olan grup kendi içinde hiposekretuar ve obstrüktif olarak alt gruplara ayrılmaktadır.

Hiposekretuar tipte, obstrüksiyon olmaksızın azalmış lipid sekresyonu söz konusudur ve genellikle bez atrofisi nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Obstrüktif tip en sık görülen MGD tipi olup (7, 8) kanal ağzlarının tıkanmasına bağlı ortaya çıkmaktadır. Fiziopatolojik mekanizmanın kanal epitelinde hipertrofi ve orifis epitelinde keratinizasyon olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla ileri yaşlarda ya da akne tedavisi için retinoid kullananlarda görülmektedir. Ayrıca androjen yetmezliğinin ya da androjen reseptör eksikliğinin de keratinizasyon, obstrüksiyon ve meibum salgısının bozulması ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Obstrüktif tip skatrisyel veya nonskatrisyel nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Skatrisyel obstrüktif MGD'de, kanal ağzları mukozaya doğru

yer değiştirirken, nonskatrisyel tipte normal anatomik pozisyonlarında kalmaktadırlar. Trahom, oküler skatrisyel pemfigoid, eritema multiforme, atopik keratokonjonktivit skatrisyel obstrüktif MGD etiyolojisinde yer alırken, Sjögren sendromu, seboreik dermatit, akne rosacea, psöriazis nonskatrisyel obstrüktif MGD'ye yol açmaktadır.

Yüksek salgı ile karakterize hipersekretuar MGD'de tars üzerine uygulanan basınç sonucu kapak kenarına yüksek hacimde meibum salgısı söz konusudur. Artmış lipid salgısının bezlerin artmış fonksiyonu sonucu mu yoksa hafif obstrüksiyon varlığında obstrüksiyon alanının gerisinde biriken salgı sonucu mu ortaya çıktığı tartışmalıdır. Ancak daha önce hipersekretuar MGD ile akne arasındaki ilişki tanımlanmıştır ve burada akne etyolojisindeki artmış sebum salgısının doğrudan artmış meibom bez salgısı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (9).

2.1.3. Anatomi, Fizyoloji, Patofizyoloji

Meibom bezler, göz kapağı tarsal plağında yerleşmiş sebace bezlerdir. Bu bezler üst ve alt göz kapağı kenarında mukokutanöz bileşkenin hemen önünde yer almakta, lipid ve protein içeren salgı yapmaktadır (Resim 2.1). Lipid içeren salgı gözyaşı filmi üzerine yayılarak yüzey gerimini azaltmakta; böylece gözyaşı filminin stabilizasyonunu sağlamakta ve buharlaşmasını engellemektedir.

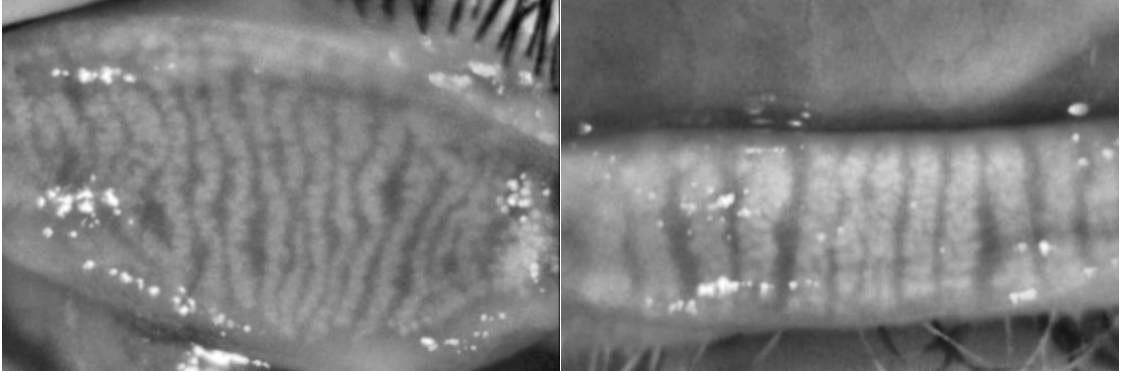


Resim 2. 1. Mukokutanöz bileşkenin hemen önünde yerleşimli meibom bez orifisleri

2.1.3.1. Anatomi

Meibom bezler vücuttaki diğer sebace bezlerden farklı olarak kıl follükülleri ile direkt temas halinde değildir. Tek bir meibom bez uzun bir santral kanal etrafında sirküler olarak yerleşen ve santral kanala kısa bağlantı kanalcıkları ile bağlanan asiner ünite kümelerinden oluşmaktadır. Santral kanalın bir ucu kapalı olup diğeri kapak kenarının arka kısmına, mukokutanöz bileşkenin hemen önüne açılmaktadır. Bezler tarsal plak boyunca tek sıra halinde dizilmiştir ve salgı hormonlar, nöral uyarılar ve göz kırpma sırasında oluşan kas kontraksiyonu ile ortaya çıkan mekanik kuvvetler tarafından düzenlenmektedir (10).

Meibom bezlerin genişliği alt ve üst göz kapağında yerleşim yerine göre değişiklik göstermektedir. Üst tarsal plakta santralde 1 cm uzunluğa kadar ulaşmaktadır, nazal ve temporalde ise kısalarak yarım daire görüntüsü oluşturmaktadır. Alt tarsal plakta ise 0.5 cm uzunluğunda olup nazal ve temporalde uzunlukları değişmemekte, bir şerit şeklinde yerleşim göstermektedir (Resim 2.2).



Resim 2. 2. Üst ve alt tarsal plakta meibom bezlerin şekil ve yerleşimleri

Üst göz kapağında hem sayı hem de hacim olarak daha çok meibom bez bulunmaktadır. Meibom bez sayısı farklı çalışmalarda farklı şekilde bildirilmiştir; ancak median değer yaklaşık olarak üst kapakta 31, alt kapakta 26 olarak verilmektedir. Ortalama uzunluk ise üst kapak santralinde yaklaşık

5.5 mm, alt kapak santralinde 2 mm'dir. Total hacim; üst kapakta alt kapağın 2 katı kadardır ve sırasıyla üst kapakta yaklaşık 26 µL, alt kapakta 13 µL'dir. Alt kapaktaki meibom bezler üst kapaktakilerden daha geniştir. Tek bir meibom beze açılan asiner ünite sayısı yaklaşık 10-15 arasındadır ve üst kapakta daha fazla olma eğilimindedir.

2.1.3.2. Histoloji

Meibom bez içerisindeki bütün kanal sistemi keratinizasyon gösterebilen çok katlı skuamöz epitelten oluşmaktadır. Tam keratinizasyon yalnızca santral kanalın terminal bölümünde mevcuttur ve serbest kapak kenarının keratinize epitelinin içe büyümesi sonucu ortaya çıkmaktadır.

Asiner ünite: Meibom bezler holokrin salgı yapan pek çok asiner ünitelerden oluşan özel sebace bezlerdir. Asiner üniteler yaklaşık 150-200 µm çapında olup, iç yüzü sekresyon yeteneğine sahip meibosit denilen hücreler ile kaplıdır (11). Asinüs santralinde yer alan hücreler salgıdan sorumlu ana hücrelerdir, daha periferde, bazalde yerleşimli hücreler progenitor hücreler olarak görev yapmaktadır ve turn over yaklaşık 4 gündür (12).

Bağlantı kanalcıkları: Genellikle bir bazen birkaç adet asiner ünite yaklaşık 150 µm uzunluğunda, 30-50 µm lümen çapında çok katlı yassı epitel ile kaplı bir bağlantı kanalcığına açılmaktadır.

Santral kanal: Bağlantı kanalcıkları tipik olarak oblik şekilde santral kanala açılırlar. Santral kanal çok katlı yassı epitel ile kaplıdır ve lümen genişliği yaklaşık 100-150 µm'dir, tüm tarsal plak boyunca uzanmaktadır. Kanalın serbest kapak kenarına en yakın kısmı asiner ünitelerin embriyolojik gelişimi sırasında orbikülaris oküli kasından farklılaşan Riolan kas lifleri arasında yer almaktadır. Santral kanalın salgı kanalının hemen öncesinde yer alan son kısmı genellikle bir ampulla şeklinde hafifçe genişir ve salgılanmış meibum içeriğinin depolandığı düşünülmektedir.

Salgı kanalı: Serbest kapak kenarının keratinize epiteli meibom bezlerin yaklaşık 0.5 mm içine kadar ilerlemektedir. Kapak epiteli keratin lamellalar ve keratohyalin granüller içermektedir. Bez ağzının 0.5 mm'lik iç kısmında epitel yapısı değişmekte ve santral kanal epiteline dönüşmektedir.

2.1.3.3. Fizyoloji

Meibom bezlerin maksimum lipid rezervuarı 14 yaşından küçüklerde erişkinlere göre daha düşüktür. Erişkin erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Elli yaşından sonra her iki cinsiyette eşitlenmekte, 50-80 yaş arasında azalma eğilimi göstermektedir.

Salgı yapan bez sayısı 20 yaşından 80 yaşına kadar % 50 oranında azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda, salgı yapan bezlerin lokalizasyonunun salgı kapasitesini etkilediği gösterilmiştir. Alt kapakta maksimum salgı kapasitesine sahip bezler nazal 1/3'te yerleşim göstermektedir ve temporale gidildikçe salgı kapasitesi azalmaktadır.

Salgı sırasında bezlerin yalnızca % 45'i aktiftir. Tek bir meibom bezin tüm salgısını yapabilmesi için yaklaşık 12 saniye (sn) hafif basınç uygulanması gerekmektedir ve aynı bezden tekrar salgı 2 saatte bir yapılabilir (13).

Kapak kenarında meibom bez salgısı ile oluşan lipid miktarı uyandıktan hemen sonra maksimum düzeydedir; dolayısıyla gözyaşı filminde lipid tabaka kalınlığı sabahları en üst düzeydedir.

2.1.3.4. İnnervasyon

Vücudun diğer bölgelerinde yer alan sebace bezlerin fonksiyonu temel olarak hormonlar tarafından düzenlenmektedir. Meibom bezler, diğer sebace

bezlerden farklı olarak asiner ünite ve duktus sistemi çevresinde yerleşen, myelinsiz sinir liflerinden oluşan yoğun bir innervasyon ağına sahiptir.

Bu karmaşık sinir ağında parasempatik sinir lifleri pterigopalatin gangliyondan, sempatik sinir lifleri süperior servikal gangliyondan ve sensoryal lifler trigeminal gangliyondan köken almaktadır.

2.1.3.5. Meibom Bez Kök Hücreleri

Meibom bezlerin kök hücreleri ve hücre dinamikleri hakkında literatürde yeterince bilgi yer almamaktadır. Her meibom bezin asiner ünite etrafında yerleşen kendi kök hücre yatağı olduğu düşünülmektedir; ancak bu görüşü destekleyen çalışmalar da oldukça sınırlıdır.

2.1.3.6. Meibom Bez Salgısının Regülasyonu

Meibom bez salgısı yoğun bir innervasyon ağı dışında androjenler, östrojenler, progestinler, retinoik asit, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler gibi pek çok faktör tarafından düzenlenmektedir. Meibom bez salgısı üzerine etkisi tanımlanan faktörler Tablo 2.1'de özetlenmektedir.

Tablo 2. 1. Meibom bez salgısına etki eden faktörler

| Meibum Salgısını Arttıran Faktörler | Meibum Salgısını Azaltan Faktörler |
|--|---|
| Androjenler | Östrojenler |
| Progestinler | Retinoik Asit |
| Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) | Topikal Epinefrin |
| ω -3 yağ asitleri | |

2.1.3.7. Patofizyoloji

Meibom bez disfonksiyonu oldukça kompleks bir sürecin sonunda ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.2). Yaş, cinsiyet, hormonal faktörler, çevresel faktörler gibi tetikleyiciler ile meibum kompozisyonu değişmekte ve süreç başlamaktadır.

2.1.3.7.1. Hiperkeratinizasyon

Endojen (yaş, cinsiyet, hormonal değişiklikler) ve ekzojen faktörler (ilaçlar, kontakt lens kullanımı) tarafından tetiklenen terminal salgı kanalı ve kanal ağzında gelişen hiperkeratinizasyon obstrüktif MGD'nin temel nedenidir. İnflamasyon olmaksızın dejeneratif bez dilatasyonuna ve atrofisine yol açmaktadır. Meibum lipidleri kapak kenarında yaşayan kommensal bakteriler tarafından yıkılmakta , ürün olarak serbest yağ asitleri oluşmakta ve bu yağ asitleri epitelde iritasyona sebep olarak keratinizasyonu daha çok uyarmaktadır. Bu süreç içinde inflamatuvar lökositler rol oynamamaktadır, obstrüksiyonun ardında kanal sisteminde ve asiner ünite de dilatasyon ve atrofi gelişmektedir. Son olarak salgı yapan meibositlerde kayıp olmakta ve sekonder hiposekresyon ortaya çıkmaktadır.

2.1.3.7.2. Artmış Viskozite

Hiperkeratinizasyon kadar önemli noktalardan biri artmış meibum viskozitesidir. Obstrüktif bez içinde staza uğrayan meibum, lipazların etki potansiyelini arttırmaktadır. Staza uğramış ve degrade olmuş meibumun hiperkeratotik hücreler ile birleşmesi meibum viskozitesinde artışa neden olmaktadır.

Ayrıca, ilerleyen yaş ve hormonal faktörler ile lipid yapısı kalitatif olarak değişmekte, lipid desaturasyonu azalmakta, erime noktası yükselmekte ve viskozite artmaktadır (14).

2.1.3.7.3. Asiner Atrofi

Obstrüksiyon geliştikten sonra devam eden salgının stazı ve bez içinde giderek artan basınç atrofik dejeneresyona yol açmaktadır. Asiner atrofi bu süreçten bağımsız olarak yaşın ilerlemesiyle de ortaya çıkmaktadır.

2.1.3.7.4. İnflamasyon

Meibom bez disfonksiyonunda inflamasyonun yeri günümüzde hala tartışmalıdır. Kistik dilatasyon ve asiner atrofinin saptandığı MGD'li olguların histopatolojik incelemesinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu gösterilememiştir (8, 15). Ancak IVCM çalışmalarında tarsal konjonktiva epitelinde, stromasında (16) ve meibom bez çevresinde (17) inflamatuvar hücre infiltrasyonu gösterilmiştir.

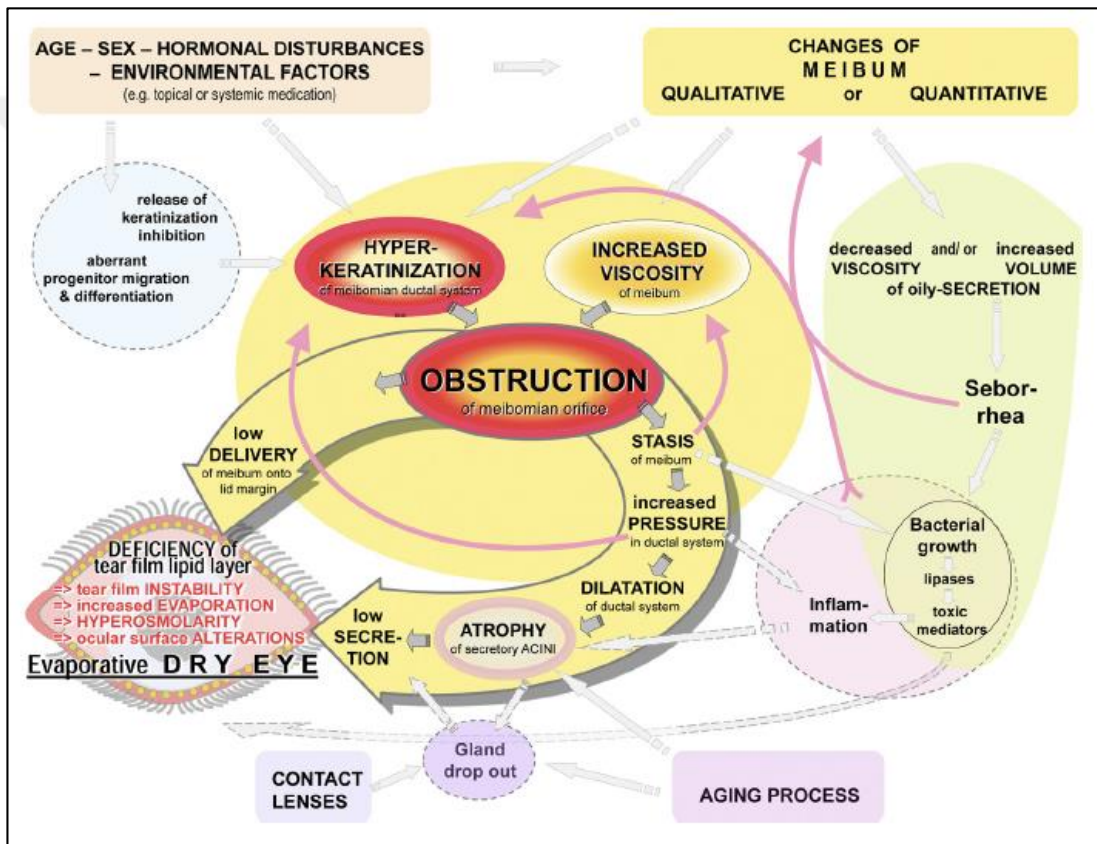
Obstrüktif MGD'de artan bez içi basıncın kanal ve asiner ünite epitelinde hücresel strese yol açtığı, MAP kinaz aktivitesini arttırdığı, bu sürecin sitokin ve kemokin salınımına yol açtığı ve inflamasyona neden olduğu öne sürülmektedir (18).

2.1.3.7.5. Enfeksiyon

Meibom bez disfonksiyonu fizyopatolojisinde inflamasyon gibi bakteriyel enfeksiyonun rolü de tartışmalıdır. Aktif bakteriyel enfeksiyonun

patogenezde rolü olmadığı; ancak toksinlerin ve lipaz gibi bakteriyel ürünlerinin rol oynayabileceği düşünülmektedir (19, 20).

Tüm bu süreçler sonucunda kalitatif ve kantitatif olarak değişen lipid salgısı gözyaşı buharlaşma miktarının artmasına, hiperosmolariteye, instabil gözyaşı filmine; dolayısıyla kapak kenarında bakteri artışı için uygun ortamın oluşmasına neden olmaktadır. Böylece oküler yüzey inflamasyonu ve hasarı başlamakta, evaporatif kuru göz ortaya çıkmaktadır.



Şekil 2. 2. Meibom bez disfonksiyonu fizyopatolojisi

2.1.4. Gözyaşı Film Lipidleri, Lipid-Protein Etkileşimleri

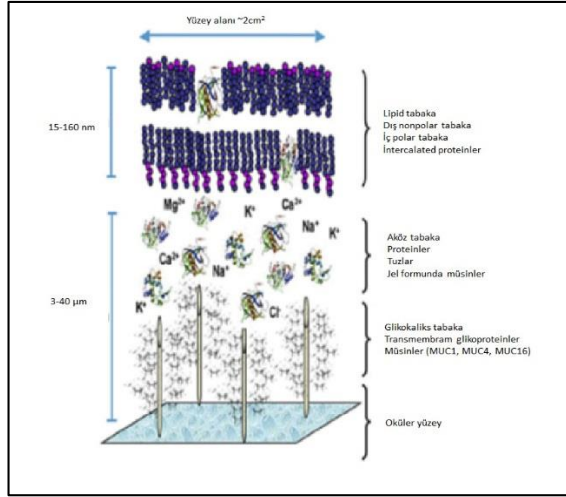
Meibom bezler gözyaşının lipid içeriğini sağlayan bezlerdir. Meibum; kolesterol, diester, triaçilgliserol, serbest kolesterol, serbest yağ asitleri ve fosfolipidleri içeren polar ve nonpolar pek çok molekülden oluşmaktadır (21,

22). Salgı; gözyaşı filmi üzerine yayılarak aköz komponentin evaporasyonunu yavaşlatır, saydam optik yüzey sağlar ve gözü mikrobiyal ajanlardan, kir, polen gibi organik materyallerden koruyan bir bariyer oluşturur.

İnterferometrik çalışmalar lipid tabaka kalınlığını 20-160 nm arasında bildirmektedir (23). Tek bir lipid molekülünün büyüklüğü yaklaşık 2.2 nm'dir ve yapılan hesaplamalar ile tek bir katmanın kalınlığının 11-44 nm arasında olması gerekmektedir. Bu hesaplamaların gösterdiği üzere göz yaşı filmi lipid tabakası (TFLL) multiple katmandan oluşmaktadır.

Şekil 2.3'te gözyaşı filmi için önerilen model gösterilmektedir. Lipid tabaka kabaca 2 farklı lipid grubundan oluşmaktadır; altta yerleşimli polar lipidler ve üstte yerleşimli hava ile temas eden nonpolar lipidler. Nonpolar lipidler termodinamik olarak stabil değildir ve su içerikli yüzey ile karşılaştıklarında kolayca kollabe olup lipid damlacıklarına dönüşür. Polar lipidler hidrofobik uçları nonpolar lipid tabakası içine, polar uçları ise aköz tabaka içine uzanım gösterecek şekilde yerleşim göstermektedir. Bu özellikleri ile alt tabakadaki polar lipidlerin üst tabakayı stabilize ettiği ve polar lipidlerin lipid tabakasının % 5-15'ini oluşturduğu düşünülmektedir (24).

Bu modelde lipid tabakada yalnızca lipid molekülleri değil lipid tabaka arasına yerleşmiş ve/veya bu lipidlere tutunan proteinler mevcuttur. Proteinler yüzey aktif özellik göstermektedir, hava-sıvı yüzeyinde popüle olma özellikleri ile yüzeyde protein tabakası oluşturarak yüzey gerimini azaltmaktadırlar. Ayrıca bu modelde intermediate sürfaktan lipid alt tabakası olarak rol oynayan, en dıştaki nonpolar lipidler ile aköz tabaka arasında yerleşen çok uzun zincirli ω -hidroksi yağ asitleri de mevcuttur.



Şekil 2. 3. Gözyaşı film modeli

Meibom bezleri etkileyen hastalıklarda desature yağ asitlerinin, kolesterol esterlerinin, fosfotidil etanolamin ve sfingomyelin (25) miktarının azaldığı, oleik asit miktarının arttığı (26) farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu değişikliklerin kapak kenarında kommensal yaşayan bakterilerin lipidleri hidrolize edebilme yeteneğinin artışı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (27, 28). Bakteriyel lipolitik enzimleri inhibe eden antibiyotiklerin MGD tedavisindeki etkinliğini bu mekanizma ile açıklanabilmektedir.

Gözyaşı lipidlerinin diğer özelliği kontakt lens kullanımını kolaylaştırmasıdır; ancak bu lipidler kontakt lensler üzerinde deposit oluşumuna neden olabilmektedir. Kontakt lens kullanımı, meibom bez yapısını ve/veya lipid tabakayı bozarak gözyaşı filminde evaporasyona dolayısıyla oküler yüzey rahatsızlığına neden olabilmektedir.

2.1.5. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Meibom bez disfonksiyonu etiyojisi aköz yetmezlikten farklıdır; ancak oküler yüzey semptomları, görme fluktuasyonu, bozulmuş gözyaşı film stabilitesi ve olası oküler yüzey hasarı ortak noktaları oluşturmaktadır. Meibom

bez disfonksiyonu derecesi ileri düzeye ulaştığında kuru gözün ikinci en sık nedeni olan evaporatif kuru göz ortaya çıkmaktadır.

Meibom bez disfonksiyonu ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar standart klinik değerlendirme ve tanım olmaması nedeniyle kısıtlı sayıdadır. Hastalığın doğal seyri, semptomların ne zaman başladığı ile ilgili çok az sayıda kanıt dayalı çalışma bulunmaktadır. Bez hasarından önce, bez hasarı ortaya çıktıktan sonra, meibum sekresyonu bozulduktan sonra veya diğer oküler yüzey dokuları etkilendikten sonra semptomların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

2.1.5.1. Prevalans

Meibom bez disfonksiyonu prevalansı daha önce yapılan popülasyon temelli çalışmalarda % 3.5-70 arasında çok geniş bir yelpazede bildirilmiştir (29-32). Asyalı'larda yapılan çalışmalarda daha yüksek prevalans bildirilirken Kafkas ırkında daha düşüktür. Prevalanstaki bu büyük farklılığın sebebinin çalışmalarda MGD tanısı için kullanılan testlerin standart olmaması ve farklı kliniklerde farklı yaklaşımlar uygulanması olduğu düşünülmektedir.

İngiltere'de kontakt lens kullanmayan hastalar üzerinde yapılan çalışmada prevalans %20 (33), Japonya'da yapılan çalışmada ise %60 (7) oranında bildirilmiştir. Bu çalışmalar referans merkezlerde ve seçilmiş hasta gruplarında yapılmış olmaları ile diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir.

2.1.5.2. Risk Faktörleri

Meibom bez disfonksiyonu gelişiminde rol alan risk faktörleri tartışmalı konulardan biridir; ancak oftalmolojik, sistemik ve diğer faktörler olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır.

2.1.5.2.1. Oftalmolojik Risk Faktörleri

Refraktif yüzeyin korunmasında ve sürdürülmesinde kornea, konjonktiva, lakrimal bez ve aksesuar bezlerin düzgün fonksiyon göstermesi çok önemlidir. Tüm yapılar endokrin, vasküler, immün modülasyon ve innervasyon açısından devamlılık göstermektedir. Sonuç olarak MGD ile birlikteliği sık olan pek çok oftalmolojik faktör tanımlanmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2. 2. Meibom bez disfonksiyonu ile birliktelik gösteren oftalmolojik risk faktörleri

| | |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Aniridi | Göz kapağı dövmesi |
| Kronik blefarit | Gevşek göz kapağı sendromu |
| Kontakt lens kullanımı | Dev papiller konjonktivit |
| Demodex follikularum enfestasyonu | İktiyozis |
| Salzmann nodüler dejenerasyon | Trahom |

Kontakt lens kullanımının MGD üzerine etkisi tartışılmaya devam etmektedir. Meibom bez morfolojisini bozabileceği, semptomları arttırabileceği, kontakt lense bağlı papiller konjonktivit gibi komplikasyonlar ile meibom bezleri etkileyebileceği düşünülmektedir.

2.1.5.2.2. Yaş ve Diğer Faktörler

Yaş ve diğer sistemik faktörler meibom bez yapı ve fonksiyonunu etkilemektedir. Meibom bezlerde ortaya çıkan kronik değişiklikler 50 yaş üzerinde dramatik şekilde artmaktadır (34). Ancak bu değişikliklerin direkt yaşlanma ile mi ortaya çıktığı yoksa yaş ile değişen sistemik faktörlere sekonder mi geliştiği bilinmemektedir. Meibom bez disfonksiyonu gelişimi için riski arttırdığı düşünülen faktörler Tablo 2.3'te gösterilmektedir.

Tablo 2. 3. Meibom bez disfonksiyonu ile birliktelik gösteren sistemik faktörler

| | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| Yaş | Rosacea |
| Sjögren Sendromu | Menopoz |
| Hipertansiyon | Parkinson Hastalığı |
| Diabetes Mellitus | Androjen İnsensitivite Sendromu |
| Androjen Yetmezliği | Ektodermal Displazi Sendromu |
| Atopi | Steven Johnson Sendromu |
| Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) | Polikistik Over Sendromu |
| Skatrisyel Pemfigoid | Hematopoetik kök hücre nakli |
| Diskoid Lupus Eritematozus | Toksik Epidermal Nekrolizis |
| Psöriazis | Turner Sendromu |

2.1.5.2.3. Diğer Faktörler

İlaçlar ve çevresel faktörlerin MGD gelişimini tetikleyebildiği ya da semptomları arttırabildiği ile ilgili oldukça fazla sayıda çalışma mevcuttur (Tablo 2.4). Ancak 13-cis retinoik asit dışında MGD ile birlikteliği kanıtlanmış ilaç yoktur. Ayrıca ω -3 yağ asitlerinin koruyucu olabileceği düşünülmektedir (35, 36).

Tablo 2. 4. Meibom bez disfonksiyonu ile birliktelik gösteren ilaçlar ve çevresel faktörler

| İlaçlar | Çevresel Faktörler |
|-------------------------------------|----------------------|
| İzotretinoin (13-cis retinoik asit) | Coğrafya |
| Antiandrojenler | Sıcaklık/Nem |
| Antidepresanlar | Bilgisayar kullanımı |
| Antihistaminikler | |
| BPH tedavisinde kullanılan ilaçlar | |
| Psotmenopozal hormon tedavisi | |

Özet olarak, MGD oldukça sık görülen ve günlük konforu bozan bir hastalıktır. Prevalansı, demografik özellikleri, coğrafik dağılımı, risk faktörleri,

göz sağlığına ve hayat kalitesine etkisi henüz net olarak tanımlanmamıştır ve konuyla ilgili çalışmalar artarak devam etmektedir.

2.1.6. Meibom Bez Disfonksiyonunda Tanı

Meibom bez disfonksiyonu izole olabileceği gibi oküler yüzey hasarı ve kuru göz ile birlikte görülebilmektedir; dolayısıyla tanı diğer oküler yüzey hastalıkları göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Tanısal testler anormal bez anatomisi, fizyolojisi ve spesifik patolojik değişikliklerin gösterilmesi hedeflenerek planlanmıştır ve tanı sırasında kullanılan testler belli bir sıra içinde uygulanmalıdır; çünkü her test bir sonraki testin sonucunu etkileyebilmektedir.

2.1.7. Meibom Bez Disfonksiyonu Tanısında Kullanılan Testler

Asemptomatik bireylerde bez expressibilitesi (alt kapak santraline uygulanan orta dereceli dijital basınç) subklinik MGD tanısı için uygun yaklaşımı oluşturmaktadır. Eğer bu işlem ile MGD saptanırsa oküler yüzey hasarı ve kuru gözü araştıran testlerin uygulanması önerilmektedir.

Oküler yüzey semptomu veya morfolojik kapak belirtileri olan hastalarda meibom bez expressibilitesi hastalığın ciddiye ve yaygınlığını belirlemek, sekresyon kalitesini değerlendirmek amacıyla hem alt hem de üst kapakta uygulanmalıdır. Ardından oküler yüzey hasarını ve kuru göz varlığını saptayabilmek için ileri testlerin planlanması gerekmektedir.

2.1.7.1. Meibom Bez Disfonksiyonu Klinik Bulguları

Meibom bez disfonksiyonu tanısında bozulmuş meibom bez salgısı, meibom bez dropout'u ve kapak kenarı morfolojik değişiklikleri temel klinik bulguları oluşturmaktadır.

Bozulmuş meibum salgısı: Meibom bez disfonksiyonunda meibum kalitesi ve expressibilitesi değişmektedir. Meibum normalde berrak görünümündedir; ancak MGD'de, bulanık, partikül içeren, visköz, yoğunlaşmış, opak, diş macunu benzeri salgı oluşabilmektedir.

Expressibilite tanıda kullanıldığı gibi derecelendirmede de kullanılmaktadır. Genellikle kapak kenarına dijital basınç ile değerlendirilse de; expressibilitenin değerlendirilmesi amacıyla standart güç uygulayan cihazlar da geliştirilmiştir. Cihaz alt kapak 1/3'üne aynı anda 8 beze 10-15 sn süreyle yaklaşık 1.25 g/mm^2 basınç uygulanacak şekilde geliştirilmiştir (Resim 2.3) (37).

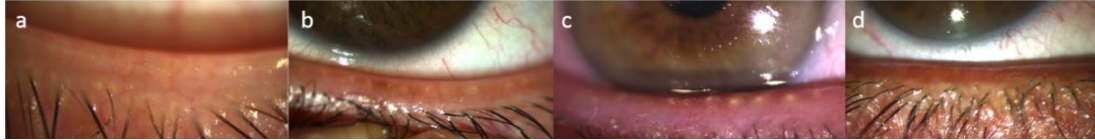


Resim 2. 3. Meibom bez expressibilitesi için geliştirilen özel cihaz

Meibum kalitesini ve expressibilitesini birlikte değerlendiren klinik kullanımda en çok kabul gören sistem Henriquez ve Korb'un geliştirdiği derecelendirme sistemidir (Tablo 2.5) (38).

Tablo 2. 5. Meibom bez expressibilite skalası

| | Salgı kalitesi | Expressibilite |
|---|----------------|---------------------------------|
| 0 | Berrak | Kolay |
| 1 | Bulanık | Kolay |
| 2 | Bulanık | Orta |
| 3 | Yok | Yüksek basınca rağmen salgı yok |



Resim 2. 4. Biyomikroskopide meibom bez disfonksiyonu expressibilitesine ait görüntüler (a) Grade 0 MGD (b) Grade 1 MGD (c) Grade 2 MGD (d) Grade 3 MGD

Meibom bez drop out'u: Asiner doku kaybını ifade etmektedir, parsiyel ya da total olabilmektedir. Drop out'un MGD'nin objektif bir göstergesi olduğu ve hastalık ciddiyeti ile drop out'un arttığı daha önce gösterilmiştir (7, 39). Ayrıca meibom bez drop out'unun yaşın ilerlemesiyle de arttığı bilinmektedir.

Meibom bez drop out'unu meiboskopi, meibografi ve IVCM ile değerlendirmek mümkündür. Meiboskopi; kapak eversiyonunun ardından transillüminasyonla meibom bezlerin klinik değerlendirmesini ifade etmektedir. Meibografi aynı teknikle yapılmaktadır; ancak meiboskopiden farklı olarak fotodökümantasyon söz konusudur (40). Meibografi tekniği, Ariata ve ark. tarafından modifiye edilerek, nonkontakt şekilde müköz yüzeyden infrared fotoğraflama ile görüntü elde edilen yöntem geliştirilmiştir (41). Her metod için ayrı derecelendirme sistemleri mevcut olup; klinik pratikte ulaşılması kolay olan meiboskopi (42) ve daha sık kullanılan, görece uygulaması daha kolay, hızlı infrared meibografi (41) için geliştirilen sınıflama sistemi Tablo 2.7'de gösterilmektedir.

Kapak kenarı değişiklikleri: Meibom orifisleri kapak kenarında yüzeyden kabarıklık görünebilirler ve bu durum meibom orifis tıkanıklığı olarak adlandırılmaktadır; terminal kanallarda tıkanıklık, meibom lipidleri ile keratinize

hücre debrislerinin karışımı ile gelişmektedir. Meibom bez disfonksiyonu için patognomonik klinik bulgu olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca meibom bezlerin orifisleri kronik süreçte geri dönüşümsüz olarak mukokutanöz bileşkenin arkasına yer değiştirmektedir.

Orifislerde çukurlaşma, kapak arka kenarında vaskülarizasyon artışı, bez ağızları arasında çizgilenme ve orifis yapısının kaybı diğer sık rastlanan klinik bulgulardır.

İlgili anatomik yapı ve MGD'de görülebilecek bulgular Tablo 2.6'da gösterilmektedir.

Tablo 2. 6. Meibom bez disfonksiyonunda gelişen kapak kenarı değişiklikleri

| Anatomik Yapı | MGD'de oluşan değişiklikler |
|----------------------|---|
| Kapak kenarı | Kalınlaşma, vaskülarizasyon artışı, hiperkeratinizasyon, irregülasyon |
| Mukokutanöz bileşke | Öne-arkaya yer değiştirme, mukozal absorpsiyon, çizgilenme |
| Orifis | Lipid başlık, tıkaç, arkaya yer değiştirme, daralma, opaklaşma, kanalın kistoid dilatasyonu |
| Asiner ünite | Sayıca azalma, çapta artma/azalma, konkresyon, hordeolum |

2.1.7.2. Meibom Bez Disfonksiyonu İlişkili Kuru Göz Testleri

Meibom bez disfonksiyonunda kullanılması önerilen testler hastaların değerlendirildiği kiliniklere göre değişmektedir. Genel polikliniklerde ve araştırmalar sırasında önerilen testler farklılık göstermektedir.

Oküler yüzey semptomları ile genel polikliniğe başvuran hastalarda MGD ilişkili kuru göz tanısı koymak için uygulanması gereken testler şu şekildedir:

1. Semptom anketi
2. Göz kırpma sayısı ve intervalı
3. Alt gözyaşı menisküsü yüksekliği
4. Gözyaşı osmolaritesi (mevcutsa)
5. Gözyaşı kırılma zamanı
6. Korneal ve konjonktival boyanma
7. Schirmer testi

Eğer hastada daha önceden tanımlanmış MGD yoksa, MGD'ye ilişkin değerlendirme bu testler bitirildikten sonra yapılmalıdır. Öncelikle göz kapağı morfolojik değişiklikleri not edilmeli, ardından meibum expressibilitesine göre kantifikasyon yapılmalı, meibum kalitesi değerlendirilmeli ve en son dropout'un değerlerlendirilebilmesi için meibografi uygulanmalıdır.

Bu testlerin sonucunda semptomatik/aseptomatik, kuru göz ile ilişkili/ilişkisiz MGD tanısı koyulabilmektedir. Her test için skorlama yapılması ve tedavi takibinde kullanılması gerekmektedir.

Daha donanımlı araştırma kliniklerinde ise çok geniş sayıda ve daha detaylı bilgi imkanı sağlayan tanı araçları bulunmaktadır ve bu testlerin büyük kısmı yalnızca araştırma amacıyla kullanılmaktadır.

2.1.7.2.1. Semptom Anketleri

Kuru göz ile ilişkili oküler yüzey rahatsızlığını sorgulamak amacıyla çok sayıda anket geliştirilmiştir; ancak bu anketler etiyolojiyi belirleyecek niteliğe sahip değildir.

Daha önce yapılan çalışmalar semptomatik olan bireylerin yaklaşık % 60'ında MGD varlığını göstermiştir (7, 30, 43). Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) skoru sık kullanılan semptom anketlerindedir ve hastalık ciddiyetini gösterecek şekilde düzenlenmiştir. Anket sonucunda hesaplanan değer 0-100 arasında değişmektedir; 0-12: normal, 13-22: hafif, 23-32: orta ve 33-100: ciddi olarak derecelendirilmektedir (EK-1).

2.1.7.2.2. Gözyaşı Kırılma Zamanı

Gözyaşı kırılma zamanı (BUT) gözyaşı stabilizasyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir ve evaporatif kuru göz tanısında önemli yer almaktadır. Düşük BUT değerleri lipid tabakada bozulma olabileceğini gösterirken, normal düzeyler lipid tabakanın sağlıklı olduğunu kesin göstergesidir; dolayısıyla düşük değerler saptandığında meibom bez fonksiyonunu araştıran daha ileri tetkiklerin planlanması gerekmektedir.

Gözyaşı kırılma zamanı standart protokolle uygulandığı takdirde 10 sn üzerindeki değerler "normal", 10 sn ve altındaki değerler ise "patolojik" kabul edilir.

Noninvaziv gözyaşı kırılma zamanı (NBUT) ise prekorneal gözyaşı filmi üzerine yansıtılan farklı paternlerdeki resimlerde meydana gelen distorsiyonlar ile ölçülmektedir. Yapılan çalışmalarda NBUT ile saptanan değerlerin BUT'tan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (44). İnvaziv ya da noninvaziv yöntemin birbirine üstünlüğü olmadığı düşünülmektedir.

2.1.7.2.3. Schirmer Testi

Schirmer testi geleneksel yöntemlerle 5 dakika uygulandığında gözyaşı üretim miktarını göstermektedir; ancak daha kısa sürelerde uygulandığında

oküler yüzey üzerindeki gözyaşı hacmi hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir.

Schirmer testi direkt MGD'yi saptamasa da aköz yetmezlik ile evaporatif kuru göz ayırıcı tanısında yol göstericidir; ancak test uygulanırken iki durumun birlikte olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Schirmer I testinin göz yaşı stabilitesi, gözyaşı menisküs yüksekliği ve vital boyalar ile boyanma ile korelasyonu daha önce gösterilmiştir (45); ancak MGD'li hastalar ile sağlıklı kişiler arasında fark bulunmamıştır.






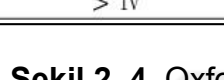
Schirmer testi anestezişiz uygulandığında (Schirmer I) ve eşik değer 5.5 mm/5 dk olarak belirlendiğinde sensitivitesi % 85, spesifitesi % 83 olmaktadır (46). Belirlenen eşik değer düştükçe test duyarlılığı ve tekrarlanabilirliği artmaktadır.

2.1.7.2.4. Oküler Yüzey Boyanma Skoru

Oküler yüzey hasarı ileri derece MGD'de gelişebilmektedir; kornea ve konjonktiva boyanması derecelendirilerek kantifiye edilebilmektedir. Sıklıkla kullanılan derecelendirme sistemleri van Bijsterveld, Oxford ve NEI/Endüstri Şeması'dır. NEI/Endüstri Şeması'nın geçerliliği henüz tam olarak kabul edilmemiştir.

Van Bijsterveld Sistemi: %1'lik rose bengal damlatıldıktan sonra kornea ve 2 konjonktival segment 0-3 arasında derecelendirilmektedir; total skor 0-9 arasında değişmektedir.

Oxford Sistemi: Kornea ve 2 konjonktival segment değerlendirilmekte her segment 0-5 arasında skorlanmakta ve total skor 0-15 arasında değişmektedir (Şekil 2.4). Gözlemciler arası ve aynı gözlemci için tekrarlanabilirliği oldukça yüksektir.

| Staining appearance | Grade | Verbal descriptor |
|---|-------|-------------------|
|  | 0 | Absent |
|  | I | Minimal |
|  | II | Mild |
|  | III | Moderate |
|  | IV | Marked |
|  | > IV | V |
| | | Severe |

Şekil 2. 4. Oxford boyanma skoru skalası

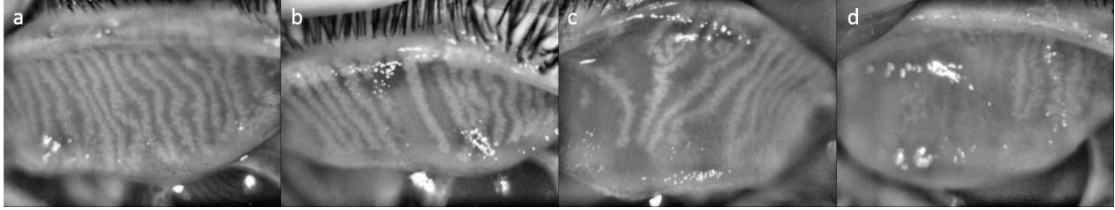
2.1.7.3. Meibografi

Meibografi meibom bez morfolojisini in vivo gözlemlene ve dökümanete etme imkanı sağlayan bir tekniktir. Teknik ilk geliştiriliğinde kapak eversiyonunun ardından kutanöz taraftan beyaz ışık kaynağı ile transillüminasyon sağlanmıştır ve konjonktival taraftan dökümantasyon yapılmıştır (47). Daha sonra dökümantasyonda infrared film, near-infrared video kamera, infrared videokamera kullanılmıştır. En son geliştirilen tekniklerde infrared filtre ve infrared videokamera kullanılarak kutanöz taraftan ayrıca bir ışık kaynağına gereksinim duyulmaksızın meibom bezlerin daha kolay görüntülenmesi sağlanmıştır (48).

Nonkontakt infrared meibografi ile geliştirilen skortlama sisteminde her göz kapağı kısmi ya da tam kayba göre kendi içinde skorlanmaktadır (Tablo 2.7) (Resim 2.5) . Her kapak için 0-3 arasında skortlama yapılmakta ve bir göz için skor 0-6 arasında değişmektedir (41).

Tablo 2. 7. Nonkontakt infrared meibografi ile geliştirilen skorum sistemi

| Grade | Kayıp Miktarı |
|-------|-------------------|
| 0 | kayıp yok |
| 1 | % 33 kayıp |
| 2 | % 34 - % 66 kayıp |
| 3 | % 67 kayıp |



Resim 2. 5. İnfrared meibografi ile meibom bez drop out'unun evrelendirilmesi
(a) Grade 0 meibom bez drop out'u (b) Grade 1 meibom bez drop out'u (c) Grade 2 meibom bez drop out'u (d) Grade 3 meibom bez drop out'u

2.1.7.4. In Vivo Konfokal Mikroskopi (IVCM)

In vivo konfokal mikroskopi pek çok oküler yüzey ve ön segment hastalığının histopatolojik değerlendirmesinde kullanılan kornea, bulber/palpebral konjonktiva ve meibom bezler hakkında detaylı bilgi veren, gelişmeye devam eden noninvaziv bir tekniktir.

Asiner ünite en uzun (AULD) ve en kısa (AUSD) çapı, periglandüler inflamatuvar hücre yoğunluğu, asiner ünite yoğunluğu (AUD) gibi parametrelerin MGD tanısında faydalı olduğu öne sürülmektedir (17, 49).

Yoğunluk hesabı cihazların sahip olduğu yazılım sayesinde kolaylıkla hesaplanabilmektedir; ancak çap hesabı için farklı yazılım sistemlerine ihtiyaç vardır.

In vivo konfokal mikroskopinin MGD'de fenotipik tanımlama için de faydalı olabileceği düşünülmektedir; çünkü subepitelyal fibrozis, meibom bez

orifis obstrüksiyonu, kanalların kistik dilatasyonu, kanal ve ünite içindeki sekresyon durumu hakkında bilgi verebilmektedir.

Konfokal mikroskopinin inflamatuvar, obstrüktif, noninflamatuvar MGD ayırıcı tanısında kullanılabileceği ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinik kullanımda rol alabileceği düşünülmektedir.

Bahsedilen parametrelerin değerlendirildiği bir çalışmada Grade 2 ve üzerinde MGD'si olan olgularda bu parametrelerin MGD tanısında kabul edilebilir sensitivite, spesiviteye sahip olduğu; ayrıca gözyaşı stabilitesi, boyanma skoru, evoporasyon oranı, meibom bez expressibilitesi ve bez kaybı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (50). Daha düşük dereceli MGD ile ilgili bilgi söz konusu değildir ve konfokal mikroskopinin MGD'de kullanımı araştırmaya değer görünmektedir.

2.1.7.5. Meibometri

Meibometri; kapak kenarında sekrete edilmiş meibom lipidlerinin miktarını indirekt gösteren bir yöntemdir. Bu yöntemde alt kapak santral 1/3'ünden plastik bir bant aracılığıyla lipid toplanmakta ardından dansitometrik bir yazılım ile değerlendirilmektedir.

Meibom bez disfonksiyonu olan olgularda lipid seviyesinin aköz yetmezliği olanlara ve sağlıklı bireylere göre düşük olduğu gösterilmiştir; ancak MGD'de fokal bez kaybı ya da obstrüksiyonu olabileceğinden elde edilen sonuçları tüm kapak kenarına genellemenin yanlış sonuçlara ve yoruma neden olabileceği düşünülmektedir.

2.1.7.6. İnterferometri

İnterferometri cihazları lipid tabakanın görüntülenmesine ve analizine yarayan cihazlardır. Bu cihazlar ile lipid tabaka kalınlığı veya oküler yüzey üzerinde lipid yayılma oranı değerlendirilebilmektedir. Geliştirilen interferometri cihazları arasında DR-1 (KOWA, Japonya) başarılı bir şekilde kantitatif analiz yapabilmektedir. Henüz gelişme aşamasında olmasına rağmen tanı ve kuru gözün kantitatif derecelendirilmesinde kullanılabilir bir yöntem gibi görünmektedir.

2.1.7.7. Evaporimetri

Evaporimetri, oküler yüzeyden gözyaşı buharlaşma miktarını ölçmektedir; farklı araştırmacılar farklı yöntemler ile buharlaşma miktarını ölçmüş; ölçüm yöntemlerine göre farklı birimlerle sonuç bildirmiştir. Bu nedenle mevcut çalışmalar arasında korelasyon kurmak, çalışma sonuçlarını karşılaştırmak kolay değildir.

Yapılan çalışmaların ortak sonucu hem aköz yetmezliğine bağlı kuru gözde hem de evaporatif kuru gözde evaporasyon miktarının arttığıdır. Aköz yetmezlikte ortaya çıkan evaporasyon artışı evaporatif kuru göze göre daha fazladır (51).

2.1.7.8. Gözyaşı Lipid Kompozisyonu

Gözyaşı lipid kompozisyonu ve MGD ile ilişkisi ilgi çekici konulardan birini oluşturmaktadır; örnek miktarının küçüklüğü, örnek toplama zorluğu, kontaminasyon riski, saklama problemleri ve lipidlerin kompleks yapısı gibi nedenlerle bu konudaki çalışmalar az sayıdadır.

Örnek toplama ile ilgili standart bir teknik henüz geliştirilmemiştir; örnek toplanmasından ardından analiz safhasında da pek çok basamak bulunmaktadır, bu durum süreci daha zor hale getirmektedir. Bu kadar zahmetli, pahalı, zaman alıcı bir teknik sonrası yalnızca kalitatif analiz yapılabilir.

Meibom bez disfonksiyonunda hala merak edilen konulardan biri olmakla beraber daha kolay tekniklere ihtiyaç vardır ve günümüzde yalnızca ileri araştırmalar için uygulanabilmektedir.

2.1.7.9. Florofotometri

Gözyaşı üretimi, turnover'ı ve gözyaşı hacmi hakkında bilgi verebilen bir yöntemdir. Gözyaşı filmine yerleştirilen boya maddesinin (genellikle flöresein sodyum) yeni gözyaşı üretimi ile mevcut gözyaşından uzaklaştırılması esasına dayanarak ölçüm yapılmaktadır ve gözyaşı turnover'ı kaydedilmektedir.

Kuru gözlerde gözyaşı turn over'ının normal bireylere göre azaldığı ve kuru göz alt grupları arasında farklılık gösterdiği düşünülmektedir. Evaporatif kuru gözde sağlıklı bireylere göre % 30 oranında azalma söz konusu iken aköz yetmezlikte bu oran % 60'a kadar çıkmaktadır (51).

2.1.7.10. Meniskometri

Meniskometri gözyaşı menisküsünün yüksekliği, genişliği, radiusu, kesit alanı gibi pek çok parametre hakkında bilgi vermektedir. Gözyaşı hacminin yaklaşık % 75-90'ının gözyaşı menisküsünde tutulduğu tahmin edilmektedir, bu oran meniskometri ölçümlerinin değerini işaret etmektedir.

Menisküs yüksekliği ve radiusu en popöler parametrelerdir. İlk çalışmalarda ölçüm sırasında flöresein sodyum kullanılmıştır ve uygulamanın refleks gözyaşı salgısına neden olabileceği, sonuçların yanlış olabileceği endişesi ile yeni yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bugün fotoğraf ve video temelli meniskometri ölçümleri alınmaktadır ve menisküs radiusunun gözyaşı yetmezliğinin takibinde iyi bir parametre olabileceği düşünölmektedir (52).

2.1.7.11. Osmolarite

Gözyaşı osmolaritesini in situ ya da örnekleme yöntemi ile ölçmek mümkündür. Donma noktasının düşürölmesi ve buhar basıncı ilk geliştirilen yöntemlerdir; ancak bu yöntemler uygulama zorluğu ve hızlı olmaması nedeniyle çok fazla rağbet görmemiştir.

Günümüzde elektrik impedansını kullanan OcuSense (OcuSense Inc., San Diego, CA) isimli yeni bir sistem mevcuttur; bu sistem diğerlerine göre uygulaması kolay, çok küçük volömlerde bile çok hızlı sonuç veren bir yöntem olarak tanımlanmaktadır.

Yapılan metaanalizler sonucunda gözyaşı osmolartiesi için eşik değer 316 mOsm/L olarak belirlenmiştir ve üzerindeki değerlerin kuru göz için tanımlayıcı olduğu bildirilmiştir (53).

2.1.8. Meibom Bez Disfonksiyonunda Tedavi

Meibom bez disfonksiyonu tedavisi klinisyenler arasında ciddi farklılık göstermektedir. Pek çok oftalmolog tanının atlandığı, takibin düzensiz yapıldığı ve MGD tanılı hastaların bildirilerinin yapılmadığı konusunda hem fikirdir ve standart tedavi protokolü olmayışı bununla ilişkilendirilmektedir.

Sıklıkla kullanılan tedavi yöntemleri ılık pansuman, kapak masajı/hijyeni, lubrikan ajanlar, topikal antibiyotikler, topikal kortikosteroidler ya da topikal antibiyotik-steroid kombinasyonları, sistemik tetrasiklin türevleridir. Bazı çalışmalarda topikal Cs A kullanımının da etkili olduğu bildirilmektedir. Tedavi yaklaşımı tüm dünya üzerinde kafa karışıklığı yaratmaktadır.

2.1.8.1. Suni Gözyaşları

Aköz yetmezliği MGD fizyopatolojisinde ana role sahip değildir; ancak iki hastalığın birlikteliği oldukça sık görülmektedir. Meibom bez disfonksiyonu dünya genelinde en sık yanlış tanı koyulan, en çok ihmal edilen ve en çok yanlış tedavi edilen hastalık grubunu oluşturmaktadır.

Kuru göz tanısı ile takip edilen hastalarda rutin muayene sırasında uygulanan testler ve hasta semptomları ile MGD, MGD ilişkili kuru göz ya da aköz yetmezlik ayırıcı tanısını yapmak her zaman mümkün değildir. Patofizyoloji ne olursa olsun artmış evaporasyon ya da yetersiz aköz üretimi sonucu osmolarite artmaktadır ve osmolarite artışı kuru gözün ana fizyopatolojik mekanizmasını oluşturmaktadır (54).

Suni gözyaşı desteği ile gözyaşı hacminin artırılması; hiperosmolariteyi, kapak konjonktivası ile kornea epiteli arasındaki sürtünmeyi azaltmaktadır. Ayrıca lipid tabakanın oküler yüzey üzerindeki yayılımını düzenlemektedir. Oküler yüzeyi toksin ve debrislerden korumakta, inflamatuvar sitokinlerin ve proinflamatuvar moleküllerin konsantrasyonunu azaltmaktadır (55).

Meibom bez disfonksiyonunda suni gözyaşı tercih edilirken koruyucu madde, vizkozite ve lipid içeriği göz önünde bulundurulmalıdır. Koruyucu içeren suni gözyaşlarının günde en fazla 4-6 kez uygulanabileceği ya da viskozitesi yüksek ajanların bulanık görme yapabileceği mutlaka akla getirilmelidir.

2.1.8.2. Topikal Lipid Destekleri

Lipid içerikli gözyaşı damlaları, spreyleri, emülsiyon şeklindeki göz damlaları ve göz pomadları bu anlamda ulaşılabilir seçenekleri oluşturmaktadır; ancak neden oldukları bulanık görme sebebiyle sık tercih edilmemektedir. Son dönemde geliştirilen yeni formülasyonlar daha başarılı olmalarına rağmen hala beklenen popülariteyi kazanamamışlardır.

Yapılan klinik çalışmalarda MGD ilişkili semptom ve bulguları azalttıkları gösterilmiştir ve bunu gözyaşı filminin stabilizasyonunu artırarak yaptıkları düşünülmektedir (56). Yine de etkinliklerinin belirlenmesi için hastalık ciddiyetini değerlendiren randomize kontrollü daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.8.3. Ilık Kompres, Kapak Hijyeni ve Sıcak Uygulama

Kapak hijyeni MGD'nin temel klinik tedavi şeklini oluşturmaktadır; sıcak uygulama ve göz kapaklarının mekanik masajından oluşmaktadır.

Sıcak Uygulama: Meibom bez disfonksiyonunda bozulan sekresyon kalitesi ile lipidlerin erime noktasının yükselebileceği ve salgının daha az dinamik bir yapıya sahip olabileceği düşünülmektedir. Sağlıklı bireylerde üretilen lipidlerin erime noktasının 32 °C'de başladığı, obstrüktif MGD'de ise 35°C'ye yükseldiği gösterilmiştir (57).

Sıcak uygulama klinik pratikte çok sık önerilmekte; ancak hala standart bir teknik bulunmamaktadır. Nemli sıcak havlularla uygulanabileceği gibi infrared ya da sıcak hava kaynağı kullanan özel cihazlarla uygulama mümkündür. Özel geliştirilen cihazlarla yapılan uygulamaların MGD ilişkili klinik bulguları düzelttiği iddia edilmektedir (58-60).

Mekanik kapak hijyeni: Kapak hijyeni genellikle sıcak uygulama ile birlikte önerilmektedir. Hipoalerjenik sabunlar, bebek şampuanı ve göz şampuanlarının kapak hijyeninde etkin olduğu, semptomları azaltıp gözyaşı stabilitesini arttırdığı düşünülmektedir. Sıcak uygulamanın ardından hastaya gözünü kapatıp üst ve alt kapağın hareketini biraz azaltmak amacıyla lateral kantustan hafif traksiyon uygulaması, ardından üst kapak için alta doğru, alt kapak için üste doğru hafif basınçla masaj yapması önerilebilir. Masaj için farklı uygulamalar söz konusudur. Göz küresine doğru hafif basınç, kapak iç yüzüne sert bir materyal yerleştirilmesinin ardından kapak dışından yine sert materyal ile uygulanan basınç ya da kapakların sıkıca kapatılması farklı yöntemlerdir.

Sıcak uygulama ve kapak hijyeni ile ilgili standardizasyon olmasa bile hala MGD tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Hasta uyumunu devam ettirebilmek için sıkı takip önerilmektedir.

2.1.8.4. Topikal Antibiyotikler

Meibom bez disfonksiyonu fizyopatolojisinde bakterilerin rolü anlaşılmış değildir ve antibiyotikler normal kapak flora dengesi göz önünde bulundurularak kullanılmalıdır.

Basitrasin: Bakteri hücre duvarı sentezini etkileyen protein disülfid izomerazıdır. Aköz çözünürlüğü düşük olduğu için pomad şeklinde formülasyonları mevcuttur. Penisilinlere benzer etki spektrumuna sahiptir.

Fusidik asit: Duyarlı bakterilerde aminoasıl-sRNA'nın proteine transferini engelleyerek protein sentezini inhibe eder. Gram pozitif bakterilere karşı etkilidir ve rosacea ile birliktelik gösteren blefarit olgularında tedavide başarılı olduğu gösterilmiştir (61).

Metronidazol: Anaerobik bakterilerde DNA ve nükleik asit sentezini bozarak bakterisidal etki gösterir. %1'lik formülasyonu dermatolojik kullanım

için FDA tarafından onaylanmıştır. Oküler rosacea'lı olgularda kapak kenarına 12 haftalık uygulamanın yalnızca kapak hijyeni ile yapılan tedaviye göre üstün olduğu gösterilmiştir (62).

Florokinolonlar: Gram pozitif ve Gram negatif geniş etki spektrumları ve çok sayıdaki topikal alternatifleri nedeniyle oftalmoloji pratiğinde çok geniş kullanım alanına sahiptir ve ciddi göz enfeksiyonlarında yüz güldürücü sonuçlar vermektedir; antibiyotik direnci problemi nedeniyle MGD ve blefarit tedavisinde kullanımları önerilmemektedir.

Makrolidler: Bakteri ribozomdaki 23S rRNA molekülüne bağlanarak uzayan peptid zincirinin serbestleşmesini engeller. Eritromisin ilk geliştirilen makrolid olup aköz çözünürlüğü düşük olduğundan pomad şeklinde kullanıma girmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur; ancak son dönemde Gram pozitiflerin eritromisin direnci gündeme gelmiştir. Azitromisin, klaritromisin, roksitromisin gibi yeni geliştirilen makrolidler ile direnç sorunu ortadan kalkmış ve daha fazla doku penetrasyonu elde edilebilmiştir.

Makrolidlerin antibiyotik etkilerinden bağımsız olarak antiinflamatuvar ve immünmodülatuar etkileri bulunmaktadır; IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin salınımını azalttıkları, nötrofil kemostaksisini ve fagositozunu düzenledikleri, makrofaj fonksiyonunu da arttırdıkları gösterilmiştir.

Pek çok makrolid türevi molekül olmasına rağmen antiinflamatuvar ve immünmodülatuar etkisi en güçlü olan azitromisindir (63). Meibom bez disfonksiyonunda bakteriyel ve immün mekanizmaların birlikteliği, ajanın doku penetrasyonunun yüksekliği ve uzun yarılanma ömrü düşünüldüğünde klinik kullanımda ideal bir tercih olarak görünmektedir.

2.1.8.5. Tea Tree Oil (TTO)

Demodex mite'ları pilosebase ünitelerde kommensal yaşayan parazitlerdir. Demodex follicularum kıl folliküllerinde Demodex brevis ise sebase bezlerde sıklıkla bulunmaktadır. On yaş altında Demodex hiç bulunmazken, yaşla orantılı şekilde kolonizasyon artmakta ve ileri yaşlarda %100'e ulaşmaktadır. Bu parazitlerin cilt hastalıkları ve anterior blefaritteki rolü gösterilmiştir; ancak MGD'deki rolü henüz tanımlanmamıştır. Parazitin diğer cilt bakterileri için vektör olabileceği ve bu bakterilerle kommensal yaşaması (64) nedeniyle MGD fizyopatolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir.

Demodex'in % 50'lik tea tree oil (TTO) ile 4 haftalık tedavi sonrası kapak kenarından eradikasyonu mümkün olmaktadır ve oküler yüzey inflamasyonunu azaltmaktadır (65). Antibakteriyel, antiinflamatuvar ve antifungal etkilerinin olabileceği ve etkinliğinin parazitten bağımsız ortaya çıktığı görüşü de mevcuttur.

2.1.8.6. Sistemik Tetrasiklin Derivelere

Tetrasiklinler bakteriyostatik antibiyotikler olmakla beraber rosacea ve MGD'de kullanımları antibiyotik etkilerinden ziyade antiinflamatuvar ve lipid düzenleyici etkilerindedir.

Tetrasiklin türevleri lipaz aktivitesini inhibe ederek gözyaşındaki serbest yağ asitlerini azaltır. Serbest yağ asitleri gözyaşı filmi stabilize ederek inflamatuvar süreçleri tetiklemektedir. Nötrofiller, lenfositler ve epitel hücreleri üzerine modülasyon etkileri vardır ve antioksidan olarak görev yapmaktadır. Rosacea ve MGD'de yükseldiği gösterilen MMP-2, MMP-9, IL1- α , IL1- β düzeylerinin de tetrasiklin türevleri ile tedavi sonrası düştüğü gösterilmiştir. Bu etkilerin bir arada istendiği MGD'de sıklıkla sistemik kullanımda tercih edilmektedir.

Tetrasiklin ve oksitetrasiklin sistemik kullanım dozlarında gözyaşında antimikrobiyal etki gösterecek seviyeye ulaşmamaktadır; ancak doksisisiklin ve minosiklin daha yüksek lipofiliteye sahip olduğundan antimikrobiyal etki gösterebilmektedir. Meibom bez disfonksiyonu tedavisinde tetrasiklin ve oksitetrasiklin için 250 mg günde 1-4 kez, doksisisiklin ve minosiklin için 50 ya da 100 mg günde 1-2 kez kullanım subantimikrobiyal dozlar olarak belirlenmiştir. Tedavi seçeneği olarak değerlendirilirken tetrasiklinlerin fototoksik yan etkileri mutlaka düşünülmelidir.

2.1.8.7. Kortikosteroidler

İnflamatuar ve enfeksiyöz süreçlerin birlikte rol oynadığı hastalıklarda kortikosteroidlerin geniş kullanımı söz konusudur, MGD'de inflamasyon her zaman olmadığı için MGD tedavisindeki kullanımı hala tartışmalıdır.

Meibom bez disfonksiyonu tedavisinde sıcak uygulama, masaj ve antibiyotiklerle kombinasyonunun kısa dönemde etkili olduğu gösterilmiştir (17).

Katarakt ve intraokuler basınç (IOP) yükselmesi gibi iyi bilinen yan etkileri düşünüldüğünde inflamatuvar sürecin akut alevlenmelerinde kullanılması daha uygun yaklaşımı oluşturmaktadır.

2.1.8.8. Kalsinörin İnhibitörleri ve Siklosporin A (Cs A)

Kronik inflamasyonla karakterize üveit, atipik keratokonjonktivit veya vernal konjonktivit gibi oküler hastalıklarda kortikosteroid idame tedavisinde farklı ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır ve Cs A ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Topikal Cs A inflamatuvar kuru göz tedavisinde gözyaşı miktarında artış sağlamak amacıyla FDA tarafından onaylanmıştır, rosacea ve aköz yetmezlikle birlikte seyreden MGD tedavisindeki etkinliği de küçük hasta grupları üzerinde gösterilmiştir (66-68).

Takrolimusun atopik keratokonjunktivite diğer tedavilere dirençli olgularda etkinliği ve uzun dönemde güvenilir olduğu birkaç makalede bildirilmiştir (69, 70); ancak MGD'deki etkinliği bilinmemektedir.

2.1.8.9. Esansiyel Yağ Asitleri

Prostaglandin metabolizması ürünlerinin antiinflamatuvar etkinliğinden ötürü diyetdeki ω -3 yağ asidi miktarının artırılması son yıllarda popülerite kazanmıştır. Meibom bez disfonksiyonunda ω -3 yağ asidi desteğinin etkinliğini gösteren (36) az sayıda çalışma mevcuttur ve daha geniş çaplı daha detaylı kullanım alanı belirleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Esansiyel yağ asidi desteği önerilirken bu ilaçların antikogulan etkileri unutulmamalıdır.

2.1.8.10. Cerrahi Prosedürler

Cerrahi seçenekler MGD tedavisi için değil, MGD'nin komplikasyonu olarak ortaya çıkabilecek ya da MGD ile ilişkili olabilecek konjonktivaşalazis, entropiyon, ekotropiyon, trikiasis, kapak laksitesisi gibi patolojilerin düzeltilmesinde kullanılmaktadır.

Son dönemde ileri evre MGD'si olmayan olgularda intraduktal probing uygulanabileceği gündeme gelmiştir; henüz çalışmalar devam etmektedir.

Meibom bez disfonksiyonunun evreleme sistemi ve tedavi algoritması hakkında fikir birliği yoktur; "Uluslararası Meibom Bez Disfonksiyonu Çalıştayı"

tarafından önerilen evreleme sistemi ve evreye göre tedavi şeması Tablo 2.8 ve Tablo 2.9'da gösterilmektedir (56). Bu algoritmaya göre bir tedavi aşamasında başarısızlıkla karşılaşıldığında bir sonraki aşamaya geçilmesi önerilmektedir.

Tablo 2. 8. Uluslararası Meibom Bez Disfonksiyonu Çalıştayı tarafından önerilen derecelendirme sistemi

| Evre | MGD derecesi | Semptom | Korneal Boyanma |
|-------------|---|----------------|-----------------------------------|
| 1 | + (minimal bozulmuş expressibilite ve sekresyon kalitesi) | Yok | Yok |
| 2 | ++ (hafif derecede bozulmuş expressibilite ve sekresyon kalitesi) | Minimal-Hafif | Yok-Tek tük |
| 3 | +++ (orta derecede bozulmuş expressibilite ve sekresyon kalitesi) | Orta | Hafif-Orta (Genellikle periferik) |
| 4 | ++++ (ciddi derecede bozulmuş expressibilite ve sekresyon kalitesi) | Ciddi | Yoğun (Santrali de içeren) |

Tablo 2. 9. Uluslararası Meibom Bez Disfonksiyonu Çalıştayı tarafından MGD derecesine göre önerilen tedavi algoritması

| Evre | Klinik | Tedavi |
|--|--|---|
| 1 | Semptom: Yok Klinik Bulgular: Hafif bozulmuş sekresyon \geq 2-4 Exprssibilite:1 Oküler Yüzeyde Boyanma : Yok | Hastanın bilgilendirilmesi (diyet, çevresel faktörler ve ilaçların olası etkileri konusunda) Gözkapağı hijyeni(aşağıda tanımlanan şekilde) (\pm) |
| 2 | Semptom: Minimal-Hafif Klinik Bulgular: Minimal-Hafif Az sayıda kapak kenarı bulguları Hafif bozulmuş sekresyon \geq 4-8 Exprssibilite: 1 Oküler Yüzeyde Boyanma : Yok-Tek tük DEWS: 0-7 Oxford: 0-3 | Oda neminin artırılması ve çevresel koşulların geliştirilmesi (\pm) Diyetteki ω -3 yağ asidi miktarının artırılması (\pm) Gözkapağına minimum 4 dakika günde 1 veya 2 kez sıcak uygulama, ardından orta-yüksek basınçla masaj (\pm) Yukarıdakilerin hepsi (\pm) Suni gözyaşı Topikal azitromisin Topikal lubrikan emülsiyon ya da sprey Sistemik tetrasiklin deriveleri |
| 3 | Semptom: Orta Klinik Bulgular: Orta \uparrow Kapak kenarı bulguları Orta derecede bozulmuş sekresyon: \geq 8-13 Expressibilite: 2 Oküler yüzey Boyanma: Korneal Hafif-orta konjonktival ve periferik korneal boyanma DEWS: 8-23 Oxford: 4-10 | Yukarıdakilerin hepsi Sistemik tetrasiklin deriveleri (+) Yatarken lubrikan pomad (\pm) Kuru göz için antiinflamatuvar tedavi (\pm) |
| 4 | Semptom: Ciddi Klinik Bulgular: Ciddi \uparrow Kapak kenarı bulguları İleri derecede bozulmuş sekresyon: \geq 13 Expressibilite: 3 Oküler Yüzey Boyanma: Yoğun konjonktival ve korneal boyanma DEWS: 24-33 Oxford: 11-15 | Yukarıdakilerin hepsi Kuru göz için antiinflamtuvar tedavi (\pm) |
| Plus Hastalığı | | |
| Şiddetli oküler yüzey hastalığı Mukozal keratinizasyon Fliktenüler keratit Trikiyazis Şalazyon Anterior blefarit Demodex ilişkili anterior blefarit | | Hafif topikal steroid Bandaj kontakt lens/skleral lens Steroid Epilasyon, kriyoterapi İntralezyoner steroid, eksizyon Topikal antibiyotik ya da antibiyotik-steroid kombinasyonu Tea tree oil |
| Meibum kalitesi (alt kapak santral 1/3'ündeki 8 beze göre) (0-24) 0: berrak, 1: bulanık, 2: bulanık ve debrislili, 3: kalın, dış macunu kıvamında Meibum expressibilitesi (alt ya da üst kapakta 5 glandın expressibilite ile sekresyonuna göre) 0: 5 bez, 1: 3-4 bez, 2: 1-2 bez, 3: 0 bez | | |

3. GEREÇ - YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 20 – 845 – 14 no'lu Etik Kurulu kararı alındıktan sonra tez çalışması Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea-Kontakt Lens Birimi'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya Uluslararası Meibom Bez Disfonksiyonu Çalıştayı'na göre (Tablo 2.9) MGD'si olan 112 olgu ve 24 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Meibom bez disfonksiyonu tanısı aşağıdaki parametrelere göre koyuldu:

1. Biyomikroskopide kapak kenarında meibom bez orifislerinin sirküler, konkav yapısını kaybetmesi ve oklüzyona uğraması
2. Alt kapak üzerine orta dereceli basınç uygulandığında bulanık ve bozulmuş meibum salgısı
3. Biyomikroskopide mukokutanöz bileşkede hiperkeratinizasyon ya da yer değişikliği
4. Atopik dermatit, seboerek dermatit gibi inflamatuvar kapak hastalıklarının olmaması (Rosacea hariç)
5. Trahom, eritema multiforme, oküler skatrisyel pemfigoid, kimyasal/termak yanık gibi kapak kenarı ve konjonktivanın skatrisyel hastalıklarının olmaması

Olgular dört grup halinde incelendi. Grup1 ; en az 3 aydır tedavi almayan grade 1-2 MGD'li olgulardan, Grup 2; daha önce hiç tedavi almamış ya da en az 3 ay önce tedaviyi bırakmış grade 3-4 MGD'li olgulardan, Grup 3; Sjögren Sendromu ile birlikte grade 3-4 MGD'si olup yine en az 3 aydır tedavi almayan olgulardan oluşmakta idi. Grup 3, üniversitemiz Romatoloji Bilim Dalı'nda Sjögren Sendromu tanısı alan ve göz bulgularının takibi için kliniğimize yönlendirilen olgular arasından oluşturuldu. Grup 4 ise sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu idi (Şekil 3.1). Çalışmaya her hastanın tek gözü dahil edildi. Tek göz seçilirken sırası ile aşağıdaki parametreler kullanıldı:

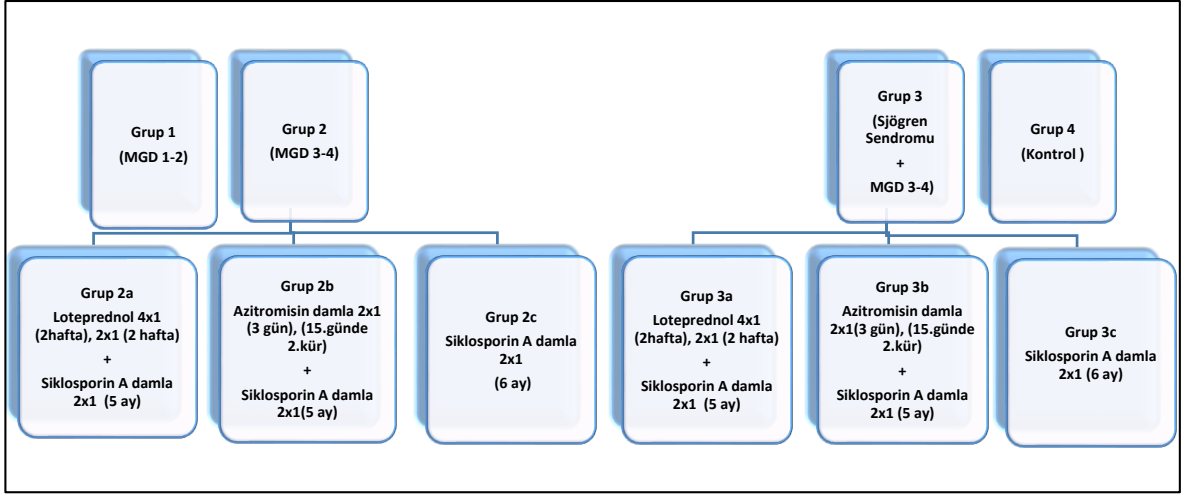
1. Meibom bez disfonksiyonu grade'i
2. Gözyaşı kırılma zamanı
3. Oküler yüzey boyanma indeksi
4. Schirmer I testi

Grup 2 ve Grup 3 randomize olarak kendi içinde 3 alt gruba (a,b,c) ayrıldı ve yine randomize olarak bu gruplara tedavi planlaması yapıldı (Şekil 3.1).

a grubu: Loteprednol etobonat %0.5 damla (Lotemax %0.5 oftalmik solüsyon, Bausch & Lomb, NY) 4x1 2 hafta ardından 2x1 2 hafta süre ile verildi, ardından %0.05 Cs A (Restasis %0.05 oftalmik emülsiyon, Allergan, CA) 2x1 dozunda tedaviye eklendi.

b grubu: Azitromisin 15 mg/gün damla (Azyter 15 mg/gün göz damlası, Thea, Fransa) 2x1 dozunda 3 gün; 15. günde 2. kür uygulanacak şekilde verildi, 1 aylık tedavinin sonunda %0.05 Cs A A (Restasis %0.05 oftalmik emülsiyon, Allergan, CA) damla 2x1 dozunda tedaviye eklendi.

c grubu: %0.05 Cs damla (Restasis %0.05 oftalmik emülsiyon, Allergan, CA) 2x1 dozunda tedavi verildi.



Şekil 3. 1. Çalışma planı

Tüm gruplara günde 2 kez sıcak pansuman, kırpık dibi temizliği ve koruyucu içermeyen suni gözyaşı desteği (ihtiyaç durumunda) kullanımı önerildi.

Oküler cerrahi öyküsü, kontakt lens kullanım öyküsü, önerilen tedavi şemasına uyumsuzluk, 3 ay öncesine kadar koruyucu içermeyen suni gözyaşı dışında topikal ilaç kullanımı çalışma dışında bırakılma kriterleri olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara tedavi öncesinde, tedavinin,1.,3 ve 6. ay kontrollerinde OSDI skoru (EK-1), meibom bez expressibilitesi, BUT, oküler yüzey boyanma skoru, Schirmer I testi ve IVCM ölçümleri yapıldı.

Gözyaşı kırılma zamanı: Steril flöresin stripler (ERC Medikal, Türkiye) bir damla koruyucu içermeyen suni gözyaşı ile ıslatıldıktan, hafif hareketler ile üzerindeki damlanın fazlasının uzaklaştırıldıktan sonra tarsal konjonktiva üzerine dokunduruldu. Birkaç göz kırpma hareketi ile boyanın tüm kornea yüzeyine dağılması sağlandı, ardından hastanın son göz kırpması ile kornea üzerinde ilk boyasız siyah noktanın oluşması arasında geçen süre kaydedildi. Ardarda tekrarlanan 3 ölçümün ortalaması hesaplanarak 5 sn altındaki değerler anormal kabul edildi.

Oküler yüzey boyanma skoru: Gözyaşı kırılma zamanının ölçülmesi için kullanılan flöresein henüz oküler yüzeyde iken boyanma skoru değerlendirildi. Skor hesaplaması için van Bijsterveld skorlama sistemi kullanıldı; buna göre oküler yüzey nazal bulbar konjonktiva, kornea ve temporal bulbar konjonktiva olmak üzere bölümlendirildi ve her bölüme hafif boyanma 0, yoğun boyanma 3 olacak şekilde puanlama yapıldı. Kornea ise üst, orta ve alt zonlara ayrıldı; yine her zon 0-3 arasında skorlanıp kaydedildi.

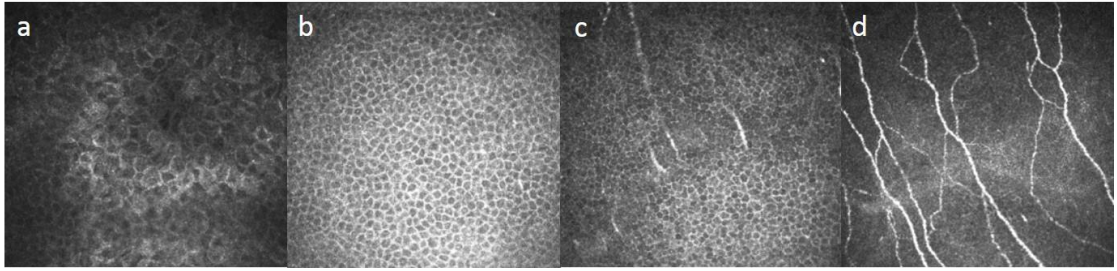
Schirmer testi: Anestezisiz Shirmer I testi tercih edildi, steril ölçüm kağıtları (Bio Schirmer, Biotech Vision Care, Hindistan) korneaya temas etmeyecek şekilde dış kantus yanına yerleştirilip 5 dakika beklendi, bu süre sonunda ıslanan alan milimetre olarak kaydedildi, 5 mm altındaki değerler anormal kabul edildi.

Meibom Bez Expressibilitesi: Alt gözkapağı santral 1/3 tarsal plağı üzerine uygulanan digital basınç sonrası meibom bez sekresyon derecesi ve kalitesi Tablo 2.5'deki gibi değerlendirildi.

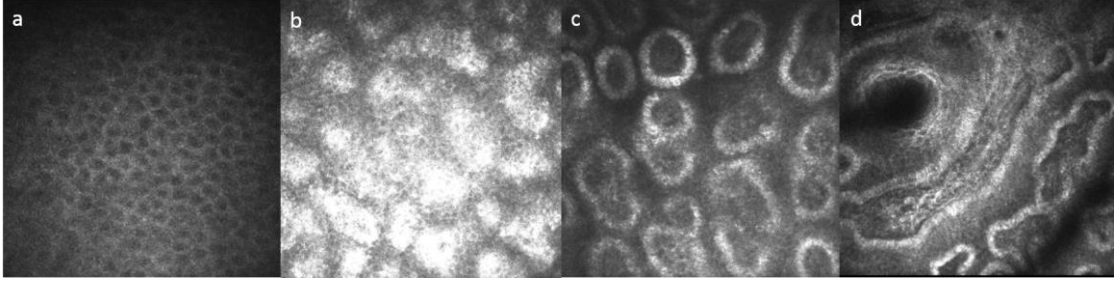
In Vivo Laser Konfokal Mikroskopi (IVCM): In vivo laser konfokal mikroskopi (Heidelberg Retina Tomograph III-Rostock Cornea Module: HRT III-RCM) yeni jenerasyon bir konfokal mikroskop aracılığıyla gerçekleştirildi. Topikal anestezinin ardından (Alcaine %0.5 oftalmik solüsyon, Alcon, İsviçre), hastanın çenesi cihaza yerleştirilip uygun pozisyon verildi. Mikroskop objektifi polimetilmetakrilat başlık (Tomo-Cap; Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Almanya) ile kaplandı, Tomo-Cap aplanasyon yüzeyi ile kornea arasına karbomer jel (Viscotears 10 gr jel, Alcon, İsviçre) sürülerek kayda başlandı. Korneaya ait en yüzeyel yapı izlendiğinde dijital mikrometre "0" olarak ayarlandı ayak pedalına basılarak (maksimum 30 görüntü/saniye alınacak şekilde) kayda devam edildi. Korneaya ait tüm katmanlar görüntülendikten sonra alt göz kapağı hafif eversiyonu ile santral 1/3 tarsal konjonktiva ve meibom bezlerden görüntü alındı. Tüm kayıt işlemleri her göz için maksimum 5 dakikada tamamlandı.

Hücre yoğunluğu cihazın kendi "Cell Count" yazılımı ile (Heidelberg Engineering GmbH, Dortmund, Almanya) hesaplanırken, çap ölçümleri için Image J yazılımı (National Institutes of Health, Bethesda, MD, Amerika; <http://rsb.info.nih.gov/ij/>) kullanıldı.

Korneada bazal epitel hücre yoğunluğu (BECD), subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğu (LCD), ön stromal hiperreflektif keratosit yoğunluğu (ASHKD), tarsal konjonktivada yüzeyel epitel hücre yoğunluğu (TECD), asiner ünite yoğunluğu (AUD), asiner ünite en uzun çapı (AULD), periglandüler inflamasyon ve periglandüler fibrozis varlığı değerlendirildi. Sağlıklı kornea ve tarsal plağa ait IVCM görüntüleri Resim 3.1 ve Resim 3.2'de gösterilmektedir.



Resim 3. 1. Sağlıklı korneaya ait in vivo konfokal mikroskopi görüntüleri (a) Kornea yüzeyel epitel hücre tabakası (b) Kornea intermediate epitel hücre tabakası (c) Kornea bazal epitel hücre tabakası (d) Kornea subepitelyal sinir pleksusu



Resim 3. 2. Sağlıklı tarsal plağa ait in vivo konfokal mikroskopi görüntüleri (a) Yüzeysel tarsal epitel hücre tabakası (b) Bazal tarsal epitel hücre tabakası ve asiner ünitelere ait reflektivite (c) Asiner üniteler ve periglandüler alan (d) Asiner ünitelerin santral kanal etrefindeki dizilimi

Elde edilen veriler SPSS 20.0 (IBM, Amerika) programına girildikten sonra verilerin normal dağılım gösterip göstermediği kontrol edildi. Dört grup arasında tedavi öncesi değerlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan grupta ANOVA analizi, normal dağılıma uymayan grupta ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Klinik bulgular ile in vivo konfokal mikroskopi bulguları arasında ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tedavi gruplarının tedavi şekline ve zamana göre yanıtının değerlendirilmesi iki yönlü ANOVA testi uygulanarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 112 olgu ve 24 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların % 82.4'ü kadın, % 17.6'sı erkekti. Çalışmaya her hastanın bir gözü dahil edildi; olguların % 55'inde sağ göz, % 45'inde sol göz çalışma kapsamında değerlendirildi. Hastaların % 61.6'sında hipersekretuar, % 38.4'ünde hiposekretuar MGD saptandı. Olgular 4 grup olarak değerlendirildi:

Grup 1: 32 olgu, grade 1-2 MGD

Grup 2: 41 olgu, grade 3-4 MGD

Grup 3: 39 olgu, Sjögren Sendromu + grade 3-4 MGD

Grup 4: 24 sağlıklı olgu

Grupların yaş ortalaması 52.0 ± 8.9 yıl (28-70) yıl idi ve gruplar arasında yaş ortalaması açısından cinsiyet ve çalışmaya dahil edilen göz tarafları ve hiper/hiposekretuar MGD dağılımı açısından fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Gruplara göre yaş ortalaması, cinsiyet ve çalışmaya dahil edilen göz tarafı ve meibom bez disfonksiyonu tipi

| | Grup 1 n=32 | Grup 2 n=41 | Grup 3 n=39 | Grup 4 n=24 | p değeri |
|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|
| Yaş ortalaması (yıl) | 49.6 ± 10.2 (28-66) | 52.5 ± 7.1 (38-63) | 53.2 ± 9.1 (36-70) | 48.9 ± 8.1 (37-66) | >0.05 |
| Cinsiyet (K/E) | 27/5 | 32/9 | 33/6 | 20/4 | >0.05 |
| Sağ/Sol göz | 18/14 | 22/19 | 22/17 | 13/11 | >0.05 |
| MGD tipi (Hipersekretuar/ Hiposekretuar) | 17/15 | 29/12 | 23/16 | - | >0.05 |

4.1. Tedavi Öncesi Gruplar Arası Değerlendirme

OSDI skoru Grup 2 ve Grup 3'te kontrol grubu ve Grup 1'e göre yüksek iken ($p<0.001$), Grup 1'de kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.001$). Oküler yüzey boyanma indeksi; Grup 3'te, Grup 2'ye ($p=0.03$) göre yüksek saptanırken Grup 1 ve kontrol grubunda korneal boyanma saptanmadı. Gözyaşı kırılma zamanı; Grup 2 ve Grup 3'te, Grup 1 ve kontrol grubuna göre düşüktü ($p<0.001$), Grup 1 ve kontrol grubu arasında farklılık izlenmedi. Schirmer I testi; Grup 3'te en düşük ölçüldü ($p<0.001$), Grup 2'de, Grup 1 ve kontrol grubundan daha düşük ($p=0.001$) bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Gruplara göre OSDI skoru, oküler yüzey boyanma skoru, BUT ve Schirmer I test sonuçları

| | Grup 1 n=32 | Grup 2 n=41 | Grup 3 n=39 | Grup 4 n=24 |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| OSDI skoru | 24.7 ± 8.4 (10-46) | 53.9 ± 15.0 (34-77) | 65.8 ± 19.6 (18-87) | 0 |
| Oküler yüzey boyanma skoru | 0.0 ± 0.0 (0-0) | 1.2 ± 1.3 (0-5) | 2.8 ± 2.1 (0-7) | 0 |
| BUT (sn) | 9.1 ± 1.0 (7-12) | 4.0 ± 1.7 (0-8) | 2.5 ± 1.1 (0-4) | 10.8 ± 2.0 (8-14) |
| Schirmer I testi (mm/5dk) | 17.6 ± 3.7 (12-23) | 10.6 ± 7.2 (1-26) | 3.0 ± 1.9 (0-8) | 18.0 ± 4.0 (11-25) |

In vivo korneal konfokal mikroskopide kornea BECD; Grup 3'te Grup 1 ve Grup 4 'e göre yüksek ($p<0.01$) bulunurken, Grup 2'de artış eğilimi göstermekle beraber diğer gruplardan istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğu; Grup 2 ve 3'te, Grup 1 ve Grup 4'e göre artış gösterirken ($p=0.01$); Grup 1 ile Grup 4 arasında fark izlenmedi ($p=1.00$) (Resim 4.1). Ön stromal hipereflektif keratosit yoğunluğu ise Grup 2 ve 3'te, Grup 1 ve 4'e göre artış gösterirken ($p=0.01$, $p<0.001$); Grup 1 ile 4 arasında farklılık göstermemekte idi ($p>0.05$) (Resim 4.2).

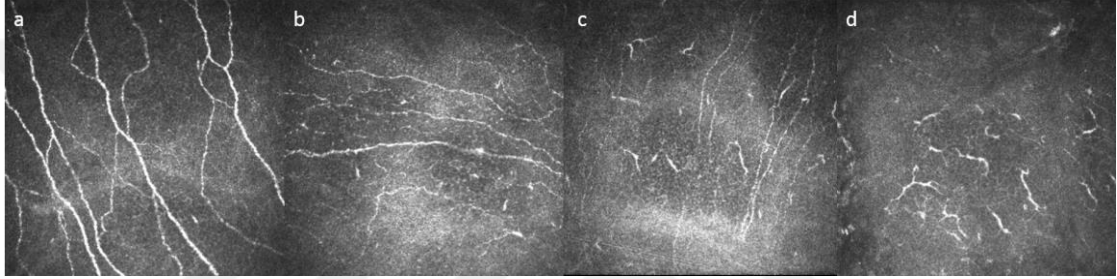
Tablo 4. 3. In vivo konfokal mikroskopi ile korneada saptanan değişiklikler

| hücre/mm ² | Grup 1 n=32 | Grup 2 n=41 | Grup 3 n=39 | Grup 4 n=24 |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| BECD | 5326.4 ± 755.8 | 5616.2 ± 620.4 | 5857.4 ± 402.1 | 5303.6 ± 780.4 |
| LCD | 25.1 ± 22.4 | 54.6 ± 38.9 | 53.5± 35.8 | 15.4 ± 22.1 |
| ASHKD | 59.1 ± 20.7 | 75.5 ± 21.0 | 85.8± 34.0 | 58.5 ± 28.4 |

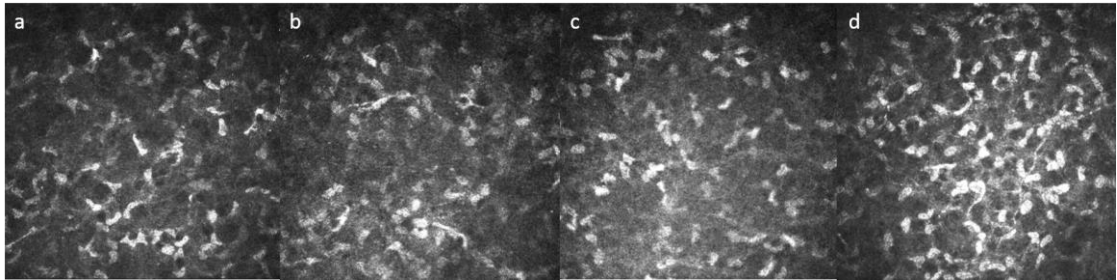
BECD : Korneal bazal epitel hücre yoğunluğu

LCD : Korneal Subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğu

ASKHD : Ön stromal hiperreflektif keratosit yoğunluğu



Resim 4. 1. Subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğuna ait in vivo konfokal mikroskopi görüntüleri (a) Kontrol grubu (b) Grade 1-2 MGD (c) Grade 3-4 MGD (d) Sjögren Sendromu + Grade 3-4 MGD



Resim 4. 2. In vivo konfokal mikroskopiye ön stromal hiperreflektif keratosit yoğunluğu (a) Kontrol grubu (b) Grade 1-2 MGD (c) Grade 3-4 MGD (d) Sjögren Sendromu + Grade 3-4 MGD

Tarsal plağa uygulanan IVCM'de TECD açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Asiner ünite yoğunluğu; Grup 3'te, Grup 1 ve Grup 2'ye göre yüksek saptandı ($p=0.001$), Grup 2'de, Grup 1 ve 4'e düşük olmakla

beraber istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.05$). Asiner ünite en uzun çapı; (AULD) yalnızca Grup 3'te, Grup 2'den daha düşük saptandı ($p=0.01$), diğer gruplar arasında fark bulunmadı (Resim 4.3).

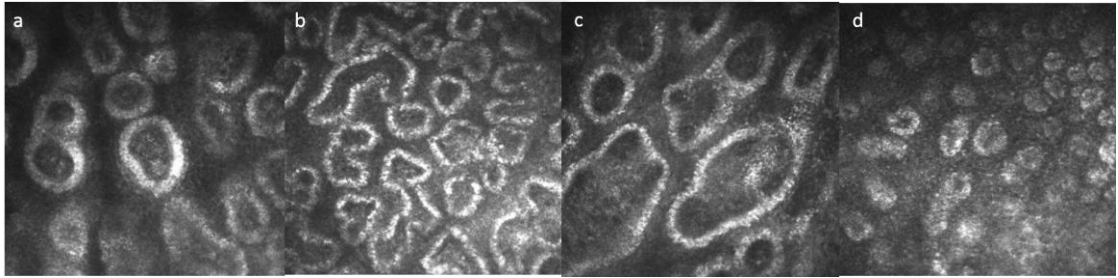
Tablo 4. 4. In vivo konfokal mikroskopi ile tarsal plakta saptanan değişiklikler

| | Grup 1 n=32 | Grup 2 n=41 | Grup 3 n=39 | Grup 4 n=24 |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| TECD (hücre/mm²) | 2192 ± 459 | 1705 ± 402 | 1798 ± 266 | 1826 ± 364 |
| AUD (ünite/mm²) | 90.6 ± 16.7 | 84.7 ± 32.7 | 117.2 ± 29.6 | 98.5 ± 34.8 |
| AULD (µm) | 73.1 ± 19.4 | 78.3 ± 14.9 | 64.0 ± 14.2 | 68.7 ± 14.7 |

TECD : Tarsal yüzeyel epitel hücre yoğunluğu

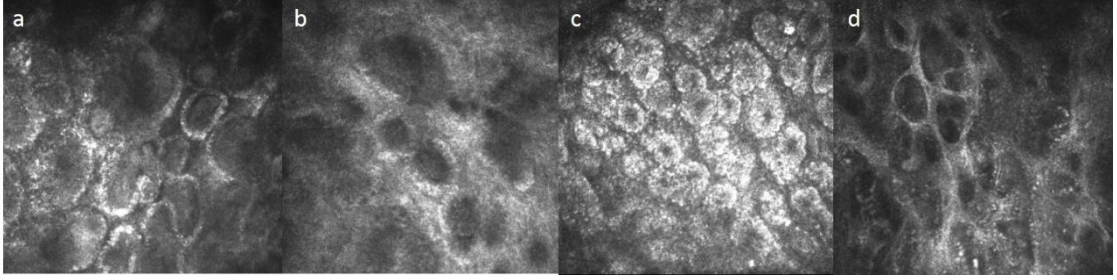
AUD : Asiner ünite yoğunluğu

AULD : Asiner ünite en uzun çapı



Resim 4. 3. In vivo konfokal mikroskopide asiner ünite yoğunluğu ve asiner ünite en uzun çapı (a) Kontrol grubu (b) Grade 1-2 MGD (c) Grade 3-4 MGD (d) Sjögren Sendromu + Grade 3-4 MGD

Periglandüler inflamasyon; (Resim 4.4 a,c) Grup 1'deki olguların % 32'sinde saptanırken Grup 2'deki olguların % 70'inde, Grup 3'teki olguların % 82'sinde ve Grup 4'teki olguların % 4'ünde saptandı. Periglandüler fibrozis; (Resim 4.4 b, d) ise Grup 2'deki olguların % 53'ünde, Grup 3'teki olguların ise % 66'sında mevcuttu, Grup 1 ve Grup 4'te periglandüler fibrozis izlenmedi.



Resim 4. 4. In vivo konfokal mikroskopide periglandüler inflamasyon ve fibrozis (a,b) Grade 3-4 MGD (b,c) Sjögren Sendromu + grade 3-4 MGD

4.2. Klinik Bulgular ile In vivo Konfokal Mikroskopik Bulguların Korelasyon Analizi

Tüm hastaların dahil edildiği korelasyon analizinde OSDI skorunun korneal boyanma skoru ile pozitif korele, Schirmer I testi ile negatif korele olduğu görüldü ($p < 0.001$). In vivo korneal konfokal mikroskopi bulgularından ise BECD, LCD, ASHKD ile negatif korelasyon gösterdi ($p < 0.01$), AUD ve AULD ile ise korelasyon göstermediği ($p > 0.05$) saptandı.

Oküler boyanma skoru; BUT ve Schirmer I testi ile negatif korele bulundu ($p < 0.001$). Ayrıca BECD'nin, AUD ile pozitif, AULD ile negatif korelasyonu saptandı ($p < 0.05$). Boyanma skoru ile LCD ve ASHKD arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Gözyaşı kırılma zamanının; BECD, LCD, ASHKD ile negatif korelasyon gösterdiği ($p < 0.05$), AUD ve AULD ile korelasyon göstermediği izlendi ($p > 0.05$).

Schirmer I testinin LCD, ASHKD, AUD ($p<0.05$) korelasyonu saptandı.

Klinik bulgular ile IVCM bulguları arasındaki korelasyon ilişkisi Tablo 4.5'te gösterilmektedir.

Tablo 4. 5. Klinik bulgular ile in vivo konfokal mikroskopi bulgularının korelasyon katsayıları

| Rho korelasyon sabiti | BECD | LCD | ASHKD | AUD | AULD |
|----------------------------|--------|--------|--------|--------|------|
| OSDI | 0.229 | 0.265 | 0.260 | - | - |
| Oküler yüzey boyanma skoru | 0.242 | - | - | 0.249 | - |
| BUT | -0.216 | -0.210 | -0.256 | -0,176 | - |
| Schirmer I | - | -0.234 | -0.218 | -0.287 | - |

4.3.Bulguların Tedavi ile Zamanla Değişimi

Olguların tedavi öncesi değerlerinin belirlenmesinin ardından Grup 2 ve Grup 3'e topikal %0.5 loteprednol etobonat + %0.05 Cs A (a), topikal azitromisin 15 mg/gün + %0.05 Cs A (b) ve topikal %0.05 Cs A (c) tedavisi düzenlendi (Tablo 4.6). Hastaların hem klinik hem de konfokal mikroskopik bulgularının altı aylık takipteki değişimi değerlendirildi.

Tablo 4. 6. Grup 2 ve Grup 3'te tedavi alt gruplarındaki hasta dağılımı

| Tedavi Protokolü | Loteprednol etobonat + Cs A (a) (n) | Azitromisin + Cs A (b) (n) | Cs A (c) (n) |
|------------------|-------------------------------------|----------------------------|--------------|
| Grup 2 (%) | 13 (% 31.7) | 14 (% 34.1) | 14 (% 34.1) |
| Grup 3 (%) | 12 (% 30.8) | 12 (% 30.8) | 15 (% 38.5) |

4.4. Klinik Bulguların Tedavi ile Zamanla Değişimi

4.4.1. Oküler Yüzey Hastalık İndeksi Skoru (OSDI)

Oküler yüzey hastalık indeksi grup ve tedavi şeması farkı olmaksızın tüm gruplarda tedavinin 3. ayında tedavi öncesi değerlere göre anlamlı azalma gösterdi ve bu azalma tedavinin 6. ayına kadar korundu, 6 aylık takipte gruplarda elde edilen değişimler açısından fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7. OSDI skorunun tedavi ile zamanla değişimi

| OSDI Skoru | Tedavi Öncesi | Tedavinin 1.ayı | Tedavinin 3.ayı | Tedavinin 6.ayı | Δ (bazal-6.ay) | p değeri |
|------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Grup 2a | 50.5 ± 13.7 (35-68) | 40.0 ± 11.8 (20-53) | 28.6 ± 13.0* (11-46) | 20.6 ± 9.9 (4-32) | 29.9 ± 15.0 (12-54) | <0.001* |
| Grup 2b | 49.7 ± 13.5 (34-67) | 43.7 ± 15.7 (20-66) | 34.5 ± 14.9* (11-55) | 19.8 ± 9.7 (0-40) | 29.9 ± 10.1 (15-43) | 0.001* |
| Grup 2c | 61.2 ± 15.7 (34-77) | 54.7 ± 22.3 (14-77) | 43.8 ± 18.9* (14-66) | 36.0 ± 20.1 (4-58) | 25.2 ± 7.2 (17-40) | <0.001* |
| Grup 3a | 70.7 ± 10.8 (58-87) | 62.3 ± 13.9 (40-80) | 55.0 ± 14.2* (38-70) | 41.6 ± 14.7 (23-56) | 29.0 ± 9.2 (14-36) | 0.002* |
| Grup 3b | 53.7 ± 25.5 (18-85) | 46.6 ± 24.8 (15-77) | 38.4 ± 22.3* (15-65) | 28.0 ± 15.4 (12-45) | 25.7±16.9 (3-51) | 0.002* |
| Grup 3c | 71.7±15.9 (53-87) | 55.8±16.2 (32-80) | 43.9±15.4* (20-75) | 31.0±17.2 (6-69) | 40.7±13.3 (16-66) | <0.001* |

*Tedavi önceaine göre istatistiksel anlamlı farklılık

4.4.2. Oküler Yüzey Boyanma Skoru

Grup 2a'daki olgular tedavinin 1. ayında hafif azalma gösterirken ($p=0.06$) tedavinin 6. ayında istatistiksel anlamlılık elde edildi ($p=0.02$). Grup 2c'de tedavi sonrası 1. ayda ($p=0.002$), Grup 3a'da ise tedavi sonrası 3. ayda azalma ($p=0.02$) gösterdi ve elde edilen bu azalma Grup 2c ve 3a'da 6. aya kadar stabil seyretti (Tablo 19). Grup 3c'de ise 6. ayda anlamlı azalma görüldü ($p=0.007$) (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. Oküler yüzey boyanma skorunun tedavi ile zamanla değişimi

| Oküler Yüzey Boyanma İndeksi | Tedavi Öncesi | Tedavinin 1.ayı | Tedavinin 3.ayı | Tedavinin 6.ayı | Δ (bazal-6.ay) | p değeri |
|------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|----------|
| Grup 2a | 1.2 ± 1.3 (0-4) | 0.6 ± 0.8 (0-2) | 0.2 ± 0.4 (0-1) | 0.0 ± 0.2* (0-1) | 1.1 ± 1.4 (0-4) | 0.02* |
| Grup 2b | 0.5 ± 0.7 (0-2) | 0.2 ± 0.4 (0-1) | 0.0 ± 0.2 (0-1) | 0.0 ± 0.0 (0-0) | 0.5 ± 0.7 (0-2) | 0.64 |
| Grup 2c | 2.1 ± 1.2 (0-5) | 0.2 ± 0.8* (0-3) | 0.5 ± 0.7 (0-2) | 0.2 ± 0.5 (0-2) | 1.9 ± 1.0 (0-4) | 0.002* |
| Grup 3a | 3.5 ± 2.3 (0-6) | 1.6 ± 1.6 (0-6) | 0.7 ± 0.8* (0-2) | 0.0 ± 0.0 (0-0) | 3.5 ± 2.3 (0-6) | 0.02 |
| Grup 3b | 2.0 ± 1.6 (0-4) | 1.7 ± 1.7 (0-4) | 1.3 ± 1.6 (0-4) | 1.4 ± 1.5 (0-4) | 0.5 ± 1.0 (0-3) | 0.06 |
| Grup 3c | 3.0 ± 2.2 (0-7) | 2.0 ± 1.9 (0-7) | 1.2 ± 1.3 (0-3) | 0.6 ± 0.9* (0-3) | 2.3 ± 2.0 (0-7) | 0.007* |

*Tedavi önceine göre istatistiksel anlamlı farklılık

4.4.3. Gözyaşı kırılma zamanı (BUT)

Grup 2a, 2c ve Grup 3a'da BUT tedavi sonrası 3. ayda tedavi öncesi değerlere göre anlamlı artış gösterdi ve bu artış 6. ayda korundu, Grup 2b, 3b ve 3c'de tedavinin 6.ayında anlamlı düzelme elde edildi (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9. Gözyaşı kırılma zamanının tedavi ile zamanla değişimi

| BUT (sn) | Tedavi Öncesi | Tedavinin 1.ay | Tedavinin 3.ay | Tedavinin 6.ay | Δ (bazal-6.ay) | p değeri |
|----------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|----------|
| Grup 2a | 3.2 ± 0.5 (2-4) | 4.3 ± 1.1 (3-7) | 5.9 ± 2.1* (3-9) | 6.3 ± 1.6 (4-9) | 3.0 ± 1.4 (1-6) | 0.002* |
| Grup 2b | 5.3 ± 1.4 (3-8) | 5.5 ± 1.4 (3-7) | 5.9 ± 1.9 (3-9) | 7.5 ± 2.5* (3-12) | 2.1 ± 2.5 (2-6) | 0.03* |
| Grup 2c | 3.5 ± 1.9 (0-6) | 4.1 ± 1.5 (1-7) | 5.3 ± 1.3* (3-7) | 5.4 ± 1.5 (3-8) | 1.8 ± 1.6 (1-5) | 0.03* |
| Grup 3a | 1.9 ± 1.4 (0-4) | 4.1 ± 1.8 (2-7) | 5.5 ± 1.3* (3-7) | 6.0 ± 0.9 (5-7) | 4.0 ± 1.5 (2-6) | 0.001* |
| Grup 3b | 3.1 ± 0.7 (2-4) | 4.2 ± 2.1 (2-8) | 4.1 ± 2.1 (2-7) | 5.6 ± 1.3* (3-7) | 2.5 ± 0.7 (1-3) | 0.008* |
| Grup 3c | 2.4 ± 0.9 (1-4) | 2.9 ± 1.4 (1-7) | 4.2 ± 1.8 (2-9) | 5.0 ± 1.6* (3-9) | 2.5 ± 1.9 (0-7) | <0.001* |

BUT: Gözyaşı kırılma zamanı

*Tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı farklılık

4.4.4.Schirmer I testi

Tüm gruplarda Schirmer I testinde tedavi sonrası 6.ayda tedavi öncesi değerlere göre anlamlı artış elde edildi ve gruplar arasında elde edilen artışlar açısından fark saptanmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4. 10. Schirmer I testinin tedavi ile zamanla değişimi

| Schirmer I testi (mm/5 dk) | Tedavi Öncesi | Tedavinin 1.ay | Tedavinin 3.ay | Tedavinin 6.ay | Δ (bazal-6.ay) | p değeri |
|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| Grup 2a | 11.4 ± 7.4 (1-20) | 11.3 ± 6.6 (2-20) | 12.5 ± 7.0 (3-21) | 14.4 ± 7.1* (4-24) | 3.0 ± 2.7 (3-6) | 0.009* |
| Grup 2b | 13.9 ± 7.5 (3-26) | 12.8 ± 4.9 (5-22) | 14.2 ± 7.0 (6-25) | 17.2 ± 9.6* (5-33) | 3.2 ± 3.3 (0-8) | 0.008* |
| Grup 2c | 6.6 ± 4.7 (3-15) | 8.7 ± 4.3 (3-15) | 12.0 ± 6.9 (3-23) | 15.2 ± 7.2* (2-24) | 8.5 ± 5.6 (0-18) | 0.001* |
| Grup 3a | 2.3 ± 1.6 (0-5) | 3.5 ± 2.4 (1-9) | 4.8 ± 5.4 (1-20) | 5.3 ± 5.1* (2-19) | 3.0 ± 4.0 (0-14) | 0.04* |
| Grup 3b | 3.9 ± 2.4 (1-8) | 5.0 ± 1.7 (3-7) | 5.5 ± 1.9 (3-7) | 7.7 ± 1.8* (6-10) | 5.0 ± 1.8 (3-8) | 0.008* |
| Grup 3c | 2.2 ± 1.6 (0-5) | 2.2 ± 1.3 (0-5) | 2.2 ± 1.3 (0-5) | 4.2 ± 2.2* (1-8) | 1.3 ± 2.0 (0-4) | 0.03* |

*Tedavi önceine göre istatistiksel anlamlı farklılık

4.4.5. Meibom Bez Expressibilitesi

Tüm tedavi gruplarında tedavinin 3. ayında meibom bez expressibilitesinin tedavi öncesine göre düzeldiği saptandı ve bu düzelme 6. ay kontrolünde korundu (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11. Meibom bez expressibilitesinin tedavi ile zamanla değişimi

| Meibom Bez Expressibilitesi | Tedavi Öncesi | Tedavinin 1.ay | Tedavinin 3.ay | Tedavinin 6.ay | Δ (bazal-6.ay) | p değeri |
|-----------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|----------|
| Grup 2a | 3 (3-3) | 3 (2-3) | 2* (1-3) | 1 (1-2) | 1.5 (1-2) | 0.01* |
| Grup 2b | 3 (3-4) | 3 (2-3) | 2* (2-4) | 2 (2-4) | 1 (0-2) | 0.01* |
| Grup 2c | 4 (3-4) | 4 (3-4) | 2* (2-4) | 2 (2-4) | 1 (0-2) | 0.01* |
| Grup 3a | 3 (3-4) | 3 (2-3) | 2* (2-3) | 2 (2-2) | 1 (1-2) | 0.02* |
| Grup 3b | 3.5 (3-4) | 3 (2-4) | 2* (2-4) | 2 (2-4) | 1 (0-1) | 0.02* |
| Grup 3c | 3 (3-4) | 3 (2-4) | 2* (2-4) | 2 (2-3) | 1 (1-2) | 0.01* |

*Tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı farklılık

4.5. Konfokal Mikroskopik Bulguların Tedavi ile Zamanla Değişimi

4.5.1. Kornea Bazal Epitel Hücre Yoğunluğu (BECD)

Tüm gruplarda BECD'de tedavinin 1. ayında artış izlendi ve artış miktarı açısından grup 2 ve 3 arasında ($F(1,155)= 2.47$ ($p=0.08$)) fark saptandı, elde edilen artış tedavinin 6.ayına kadar stabil seyretti (Tablo 4.12). Grup 2'de a tedavisi ile 1. ayda ortaya çıkan BECD artışının b ve c tedavisine göre daha düşük olduğu görüldü ($p=0.007$) (Grafik 4.1 b), Grup 3'te ise tedavi alt gruplarında fark saptanmadı. a, b ve c tedavilerinin BECD üzerine etkisi Grup 2 ve Grup 3'te farklı bulunmadı ($p>0.05$) (Grafik 4.1).

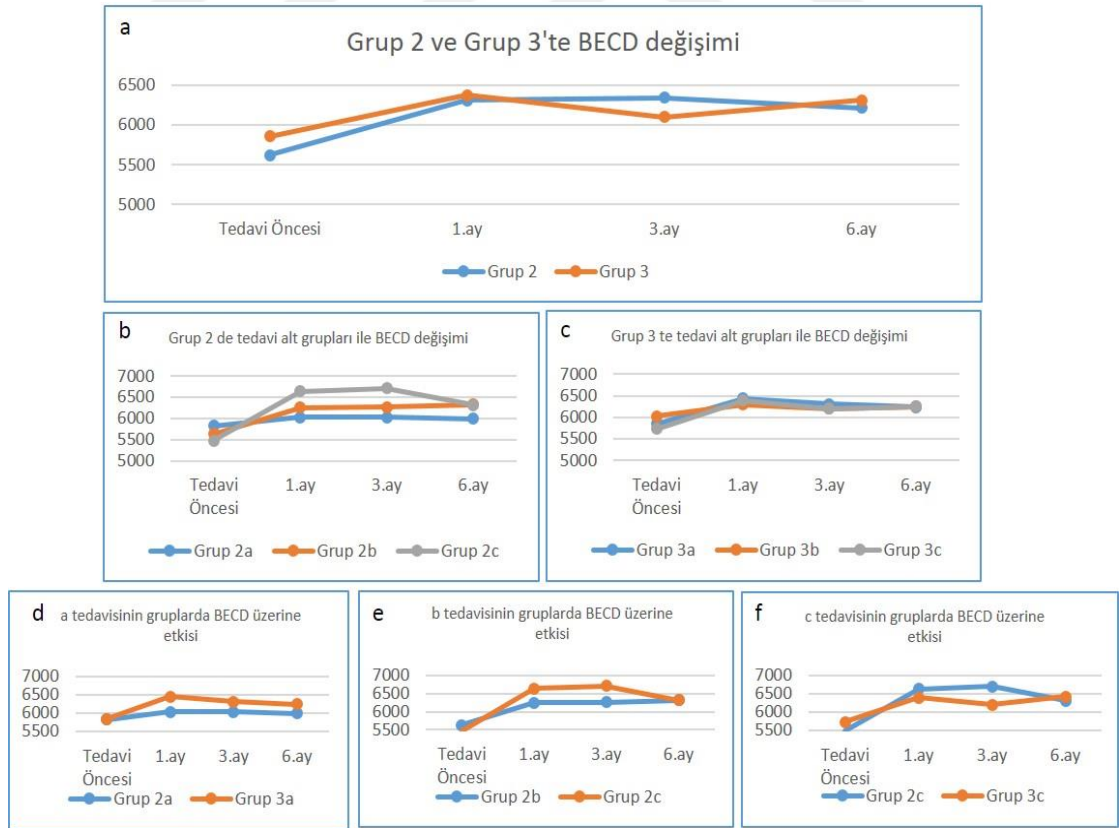
Tablo 4. 12. Kornea bazal epitel hücre yoğunluğunun tedavi gruplarındaki değişimi

| BECD (hücre/mm ²) | Tedavi Öncesi | Tedavinin 1.ayı | Tedavinin 3.ayı | Tedavinin 6.ayı | Δ (bazal-6.ay) | p değeri |
|-------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------|
| Grup 2a | 5826 ± 543 | 6029 ± 606* | 6027 ± 578 | 5993 ± 487 | 167 ± 283 | 0.004 |
| Grup 2b | 5629 ± 403 | 6248 ± 302* | 6264 ± 236 | 6321 ± 286 | 691 ± 538 | 0.002 |
| Grup 2c | 5470 ± 780 | 6634 ± 905* | 6704 ± 651 | 6314 ± 278 | 906 ± 643 | <0.001 |
| Grup 3a | 5843 ± 469 | 6439 ± 258* | 6308 ± 422 | 6232 ± 305 | 389 ± 294 | 0.004 |
| Grup 3b | 6021 ± 420 | 6294 ± 669* | 6205 ± 660 | 6250 ± 588 | 228 ± 437 | 0.002 |
| Grup 3c | 5727 ± 308 | 6386 ± 559* | 6200 ± 313 | 6415 ± 461 | 678 ± 304 | <0.001 |

BECD: Korneal bazal epitel hücre yoğunluğu

*Tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı farklılık

Grafik 4. 1. Bazal epitel hücre yoğunluğunun tedavi ile zamanla değişimi



4.5.2. Kornea Subepitelyal Langerhans Hücre Yoğunluğu (LCD)

Tüm tedavi alt gruplarında bazal değerlere göre 1. ayda anlamlı olarak düşme gösterdi; 3. ay ve 6. ayda bu düşüş istatistiksel anlamlı şekilde devam etti (Resim 4.5), Grup 2 ve Grup 3 arasında LCD değişimi açısından fark saptanmadı ($F(2,170)= 1.69$ ($p=0.18$)). Grup 2 ($F(6,114)= 0.42$ ($p=0.86$) ve Grup 3'te ($F(6,108) =1.03$ ($p=0.40$)) farklı tedavi alt gruplarında LCD değişimi açısından hiçbir takipte fark bulunmadı (Tablo 4.13). a,b,c tedavisinin LCD üzerine etkisi Grup 2 ve Grup 3'te farklı değildi ($p>0.05$) (Grafik 4.2 d,e,f).

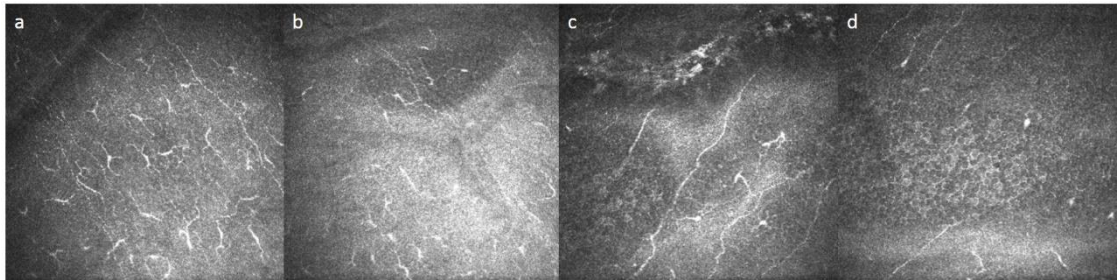
Tablo 4. 13. Langerhans hücre yoğunluğunun farklı tedavi gruplarındaki zamanla değişimi

| LCD (hücre/mm ²) | Tedavi Öncesi | Tedavinin 1. ayı | Tedavinin 3. ayı | Tedavinin 6. ayı | Δ (bazal-6. ay) | p değeri |
|------------------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------------|----------|
| Grup 2a | 37 ± 32 | 18 ± 26* | 2 ± 10† | 0 ± 0† | 37 ± 32 | <0.001* |
| Grup 2b | 66 ± 37 | 50 ± 35* | 30 ± 26† | 20 ± 22† | 45 ± 28 | <0.001* |
| Grup 2c | 58 ± 42 | 43 ± 27* | 34 ± 30† | 24 ± 20† | 34 ± 27 | <0.001* |
| Grup 3a | 48 ± 35 | 14 ± 25* | 4 ± 12† | 1 ± 4† | 46±23 | <0.001* |
| Grup 3b | 62 ± 35 | 41 ± 49* | 17 ± 31† | 0 ± 0† | 62±35 | <0.001* |
| Grup 3c | 51 ± 37 | 22 ± 22* | 7 ± 16† | 2 ± 6† | 48±26 | <0.001* |

LCD: Kornea subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğu

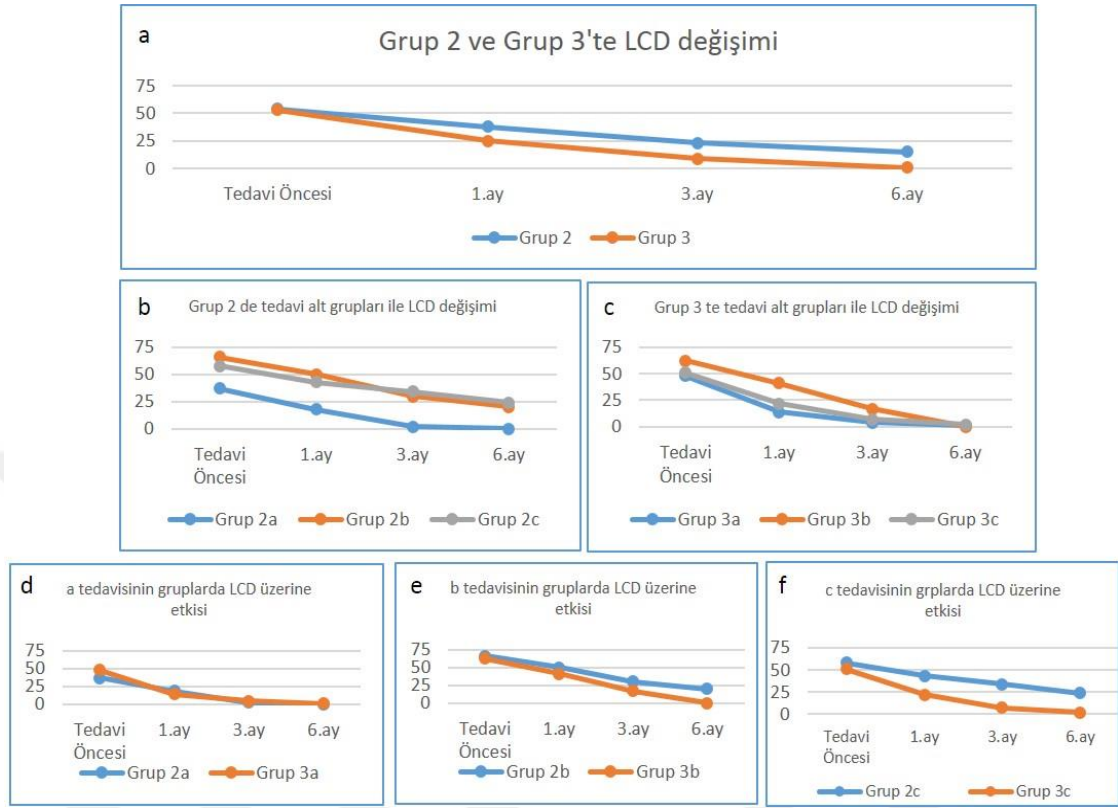
*Tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı farklılık

†Bir önceki visite göre istatistiksel anlamlı farklılık



Resim 4. 5. Grup 3a'daki bir olguda in vivo konfokal mikroskopi ile saptanan Langerhans hücrelerinin tedavi başında (a), tedavinin 1. (b), 3. (c) ve 6. (d) ayındaki görüntüleri

Grafik 4. 2. Kornea subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğunun tedavi ile zamanla değişimi



4.5.3. Kornea Ön Stromal Hiperreflektif Keratosit Hücre Yoğunluğu (ASHKD)

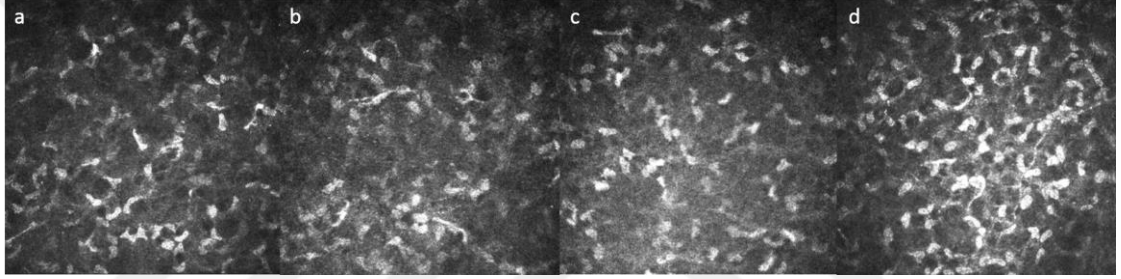
Tüm gruplarda ASHKD tedavi sonrası 1. ayda tedavi öncesi değerlere göre azalma gösterdi ve bu azalma takiplerde korundu (Resim 4.6) (Tablo 4.14) Bazal değerlere göre 6. ayda elde edilen ASHKD düşüşü Grup 3'te Grup 2'den daha fazla idi ($p=0.02$) (Grafik 4.3 a). Grup 2 ve Grup 3'te farklı tedavi alt grupları ile elde edilen ASHKD değişimi açısından hiçbir takipte fark bulunmadı ($p>0.05$). a, b tedavilerinin Grup 2 ve Grup 3'teki etkileri açısından fark saptanmazken c tedavisi Grup 3'te Grup 2'den daha fazla düşüş sağladı ($p=0.002$) (Grafik 4.3 f).

Tablo 4. 14. Ön stromal hiperreflektif keratosit yoğunluğunun tedavi gruplarında zamanla değişimi

| ASHKD (hücre/mm ²) | Tedavi Öncesi | Tedavinin 1.ayı | Tedavinin 3.ayı | Tedavinin 6.ayı | Δ (bazal-6.ay) | p değeri |
|--------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------|
| Grup 2a | 67 ± 18 | 59 ± 14* | 56 ± 20 | 56 ± 18 | 12 ± 22 | 0.04* |
| Grup 2b | 86 ± 18 | 65 ± 21* | 62 ± 19 | 63 ± 18 | 23 ± 24 | 0.01* |
| Grup 2c | 72 ± 22 | 65 ± 25* | 66 ± 25 | 61 ± 27 | 10 ± 21 | 0.03* |
| Grup 3a | 80 ± 37 | 57 ± 10* | 55 ± 8 | 58 ± 25 | 22 ± 34 | 0.04* |
| Grup 3b | 68 ± 18 | 56 ± 23* | 59 ± 19 | 59 ± 22 | 9 ± 14 | 0.04* |
| Grup 3c | 103 ± 34 | 58 ± 27* | 59 ± 20 | 51 ± 19 | 52 ± 36 | 0.009* |

ASKHD: Ön stromal hiperreflektif keratosit yoğunluğu

*Tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı farklılık



Resim 4. 6. Grup 3c'deki bir olguda in vivo konfokal mikroskopisi ile saptanan ön stromal hiperreflektif keratositlerin tedavi başında (a), tedavinin 1. (b), 3. (c) ve 6. (d) ayındaki görüntüleri

Grafik 4. 3. Ön stromal hiperreflektif keratosit yoğunluğunun tedavi ile zamanla değişimi



4.5.4. Tarsal Yüzeysel Epitel Hücre Yoğunluğu (TECD)

Grup 2'de TECD tüm tedavi alt grupları ile tedavinin 1.ayında bazal değerlere göre anlamlı artış gösterdi ($p < 0.05$) ve takip eden kontrollerde bu artış korundu; Grup 3'te ise hiçbir tedavi grubunda TECD değişimi saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.15) (Grafik 4.4 a). Grup 2'de elde edilen artış farklı tedavi alt gruplarında farklılık göstermedi ($p > 0.05$) (Grafik 4.4 b).

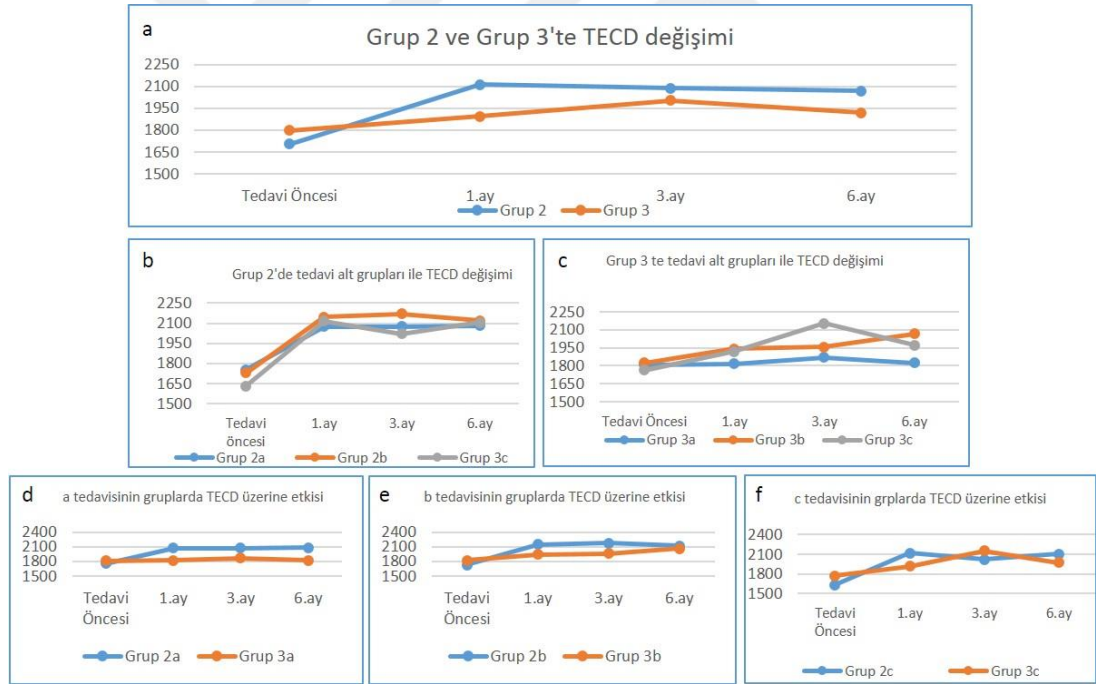
Tablo 4. 15. Tarsal yüzeyel epitel hücre yoğunluğunun farklı tedavi gruplarında zamanla değişimi

| TECD (hücre/mm ²) | Tedavi Öncesi | Tedavinin 1.ay | Tedavinin 3.ay | Tedavinin 6.ay | Δ (bazal-6.ay) | p değeri |
|-------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|----------|
| Grup 2a | 1755 ± 294 | 2076 ± 333* | 2074 ± 295 | 2081 ± 183 | 326 ± 275 | 0.01* |
| Grup 2b | 1731 ± 441 | 2147 ± 406* | 2171 ± 330 | 2118 ± 281 | 286 ± 198 | 0.04* |
| Grup 2c | 1633 ± 462 | 2116 ± 294* | 2021 ± 299 | 2107 ± 169 | 473 ± 250 | 0.002* |
| Grup 3a | 1808 ± 372 | 1817 ± 257 | 1869 ± 320 | 1824 ± 293 | 15 ± 353 | 0.61 |
| Grup 3b | 1824 ± 151 | 1941 ± 228 | 1956 ± 260 | 2066 ± 249 | 241 ± 157 | 0.41 |
| Grup 3c | 1768 ± 252 | 1920 ± 275 | 2154 ± 297 | 1974 ± 268 | 106 ± 344 | 0.38 |

TECD: Tarsal yüzeyel epitel hücre yoğunluğu

*Tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı farklılık

Grafik 4. 4. Tarsal yüzeyel epitel hücre yoğunluğunun tedavi ile zamanla değişimi



4.5.5. Asiner Ünite Yoğunluğu (AUD)

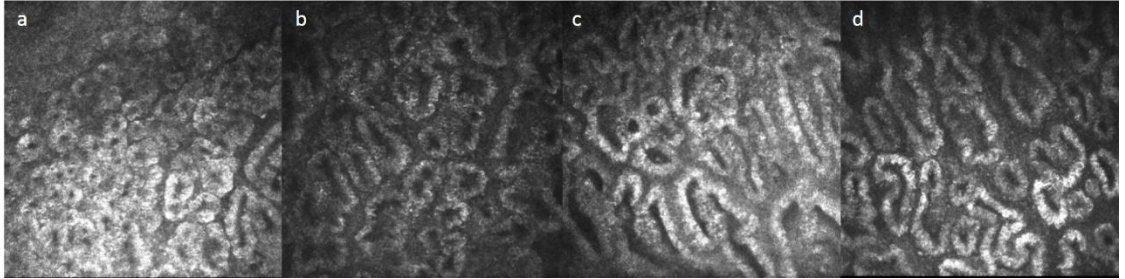
Asiner ünite yoğunluğu Grup 2'de tedavi ile hiçbir takipte farklılık göstermezken, Grup 3'te tedavinin 1. ayında azalmakta ve takip eden kontrollerde bu azalma korunmakta idi ($p < 0.001$) (Tablo 4.16). Grup 3'te a tedavisi ile 1. ayda anlamlı azalma elde edilirken ($p = 0.04$) (Resim 4.7), b ($p = 0.009$) ve c ($p = 0.03$) tedavileri ile 3. ayda anlamlı azalma sağlandı (Grafik 4.5 c).

Tablo 4. 16. Asiner ünite yoğunluğunun farklı tedavi gruplarında zamanla değişimi

| AUD (ünite/mm ²) | Tedavi Öncesi | Tedavinin 1. ayı | Tedavinin 3. ayı | Tedavinin 6. ayı | Δ (bazal-6. ay) | p değeri |
|------------------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------------|----------|
| Grup 2a | 91 \pm 22 | 83 \pm 28 | 85 \pm 28 | 83 \pm 20 | 7 \pm 21 | 0.13 |
| Grup 2b | 81 \pm 20 | 88 \pm 20 | 84 \pm 10 | 85 \pm 12 | 13 \pm 29 | 0.05 |
| Grup 2c | 91 \pm 30 | 92 \pm 32 | 83 \pm 20 | 85 \pm 24 | 6 \pm 21 | 0.25 |
| Grup 3a | 99 \pm 27 | 78 \pm 20* | 74 \pm 17 | 75 \pm 17 | 23 \pm 23 | 0.04* |
| Grup 3b | 120 \pm 29 | 106 \pm 23 | 94 \pm 22* | 95 \pm 16 | 15 \pm 19 | 0.009* |
| Grup 3c | 128 \pm 25 | 110 \pm 28 | 99 \pm 27* | 97 \pm 28 | 31 \pm 27 | 0.03* |

AUD: Asiner ünite yoğunluğu

*Tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı farklılık



Resim 4. 7. Grup 3a'daki bir olguda in vivo konfokal mikroskopi ile saptanan asiner ünite yoğunluğunun tedavi başında (a), tedavinin 1. (b), 3. (c) ve 6. (d) ayındaki görüntüleri

Grafik 4. 5. Asiner ünite yoğunluğunun tedavi ile zamanla değişimi



4.5.6. Asiner Ünite En Uzun Çapı (AULD)

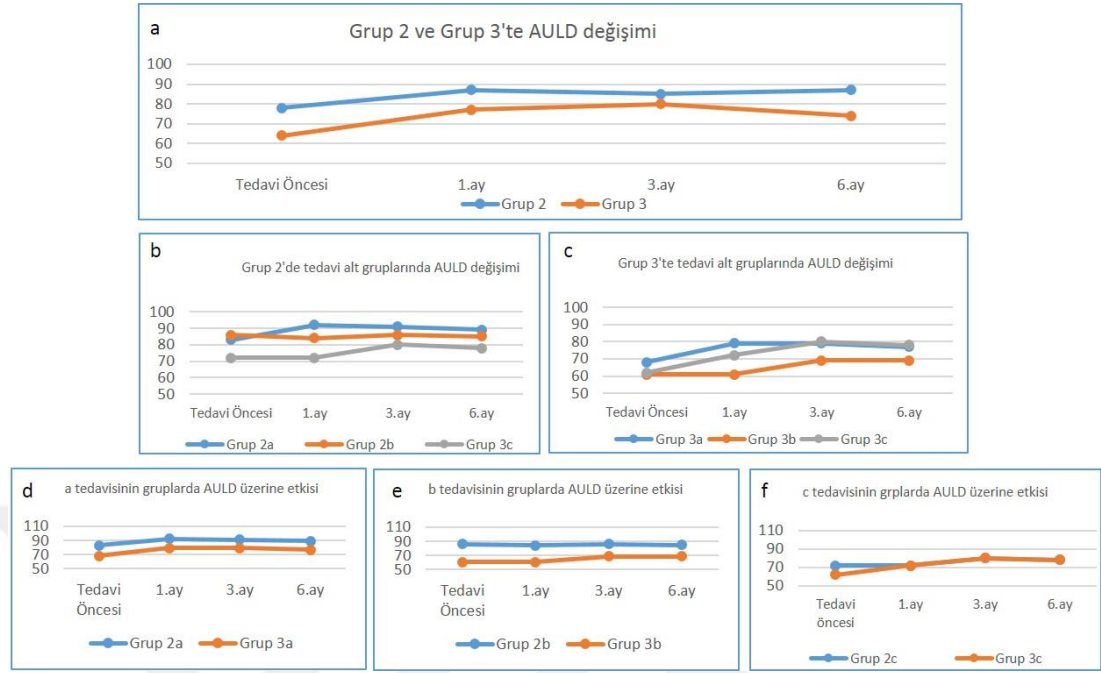
Tedavi gruplarının hiçbirinde 6 aylık takipte AULD'de değişim saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.17, Grafik 4.6).

Tablo 4. 17. Asiner ünite en uzun çapının tedavi gruplarında zamanla değişimi

| AULD (μm) | Tedavi Öncesi | Tedavinin 1.ay | Tedavinin 3.ay | Tedavinin 6.ay | Δ (bazal-6.ay) | p değeri |
|------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|----------|
| Grup 2a | 83 ± 15 | 92 ± 14 | 91 ± 20 | 89 ± 14 | 8 ± 20 | 0.05 |
| Grup 2b | 86 ± 15 | 84 ± 10 | 86 ± 14 | 85 ± 15 | 8 ± 23 | 0.57 |
| Grup 2c | 72 ± 15 | 72 ± 13 | 80 ± 15 | 78 ± 15 | 3 ± 19 | 0.40 |
| Grup 3a | 68 ± 13 | 79 ± 18 | 79 ± 20 | 77 ± 16 | 8 ± 22 | 0.06 |
| Grup 3b | 61 ± 13 | 61 ± 15 | 69 ± 11 | 69 ± 12 | 7 ± 15 | 0.53 |
| Grup 3c | 62 ± 15 | 72 ± 13 | 80 ± 15 | 78 ± 15 | 11 ± 25 | 0.22 |

AULD: Asiner ünite en uzun çapı

Grafik 4. 6. Asiner ünite en uzun çapının tedavi ile zamanla değişimi



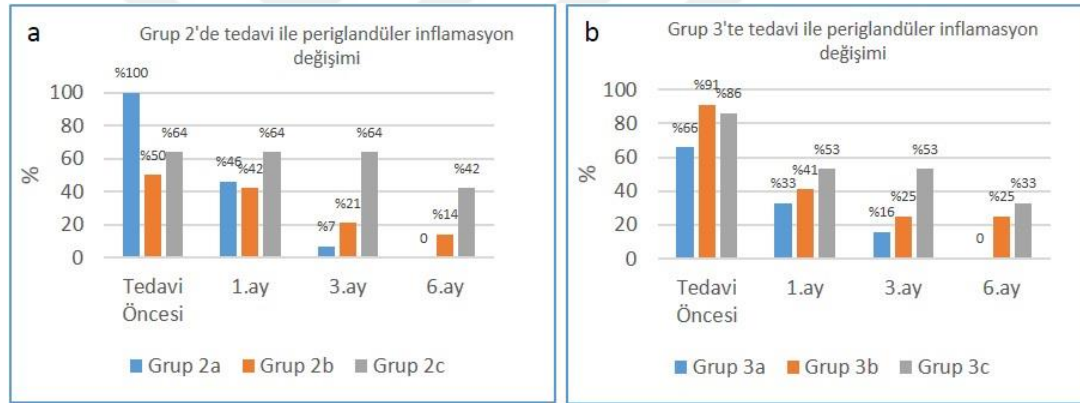
4.5.7. Periglandüler İnflamasyon

Grup 2'de a tedavisi ile 1. ayda periglandüler inflamasyon saptanan olgu sayısında belirgin azalma izlendi ve takiplerde bu azalma devam etti, son kontrolde hiçbir olguda periglandüler inflamasyon görülmedi. Grup 2b'de 3. ayda belirgin azalma görülürken; 2c'de 6. ayda bu azalma saptandı (Tablo 4.18) (Grafik 4.7 a). Grup 3'te ise tüm tedaviler ile periglandüler inflamasyonda saptanan olgu sayısı 1. ayda anlamlı şekilde azaldı, a ve b tedavileri ile 3. ayda ve 6. ayda azalma devam ederken, c tedavisi ile 6. ayda 1. aya göre azalma elde edildi (Tablo 4.18) (Grafik 4.7 b).

Tablo 4. 18. Periglandüler inflamasyon varlığının tedavi gruplarında zamanla değişimi

| | Tedavi Öncesi | 1.ay | 3.ay | 6.ay |
|----------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| Grup 2a | 13 (% 100) | 6 (% 46) | 1 (% 7) | 0 (% 0) |
| Grup 2b | 7 (% 50) | 6 (% 42) | 3 (% 21) | 2 (% 14) |
| Grup 2c | 9 (% 64) | 9 (% 64) | 9 (% 64) | 6 (% 42) |
| Grup 3a | 8 (% 66) | 4 (% 33) | 2 (% 16) | 0 (% 0) |
| Grup 3b | 11 (% 91) | 5 (% 41) | 3 (% 25) | 3 (% 25) |
| Grup 3c | 13 (% 86) | 8 (% 53) | 8 (% 53) | 5 (% 33) |

Grafik 4. 7. Periglandüler inflamasyon varlığının tedavi ile zamanla değişimi



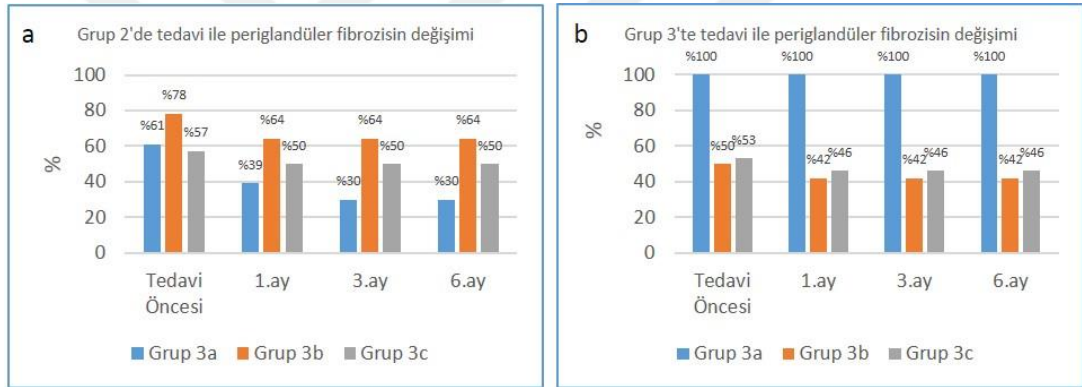
4.5.8. Periglandüler fibrozis

Grup 2a'da tedavi öncesi olguların % 61'inde periglandüler fibrozis saptanırken tedavinin 1. ayında % 39'unda saptandı, 3. ve 6. ay takiplerinde ise olguların % 30'unda periglandüler inflamasyon mevcuttu (Grafik 4.8 a). Diğer tedavi gruplarında ise periglandüler fibrozis bulunan olgu sayısında takiplerde belirgin değişiklik izlenmedi (Tablo 4.19).

Tablo 4. 19. Periglandüler fibrozis varlığının tedavi gruplarında zamanla değişimi

| | Tedavi Öncesi | 1.ay | 3.ay | 6.ay |
|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Grup 2a | 8 (% 61) | 5 (% 39) | 4 (% 30) | 4 (% 30) |
| Grup 2b | 11 (% 78) | 9 (% 64) | 9 (% 64) | 9 (% 64) |
| Grup 2c | 8 (% 57) | 7 (% 50) | 7 (% 50) | 7 (% 50) |
| Grup 3a | 12 (% 100) | 12 (% 100) | 12 (% 100) | 12 (% 100) |
| Grup 3b | 6 (% 50) | 5 (% 42) | 5 (% 42) | 5 (% 42) |
| Grup 3c | 8 (% 53) | 7 (% 46) | 7 (% 46) | 7 (% 46) |

Grafik 4. 8. Periglandüler fibrozis varlığının tedavi ile zamanla değişimi



5.TARTIŞMA

Meibom bez disfonksiyonu oftalmoloji pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıklardan biridir. Hastalığa yönelik epidemiyolojik bilgiler; hastalığın net tanımı ve standart klinik değerlendirme yöntemleri olmaması nedeniyle sınırlı niteliktedir.

Meibom bez disfonksiyonu prevalansı bildiren çalışmalarda tanı, kuru göz çalışma grubu tarafından geliştirilen; ancak MGD için spesifik olmayan semptomların sorgulanması ve kapak kenarında telenjiektaziler, meibom bez orifislerinde tıkanıklık, meibom bez drop out'u, expressibilitesi ve gözyaşı kırılma zamanına göre konulmuştur. Bu çalışmalarda prevalans çok geniş bir aralıkta bildirilmektedir ve Asya'dan yapılan çalışmalarda bildirilen oranlar daha yüksektir. Meibom bez disfonksiyonu klinik bulgularını değerlendirerek Bangkok, Japonya ve Shihpai'de yapılan çalışmalarda prevalans sırası ile % 46.2 (30), % 61.9 (31) ve % 60.8 (32) olarak bildirilmiştir. Beijing çalışmasında ise asemptomatik olup kapak kenarında telenjiektazisi olanlarda prevalans % 68.0, telenjiektazi ile birlikte kuru göz semptomları olanlarda % 69.3 bulunmuştur (71).

Daha küçük örneklem büyüklüğüne sahip klinik çalışmalarda ise MGD tanısı daha standart semptomatoloji ve klinik bulgular ile konulmaktadır; ancak bu nitelikteki çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Diğer taraftan bu çalışmalar arasında bir karşılaştırma yapıp ortak bir prevalans oluşturmak, sınırlı hasta sayısı, seçilen hastaların spesifik olması, farklı risk faktörlerinin devreye girmesi nedeniyle mümkün olmamaktadır.

Meibom bez disfonksiyonu gelişiminde rol oynayan ya da MGD ile sık birliktelik gösteren pek çok oküler, sistemik ve terapötik risk faktörü tanımlanmıştır. Kontakt lens kullanımı en çok üzerinde durulan oküler risk faktörü iken, yaş, sistemik Sjögren Sendromu, Rosacea, diabetes mellitus en çok üzerinde durulan sistemik faktörleridir.

Oküler risk faktörü olarak kontakt lens kullanımı irdelendiğinde Ong ve Larke'in kontakt lens kullanımı ile MGD ilişkisini inceleyen çalışmasında kontakt lens kullanımına başlandıktan 6 ay sonra kullanıcıların % 30'unda, kontakt lens kullanmayanların %20'sinde MGD saptanmıştır (33). Machalinska ve ark.'nın 41 düzenli yumuşak kontakt lens kullanıcısının 82 gözünü ve yaş uyumlu hiç kontakt lens kullanmamış 31 olgunun 62 gözünü değerlendirdikleri çalışmada kapak kenarı telenjektazisinin, kapak hiperemisinin, orifis tikanıklığının ve oriifislerde arkaya yer değiştirmenin yaş ve cinsiyetten bağımsız şekilde kontakt lens kullanıcılarında daha sık görüldüğü gösterilmiştir, bu sonuçlar ile kapak kenarı değişiklikleri için kontakt lens kullanımının bağımsız risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (72).

Yaş ve sistemik faktörlerin MGD üzerine etkisi de ilgi çeken konulardan birini oluşturmaktadır. Hom ve ark.'nın 398 hasta üzerinde yaptığı çalışmada meibom expressyonu ile bulanık sekresyon ya da sekresyon olmaması MGD tanı kriteri olarak kabul edilmiştir ve bu çalışmada MGD prevalansı % 38.9 olarak bulunmuştur, aynı çalışmada yaş, cinsiyet, oküler allerji varlığı ve kontakt lens kullanımı ile MGD ilişkisi değerlendirilmiş ve yalnızca yaş ile pozitif korelasyon saptanmıştır (73). Yüzonyedi asemptomatik olgunun 354 gözünde gerçekleştirdiği çalışmada kapak kenarındaki anatomik değişikliklerin, meibum hiposekresyonunun ve meibun drop out'unun yaşla beraber artış gösterdiği gözlenmiştir, aynı çalışmada kapak kenarı değişiklik skoru 3 ve üzerinde olan olguların tümünün 65 yaş ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (34). Hykin ve Bron'un 5-87 yaş arasındaki 80 olgu üzerinde yaptığı çalışmada ise kapak kenarı vaskülarizasyonunun, keratinizasyonunun, telenjektazisinin ve meibum opasifikasyonunun yaşla beraber arttığı ve squamöz blefarit ve arka kapak kenarında yuvarlaklaşmanın 50 yaştan sonra daha sık olduğu gösterilmiştir (74) .

İspanya'da 619 olgu üzerinde gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmada asemptomatik MGD prevalansı % 69.5, semptomatik MGD prevalansı ise % 30.5 bulunmuştur, ağırlıklandırılmış prevalans hesabı ile bu oranlar sırası ile % 21.9 ve % 8.6 olarak bildirilmiştir. Prevalansın 40 yaş üzerinde arttığı ve

yaştan bağımsız olarak erkeklerde daha sık MGD saptandığı bulunmuştur. Sistemik risk faktörler ile ilişkiye bakıldığında, alkol tüketimi ile negatif, sigara kullanımı ile pozitif ilişki saptanmıştır. Asemptomatik MGD ile diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar ilişkili bulunurken, semptomatik MGD ile Rosacea ve romatoid artrit ilişkili bulunmuştur (75).

Rosacea; MGD ile birlikteliği üzerinde en sık durulan hastalıklardandır. Göz tutulumu çeşitli araştırmalarda % 8-50 arasında geniş bir aralıkta verilmektedir (76) ve bu olgularda MGD dahil olmak üzere kapak kenarı tutulumu % 90'a varan oranlarda bildirilmektedir (77, 78). Rosacea'lı olgular ile sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı çalışmada kapak kenarı değişiklik skorunun değerlendirildiği Rosacea'lı olgularda sağlıklılara göre 1.3 kat yüksek olduğu gösterilmiştir, bu çalışmada Rosacea'nın daha agresif türleri olan papülloüstüler ve hipertrofik tipte kapak değişikliklerine daha sık rastlandığı da gösterilmiştir. Ayrıca meibografi ile değerlendirilen meibom bez kaybı ve düşük meibom bez yoğunluğu Rosacea ile ilişkili bulunmuştur (79).

Meibom bez disfonksiyonu ile ilişkisi öne çıkan diğer sistemik faktör diabetes mellitustur. Kuru göz semptomları ile başvuran 100 diyabetik olgunun 200 gözünün ve 100 nondiyabetik olgunun 200 gözünün dahil edildiği çalışmada meibom expressibilitesine göre grade 2-4 MGD'si olan göz sayısı diyabetik grupta 30, nondiyabetik grupta 14 olarak bildirilmiştir ve aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur (80).

Görüldüğü üzere MGD; prevalansı, coğrafik ve demografik dağılımı, risk faktörleri, göz sağlığı ve hayat kalitesi üzerine etkisi hakkında araştırmaların yoğun şekilde devam ettiği bir hastalıktır. Benzer şekilde hastalığın gelişme süresi, seyri, semptomlara neden olma zamanı hakkında da oldukça kısıtlı bilgi söz konusudur.

Güncel bilgilerden faydalanılarak MGD'nin yaygın bir sağlık problemi olduğu ve günlük iyilik halini bozduğu net bir şekilde söylenebilmektedir. Meibom bez disfonksiyonu ile ilgili diğer nokta ise ciddi seviyelere ulaştığında

en sık ikinci kuru göz sebebi olan evaporatif kuru göze yol açmasıdır ve aköz yetmezlik ile evaporatif kuru gözü birbirinden ayırt etmenin her zaman mümkün olmamasıdır. Meibom bez disfonksiyonu etiyojisi aköz yetmezliğe bağlı kuru gözden farklı olsa da neden oldukları semptomlar, bozulmuş gözyaşı film stabilitesi ve oküler yüzey hasarı ortak noktaları oluşturmaktadır. Bu durum tanıda kafa karışıklığına yol açabilmekte, çalışmaları daha da karmaşık hale getirebilmektedir.

Dolayısıyla MGD tanısında objektif, kantitatif veri sağlayan metodların geliştirilmesi doğru tanı ve tedavi takibi açısından önemlidir; bu nedenle yeni tanı araçlarının geliştirilmesi dikkati çeken ve araştırmaların yoğunlaştığı noktalardan biridir. Meibografi ve IVCM üzerinde en çok durulan yöntemleri oluşturmaktadır.

In vivo korneal konfokal mikroskopisi yeni sayılabilecek, girişimsel olmayan, yüksek rezolüsyonlu ve hücresel düzeyde anlık bilgi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir (81). Hızla gelişen bir teknik olup klinisyenlere oküler yüzey mikroyapısı hakkında detaylı bilgi verebilme özelliği ile klinik ve laboratuvar arasında köprü görevi görmektedir. Enfeksiyöz keratitler, korneal transplantlar, refraktif cerrahi, kuru göz, korneal sinirlerin görüntülenmesi, glokomatöz hastalar ve kontakt lens kullanıcıları, oküler yüzey değişikliklerinin saptanması ve takibi için IVCM'nin oftalmoloji pratiğinde en sık kullanıldığı alanları oluşturmaktadır. In vivo konfokal mikroskopisi yalnızca hastalığa ait tanımlamalar yapmakla kalmayıp aynı zamanda altta yatan fizyopatoloji hakkında bilgi verebilmektedir.

Bu yöntem, yüzey epitelinin, inflamatuvar hücrelerin, korneal sinir liflerinin, keratositlerin ve meibom bezlerin görüntülenmesinde daha önce kullanılmıştır. In vivo konfokal mikroskopisi ile asiner ünite yoğunluğu/çapının, orifis çapının ve periglandüler inflamatuvar hücre yoğunluğunun hesaplanabileceği, dolayısıyla MGD'de kantitatif veri elde edilebileceği gösterilmiştir (82).

Kobayashi ve ark 2005 yılında 4 olguda sağlıklı konjonktiva ve meibom bez yapılarını IVCM'de tanımlamaya çalışmışlardır. Bulbar konjonktivada parlak nükleuslu yüzeysel epitel hücreleri, karakteristik dendritik görüntüleri ile Langerhans hücreleri, daha derin yerleşimli olarak goblet hücrelerini düşündüren görüntüler elde edilmiştir. Palpebral konjonktiva epiteli, bulbar konjonktivaya benzer yapıda; ancak daha küçük boyutlarda görüntülenebilmiş, ağ benzeri görüntülerin meibom bezlere ait olduğu düşünülmüştür (83).

Efron ve ark. 11 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı çalışmada IVCM ile hem palpebral konjonktiva hem de tarsal plağa ait yapıları tanımlamayı hedeflemiştir. Bu çalışmada çok az sayıda hastada palpebral epitel ve stroma görüntülenebilmiştir ve daha belirgin olarak görüntülenmenin tarsal plakta mümkün olduğu, burada en belirgin yapının asiner ünite olduğu ve asiner ünitenin tüm olgularda görüntülenebildiği bildirilmiştir (84).

Villani ve ark. asemptomatik 100 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı çalışmada yaşın tarsal plak üzerine etkisi değerlendirmiştir. Elli yaş üzerinde asiner ünite yoğunluğunun ve çapının azaldığını, asiner duvar inhomojenite skorunun ve asiner sekresyon reflektivitesinin yaşla beraber arttığı gösterilmiştir (85). Yaşın tarsal plak üzerine etkisinin değerlendirildiği aynı grubun farklı bir çalışmasında farklı yaş gruplarında ve sistemik Sjögren Sendromu'nda ileri yaş grubunda (67-74 yaş) tarsal epitel hücre yoğunluğunun genç gruba göre (21-30 yaş) daha düşük olduğu, goblet hücre yoğunluğunun ise ileri yaş grubunda daha yüksek olduğu ve inflamatuvar hücre yoğunluğunun iki grup arasında fark göstermediği bildirilmiştir. Sistemik Sjögren Sendromu ile karşılaştırıldığında ise üç hücre tipinin de bu grupta genç yaş ve ileri yaşa göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (86).

Tarsal plağa ait yapılar tanımlandıktan sonra IVCM'nin MGD tanısında kullanımı gündeme gelmiş ve IVCM bulgularının klinik bulgularla korelasyonunu araştıran çalışmalar hızla artmıştır.

Matsumoto ve ark. 2008 yılında 20 MGD'li olgunun 40 gözü ve 15 sağlıklı olgunun 30 gözünde yaptıkları çalışmada meibom bezlerde ortaya çıkan morfolojik değişiklikleri IVCM ile saptayıp, bu değişikliklerin klinik bulgularla korelasyonunu incelemeyi hedeflemiştir. Bu çalışmada asiner ünite yoğunluğunun MGD'li olgularda ortalama 47.7 ± 26.6 ünite/mm² olup kontrol grubuna (101.3 ± 33.8 ünite/mm²) göre daha düşük olduğu, ortalama asiner ünite çapının ise 98.2 ± 53.3 µm olup kontrol grubuna (41.6 ± 11.9 µm) göre yüksek seyrettiği ve bu bulguların meibom bez drop out derecesi ve meibom bez expressibilitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca periglandüler fibrozis ile seyreden meibom bez atrofisi de konfokal mikroskopi ile saptanabilmiştir (49).

Aynı grup farklı bir çalışmada IVCM ile AULD, AUSD, periglandüler inflamatuvar hücre yoğunluğu ve AUD ölçerek gözyaşı fonksiyonları, vital boyanma skoru, meibom drop out'u, meibom expressibilitesi ve gözyaşı buharlaşma oranı ile korelasyonunu değerlendirmiştir. Bu çalışmada, daha önceki çalışma ile uyumlu sonuçlar elde edilmiş, MGD'de AUD'nin azaldığı, periglandüler inflamatuvar hücre yoğunluğunun arttığı, AULD ve AUSD'nin kontrol grubuna göre artış gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca; periglandüler inflamatuvar hücre yoğunluğunun, AULD ve AUSD'nin vital boyanma skoru, meibom bez expressibilitesi, meibom drop out'u ve buharlaşma oranı ile pozitif korelasyonu, BUT ile negatif korelasyonu tanımlanmıştır. Meibom bez AUD'nin ise ters yönde ilişkisi bulunmuştur. Yine bu çalışmada AULD ve AUD'nin BUT ve vital boyanma skoru ile birlikte değerlendirilmesinin MGD tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu öne sürülmüştür (50).

In vivo konfokal mikroskopi ile santral ve periferik korneada Langerhans hücre ve lökosit yoğunluğunun MGD'li olgularda değişimini inceleyen bir çalışmada önceki çalışmalarda benzer sonuçlar verilmiş ve periferik korneada da inflamatuvar hücre yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir, bu çalışmada inflamatuvar hücre yoğunluğunun BUT ve Schirmer I testi ile negatif korelasyonu, korneal flöresein boyanma ile pozitif korelasyonu tanımlanmıştır (87).

Tarsal plağa ait yapıların tanımlanması ve parametrelerin oluşmaya başlaması ile IVCM'nin aköz yetmezlik, MGD, Sjögren Sendromu ayırıcı tanısında faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Villani ve ark. 2011 yılında 20 primer sistemik Sjögren sendromu, 25 sekonder sistemik Sjögren sendromu, 20 MGD'si olan olguda ve 25 sağlıklı gönüllüde alt göz kapağına ait IVCM bulguları üzerine çalışmıştır. Gruplar arasında kapak kenarı yüzeysel epitel hücre yoğunluğu açısından fark saptanmazken, bazal epitel hücre yoğunluğu kontrol grubunda diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Asiner ünite yoğunluğunun MGD'li olgularda düştüğü, asiner ünite çapının ise arttığı, Sjögren'li olgularda ise meibom bez orifis çapının azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca asiner ünite çap ve yoğunluğunun BUT ile korelasyonu tanımlanmıştır. Aynı çalışmada periglandüler alan ve asiner ünite duvar inhomojenitesinin Sjögren sendromu ve MGD'de kontrol grubundan farklılık gösterdiği ve bunun da korneal boyanma skoru ile korele olduğu gösterilmiştir (88).

Onbeş primer Sjögren Sendromlu, 15 non-Sjögren kuru göz sendromlu, 15 MGD'li olgu ve 15 sağlıklı gönüllü değerlendirildiği çalışmada IVCM ile, kornea, bulbar konjonktiva, tarsal konjonktiva ve kapak kenarı görüntülenmiştir. Tarsal yüzeysel ve bazal epitel hücre yoğunluğu, kornea yüzeysel epitel hücre yoğunluğu ve bulbar konjonktival bazal epitel hücre yoğunluğu tüm gruplarda kontrol grubundan düşük saptanmıştır. Kornea bazal epitel hücre yoğunluğu Sistemik Sjögren'li grupta diğer gruplardan yüksek bulunmuştur. İnflamatuar gösterge olarak kabul edilen korneal dendritik hücre yoğunluğu, konjonktival polimorfonükleer hücre yoğunluğu, meibom bez duvar inhomojenite skoru ve aktif keratosit yoğunluğu tüm gruplarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Meibom bez asiner ünite yoğunluğu MGD'li grupta diğer gruplara göre düşük bulunurken, asiner ünite çapı, orifis çapı ve sekresyon reflektivitesi diğer gruplardan yüksek bildirilmiştir (89). Primer Sjögren Sendromu, sekonder Sjögren Sendromu ve kontrol grubunu karşılaştırıldığı çalışmada da yüzeysel ve bazal epitel hücrelerinde daha önce tanımlan sonuçlar ile benzer sonuçlar elde edilmiş, primer ile sekonder Sjögren

Sendromu arasında fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada Sjögren Sendromu'nda tek bir alanda görüntülenebilen subbazal sinir lifi sayısında azalma ve sinir lifi tortiositesinde artış bildirilmiştir (90).

Benzer nitelikteki başka bir çalışmada kornea ve konjonktivada polimorfonükleer lökosit ve dendritik hücre yoğunluğunun sistemik Sjögren'de, non-Sjögren kuru göz ve kontrol grubuna göre yüksek, üç farklı derinlikte ölçülen konjonktival epitel hücre yoğunluğunun ise Sistemik Sjögren'de kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur (91).

Konfokal mikroskopi MGD ve kuru gözde kornea, konjonktiva ve kapak kenarında ortaya çıkan morfolojik değişikliklerin tanımlanması yanısıra tedavi takibinde de kullanılabilir. Tedavi etkinliğinin belirlenmesinde konfokal mikroskopinin kullanıldığı çalışma sayısı oldukça azdır.

Bu çalışmalardan birinde hafif-orta dereceli hiposekretuar MGD'si olan olgularda üç hafta boyunca günde iki kez 10 dakika uygulanan ılık kompres tedavisine yanıt alınamayan 18 olguda ılık nemli ortam sağlayan gözlük (Belphasteam,Thea, Fransa) tedavisinin asiner ünite çap ve alanında anlamlı değişiklik sağlayabildiği gösterilmiştir (92).

Obstrüktif MGD'si olan olgularda topikal levofloksasin, topikal florometolon ve sistemik minosiklin ile birlikte prezervansız suni gözyaşı ve hyalüranat damla tedavisinin yalnızca prezervansız sunigözyaşı ve hyalüranat damla tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmada 12 hafta sonunda ilk tedavi grubunda konfokal mikroskopi ile saptanan periglandüler inflamatuvar hücre yoğunluğunda azalma elde edilebilmiştir (17).

Bir diğer çalışmada ise tedavi ile klinik bulgularında düzelme olmasına rağmen, MGD ilişkili semptomları devam eden olguların konfokal mikroskopik incelemesi yapıp; sonuçlar, semptomatik olup tedavi edilmemiş, tedavi edilip semptomlarında iyileşme olan MGD'li olgular ve sağlıklı asemptomatik gönüllüler ile karşılaştırılmıştır. Tedaviye dirençli grubun konjonktival epitel

inflamatuvar hücre yoğunluğunun sağlıklı kontrol grubuna göre 5 kat, konjonktival stromal inflamatuvar hücre yoğunluğunun ise 3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tedaviye dirençli grupla tedavi edilmemiş grubun epitel inflamatuvar hücre yoğunluğu benzer şekilde bulunurken tedaviye yanıt veren grupta daha düşük bulunmuştur, buna ek olarak tedaviye yanıt vermeyen grubun stromal inflamatuvar hücre yoğunluğu diğer grupların hepsinden yüksek bulunmuştur (93).

Kortikosteroidlerin orta-ciddi kuru gözdeki etkinliğini araştıran 50 olgu üzerinde gerçekleştirilen çalışmada ise loteprednol damla günde 4 kez 4 hafta süre ile uygulanıp olguların klinik ve konfokal mikroskopik sonuçları karşılaştırılmıştır. OSDI skorunun, flöresein, lissamin yeşili boyanma skorunun, korneal dendritik hücre ve hiperreflektif keratosit yoğunluğunun tedavi sonrası anlamlı şekilde azaldığı, epitel hücre yoğunluğunda ve subbazal sinir uzunluğunda ve tortiositesinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Tedavi öncesi dendritik hücre yoğunluğunun steroid tedavisi sonrası OSDI skorunda ve dendritik hücre yoğunluğunda ortaya çıkan değişiklikler ile negatif korelasyonu tanımlanmıştır (94).

Bizim çalışmamızda farklı evrelerde MGD'si olan ve Sjögren sendromu ile birlikte MGD'si olan olgulara hem korneaya hem de tarsal plağa konfokal mikroskopi uygulanmıştır. Literatür ile benzer şekilde LCD, ASHKD'nin ileri evre MGD'si olan ve Sjögren sendromu ile birliktelik gösteren olgularda diğer olgulara göre yüksek olduğu bulunmuştur. Tarsal plakta ileri evre MGD'si olan olgularda asiner ünite en uzun çapında artış ve asiner ünite yoğunluğunda azalma izlenirken, Sjögren Sendrom'lu olgularda asiner ünite çapında azalma ve asiner ünite yoğunluğunda artış saptanmıştır.

Diğer çalışmalarla benzer şekilde bizim Grup 2 ve Grup 3 olgularımızda BECD'de artış gözlenmiştir. Farklı çalışmalarda BECD'de artış oküler yüzey hasarını kompanze etmek için artan bazal epitel hücre turn over'ı ile ilişkilendirilmiştir. Grup 2 ve Grup 3'te yer alan olgular hastalık ciddiyetinin ileri

evre olgular olduğu göz önüne alındığında bu mekanizmanın bizim olgularımızda da geçerli olabileceği düşünülebilir.

Klinik bulgular ile konfokal mikroskopi bulgularının ilişkisi incelendiğinde BECD, LCD ve ASHKD'nin OSDI skoru, oküler yüzey boyanma skoru, BUT ve Schirmer I testi ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. İnflamasyon belirteci olarak kabul edilen LCD ve ASKHD'nin klinik bulgular ile ilişkisi daha önce yapılan çalışmaları destekler niteliktedir. İnflamatuvar belirteçler dışında AUD'nun oküler yüzey boyanma indeksi ve Schirmer I testi ile korelasyonu saptanmıştır, AULD ise yalnızca oküler yüzey boyanma indeksi ile korele bulunmuştur.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak, farklı tedavi rejimleri ile elde edilen tedavi yanıtı hem klinik bulgularla hem de konfokal mikroskopik bulgularla değerlendirilmiştir. Klinik bulgularda tüm tedavi alt gruplarında 3-6 ay arasında iyileşme görölürken, konfokal mikroskopi bulgularında iyileşme ilk aydan itibaren ortaya çıkmaya başlamıştır.

İnflamatuvar belirteç olarak tanımlana LCD, ASKHD ve periglandüler inflamasyon tüm tedavi gruplarında birinci ayda anlamlı şekilde azalmıştır. Dolayısıyla MGD tedavisinde topikal azitromisin, kortikosteroid ve Cs A tedavisinin etkin olduğu görülmüştür. Ancak asiner ünite yoğunluğuunda değerişim yalnızca Sjögren sendromu'nun eşlik ettiği olgularda elde edilebilmiştir ve loteprednol etobonat %0.5 ile tedaviye başlanan grupta bu değerişim birinci ayda başlarken diğer tedavi protokolleri ile 3. ayda ortaya çıkmıştır. Periglandüler fibroziste iyileşme ise yalnızca MGD'si olan olgularda sadece loteprednol etobonat %0.5 tedavisi ile başlandığında mümkün olmuştur. Bu bulgulardan yola çıkılarak Sjögren sendromu gibi eşlik eden kronik ve ciddi bir hastalık varlığuında ya da periglandüler fibrozis gibi agresif bulgular varlığuında loteprednol etobonat %0.5 tedavisi daha tercih edilebilir gibi görünmektedir.

Ayrıca bu çalışmada MGD'nin kronik bir süreç olduğu göz önüne alınarak tüm olgularda altı aylık tedavi planı yapılmıştır. Bazı klinik ve konfokal

mikroskopik bulgular takip süreci içinde iyileşmeye devam etmiştir. Bu durum tedavinin erken dönemde sonlandırılmaması; düşük yan etki profilli ajanların tedavide yer alması gerekliliğini ortaya koymaktadır.



SONUÇ

Meibom bez disfonksiyonunda kornea ve tarsal plakta ortaya çıkan değişikliklerin saptanmasında IVCM faydalı bir yöntemdir. Korneal LCD, ASKHD, AUD ve AULD, periglandüler inflamasyon öne çıkan parametreleridir.

Meibom bez disfonksiyonu olan gözlerde LCD, ASKHD ve periglandüler inflamasyon artmaktadır. Asiner ünite en uzun çapı; yalnızca MGD'li gözlerde artış gösterirken Sjögren Sendromu'nun eşlik ettiği olgularda azalmaktadır ve dolayısıyla yoğunluk ilk grupta azalırken diğer grupta artmaktadır.

Topikal kortikosteroid, azitromisin ve Cs A tedavisi ile tedaviye başlanan grupların tümünde üçüncü ay kontrolünde semptomlarda belirgin azalma elde edilmektedir. Oküler yüzey boyanma skoru ve gözyaşı kırılma zamanında iyileşme gruplar arasında tedavi protokollerine göre farklılık göstermektedir; ancak tüm olgularda iyileşme sağlanabilmektedir. Schirmer I testindeki artış ise ancak altıncı ayda ortaya çıkmaktadır.

In vivo konfokal mikroskopi bulgularından LCD, ASKHD ve periglandüler inflamasyon tüm tedavi metodları ile birinci ayda dramatik iyileşme göstermektedir. Asiner ünite yoğunluğunda değişiklik yalnızca Sjögren sendromu'nun eşlik ettiği olgularda sağlanabilmektedir ve loteprednol ile tedaviye başlandığında daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Periglandüler fibrozis yalnızca MGD varlığında ve loteprednol ile tedaviye başlandığında azalmaktadır.

Sonuç olarak, IVCM MGD'li olgularda kornea ve tarsal plakta ortaya çıkan morfolojik değişiklikleri başarılı şekilde saptayabilmektedir ve sağladığı bilgileri klinik bulgularla ilişkilendirmek, birlikte değerlendirmek mümkün olmaktadır. Ayrıca tedavi yanıtının değerlendirilmesinde oldukça faydalı bilgiler sağlamaktadır. MGD fizyopatolojisinin daha net anlaşılabilmesi, uygun tedavi protokolünün geliştirilebilmesi amacıyla uzun takipli ve daha geniş hasta

sayılarına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır ve bu bilgiler ışığında IVCM'nin MGD tanı ve tedavisindeki kritik önemi artarak devam edecek gibi görünmektedir.



ÖZET

Meibom Bez Disfonksiyonunda Konfokal Mikroskopi

Amaç

Meibom bez disfonksiyonunda (MGD) oluşan morfolojik değişikliklerin ve tedavi yanıtının in vivo konfokal mikroskopi ile değerlendirilmesi.

Gereç-Yöntem

Çalışmaya 32 grade 1-2 MGD'li (grup1), 41 grade 3-4 MGD'li (grup 2), 39 Sjögren Sendromuna eşlik eden grade 3-4 MGD'li olgu ve 24 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Grup 2 ve Grup 3 bazal değerlendirmenin ardından randomize şekilde üç farklı tedavi alt grubuna ayrıldı. Tedavi alt grupları loteprenol etobonat %0.5 damla (a), azitromisin 15 mg/g damla (b) veya siklosporin A %0.05 damla şeklinde belirlendi. Bir aylık tedaviyi takiben tüm olgulara siklosporin A %0.05 damla ile tedaviye 5 ay daha devam edildi. Tüm olgulara oküler yüzey hastalık indeksi anketi (OSDI), detaylı oftalmolojik muayene, flöresein korneal boyanma testi, gözyaşı kırılma zamanı (BUT), Schirmer I testi ve in vivo laser konfokal mikroskopi (IVCM) (HRT III-RCM) uygulandı. Tedavi gruplarında tüm testler 1.,3. ve 6.ay takibinde tekrarlandı.

Bulgular

Grupların yaş ortalaması sırası ile 49.6 ± 10.2 , 52.5 ± 7.1 , 53.2 ± 9.1 , 48.9 ± 8.1 yıl idi ($p>0.05$). Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) skoru ve oküler yüzey boyanma skoru Grup 2 ve 3'te Grup 1 ve 4'ten daha yüksekti. Gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer I testi ise Grup 3'te en düşüktü. In vivo konfokal mikroskopi ile ölçülen ortalama kornea subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğu Grup 1'de 25.1 ± 22.3 hücre/mm², Grup 2'de 54.6 ± 38.9 /mm², Grup 3'te 53.5 ± 35.8 hücre/mm², Grup 4'te 15.4 ± 22.1 hücre/mm² idi. Ortalama ön stromal hiperreflektif keratosit yoğunluğu sırasıyla $59.1 \pm$

20.7/mm², 75.5 ± 21.0 hücre/mm², 85.8 ± 34.0 hücre/mm² ve 58.5 ± 28.4 hücre/mm² idi. Meibom bez asiner ünite yoğunluğu Grup 1'de 90.6 ± 16.7 ünite/mm², Grup 2'de 84.7 ± 32.7 ünite/mm², Grup 3'te 117.2 ± 29.6 ünite/mm² ve Grup 4'te 98.5 ± 34.8 ünite/mm² olarak değerlendirildi. Meibom bez asiner ünite çapı Grup 1'de 73.1 ± 19.4 µm, Grup 2'de 78.3 ± 14.9 µm, Grup 3'te 64.0 ± 14.2 ve Grup 4'te 68.7 ± 14.7 µm idi. Grupların bazal değerleri belirlendikten sonra Grup 2 ve 3'e a, b ve c tedavileri başlandı. Tüm tedavi gruplarında Langerhans hücre yoğunluğunda ve ön stromal hiperreflektif keratosit yoğunluğunda 1. ayda anlamlı düşme elde edildi ve subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğundaki azalma tüm takiplerde devam etti. Asiner ünite yoğunluğunda Grup 2'de değişiklik izlenmezken Grup 3'te tüm tedavi alt gruplarında düşüş saptandı ve a tedavi şeması uygulanan grupta 1. ayda düşüş sağlanırken, b ve c tedavi şemaları ile 3. ayda düşüş sağlanabildi. Asiner ünite en uzun çapında ise hiçbir grupta değişiklik saptanmadı.

Tartışma-Sonuç

Meibom bez disfonksiyonu olan gözlerde in vivo konfokal mikroskopide saptanan korneal inflamasyon ve morfolojik değişiklikler hastalık ciddiyeti ile ilişkilidir. In vivo konfokal mikroskopi, MGD'li gözlerde korneada ve meibom bezlerde ortaya çıkan morfolojik değişikliklerin saptanması ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kritik öneme sahip bir yöntemdir..

Anahtar Kelimeler: Asiner ünite yoğunluğu, asiner ünite çapı, gözyaşı, in vivo konfokal mikroskopi, kuru göz, meibom bez, meibom bez disfonksiyonu, ön stromal hiperreflektif keratosit yoğunluğu, subepitelyal Langerhans hücre yoğunluğu

SUMMARY

Confocal Microscopy in Meibomian Gland Dysfunction

Aim

To evaluate the morphologic changes observed in the cornea and meibomian glands and treatment response in patients with meibomian gland dysfunction (MGD) using in vivo confocal microscopy.

Material-Method

Thirty-two patients with grade 1-2 MGD (Group 1), 41 patients with grade 3-4 MGD (Group 2), 39 patients with Sjögren Syndrome accompanying grade 3-4 MGD (Group 3) and 24 healthy individuals (Group 4) were included in this prospective study. Following baseline examination Group 2 and 3 were divided into three treatment subgroups; topical 0.5 % loteprednol etabonate (a), topical 15 mg/g azithromycin (b) and topical 0.05 % cyclosporine A. Treatment regimen continued with 0.05% cyclosporine A for 5 months in all groups after one month of treatment. Ocular surface disease index (OSDI), detailed ophthalmological examination, fluorescein corneal staining, tear film break up time (BUT), Schirmer I test and in vivo corneal confocal microscopy (IVCM) (HRT III, Rostock Cornea Module; Heidelberg, Germany) were performed on all eyes at baseline and 1st, 3rd and 6th month visits of treatment.

Results

The mean ages of patients were 49.6 ± 10.2 , 52.5 ± 7.1 , 53.2 ± 9.1 and 48.9 ± 8.9 years respectively ($p > 0.05$). The mean OSDI score and the mean fluorescein corneal staining score in Groups 2 and 3 were higher than Groups 1 and 4. The mean BUT and Schirmer I test were lowest in Group 3. The mean number of subepithelial Langerhans cells detected by confocal microscopy were 25.1 ± 22.4 , 54.6 ± 38.9 , 53.5 ± 35.8 and 15.4 ± 22.1 cells/mm²,

respectively. The mean number of anterior stromal hyperreflective keratocyte density was 59.1 ± 20.7 cells/mm², 75.5 ± 21.0 cells/mm², 85.8 ± 34.0 cells/mm² and 58.5 ± 28.4 cells/mm², respectively. The mean acinar unit density was 90.6 ± 16.7 unit/mm² in Group 1, 84.7 ± 32.7 unit/mm² in Group 2, 117.2 ± 29.6 unit/mm² in Group 3 and 98.5 ± 34.8 unit/mm² in Group 4. The mean acinar unit longest diameter was 73.1 ± 19.4 μ m in Group 1, 78.3 ± 14.9 μ m in Group 2, 64.0 ± 14.2 μ m in Group 3 and 68.7 ± 14.7 μ m in Group 4. After baseline examination, Group 2 and 3 divided into a, b and c treatment subgroups. The mean number of subepithelial Langerhans cell density and anterior stromal hyperreflective keratocyte density decreased significantly in all treatment subgroups at first month visit. The decrease of Langerhans cell density continued at all visits. The mean number of acinar unit density decreased in only Group 3. This decrease was achieved at first visit in a subgroup and at third month visit in b and c subgroups. The mean acinar unit diameter changed in none of the groups during follow-up period.

Discussion-Conclusion

In MGD, corneal inflammation and morphological changes observed in IVCM, correspond to disease severity. In vivo confocal microscopy seems to be a valuable tool in the detection and management of MGD

Key Words: Acinar unit density, acinar unit diameter, anterior stromal hyperreflective keratocyte density, subepithelial Langerhans cell density, dry eye, in vivo confocal microscopy, meibomian gland, meibomian gland dysfunction, tear film

EKLER

EK-1

| Oküler Yüzey Hastalık İndeksi Skoru (OSDI skoru) | | | | | | |
|---|-----------|----------|----------|---------|--------------|----------|
| Geçen hafta boyunca aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı? | | | | | | |
| | Her zaman | Sıklıkla | Ara sıra | Nadiren | Hiçbir zaman | |
| 1. Işık hassasiyeti | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| 2. Gözlerde batma hissi | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| 3. Gözlerde ağrı ya da yanma | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| 4. Görmede bulanıklaşma | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| 5. Görmenin azalması | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| 1-5 nolu sorular için skor toplamı (A) = | | | | | | |
| Geçen hafta boyunca gözünüzdeki problemler aşağıdaki aktivitelerinizi etkiledi mi? | | | | | | |
| | Her zaman | Sıklıkla | Ara sıra | Nadiren | Hiçbir zaman | Geçersiz |
| 1. Uzun süreli okuma | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| 2. Gece araba kullanma | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| 3. Bilgisayar kullanma | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| 4. Televizyon izleme | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| 6-9 nolu sorular için skor toplamı (B) = | | | | | | |
| Geçen hafta boyunca aşağıdaki durumlarda gözünüzde rahatsızlık hissettiniz mi ? | | | | | | |
| | Her zaman | Sıklıkla | Ara sıra | Nadiren | Hiçbir zaman | Geçersiz |
| 5. Rüzgar | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| 6. Düşük nem/Kuru ortam | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| 7. Klimalı ortam | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| 10-12 nolu sorular için skor toplamı (C) = | | | | | | |
| Total skor (A+B+C) = | | | | | | |
| Cevaplanan soru sayısı(D) = | | | | | | |
| OSDI skoru = Total skor (A+B+C) x 25 / Cevaplanan soru sayısı (D) | | | | | | |

KAYNAKLAR

1. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *Journal of the American Optometric Association*. 1980;51:243-51.
2. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology*. 1982;89:1173-80.
3. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye*. 1991;5:395-411.
4. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea*. 1991;10:277-85.
5. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *The ocular surface*. 2003;1:107-26.
6. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52:1930-7.
7. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Archives of ophthalmology*. 1995;113:1266-70.
8. Obata H, Horiuchi H, Miyata K, Tsuru T, Machinami R. [Histopathological study of the meibomian glands in 72 autopsy cases]. *Nippon Ganka Gakkai zasshi*. 1994;98:765-71.
9. Cunliffe WJ. The sebaceous gland and acne--40 years on. *Dermatology*. 1998;196:9-15.
10. Knop N, Knop E. [Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2009;106:872-83.
11. Nicolaidis N, Kaitaranta JK, Rawdah TN, Macy JI, Boswell FM, 3rd, Smith RE. Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1981;20:522-36.

12. Olami Y, Zajicek G, Cogan M, Gnessin H, Pe'er J. Turnover and migration of meibomian gland cells in rats' eyelids. *Ophthalmic research*. 2001;33:170-5.
13. Blackie CA, Korb DR. Recovery time of an optimally secreting meibomian gland. *Cornea*. 2009;28:293-7.
14. McCulley JP, Shine WE. The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. *Experimental eye research*. 2004;78:361-5.
15. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *American journal of ophthalmology*. 1982;94:383-7.
16. Messmer EM, Torres Suarez E, Mackert MI, Zapp DM, Kampik A. [In vivo confocal microscopy in blepharitis]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2005;222:894-900.
17. Matsumoto Y, Shigeno Y, Sato EA, Ibrahim OM, Saiki M, Negishi K, et al. The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2009;247:821-9.
18. Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45:4293-301.
19. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1986;27:486-91.
20. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Survey of ophthalmology*. 1996;40:343-67.
21. Chen J, Green-Church KB, Nichols KK. Shotgun lipidomic analysis of human meibomian gland secretions with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51:6220-31.

22. Butovich IA, Uchiyama E, Di Pascuale MA, McCulley JP. Liquid chromatography-mass spectrometric analysis of lipids present in human meibomian gland secretions. *Lipids*. 2007;42:765-76.
23. King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51:2418-23.
24. Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids--a review. *Current eye research*. 2008;33:405-20.
25. Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Archives of ophthalmology*. 1998;116(7):849-52.
26. Shine WE, McCulley JP. Association of meibum oleic acid with meibomian seborrhea. *Cornea*. 2000;19:72-4.
27. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, Pandya A, Trattler W, Norbury JW. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea*. 2003;22:545-8.
28. Dougherty JM, McCulley JP. Analysis of the free fatty acid component of meibomian secretions in chronic blepharitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1986;27:52-6.
29. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *American journal of ophthalmology*. 1997;124:723-8.
30. Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea*. 2006;25:1162-7.
31. Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci*. 2006;83:797-802.
32. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110:1096-101.

33. Ong BL, Larke JR. Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1990;10:144-8.
34. Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea.* 2006;25:651-5.
35. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *The American journal of clinical nutrition.* 2005;82:887-93.
36. Macsai MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 2008;106:336-56.
37. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea.* 2008;27:1142-7.
38. Henriquez AS, Korb DR. Meibomian glands and contact lens wear. *The British journal of ophthalmology.* 1981;65:108-11.
39. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology.* 1993;100:347-51.
40. Robin JB, Jester JV, Nobe J, Nicolaidis N, Smith RE. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology.* 1985;92:1423-6.
41. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology.* 2008;115:911-5.
42. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea.* 1998;17:38-56.
43. Lin PY, Cheng CY, Hsu WM, Tsai SY, Lin MW, Liu JH, et al. Association between symptoms and signs of dry eye among an elderly Chinese

- population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46:1593-8.
44. Cho P, Douthwaite W. The relation between invasive and noninvasive tear break-up time. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 1995;72:17-22.
 45. Nichols KK, Nichols JJ, Lynn Mitchell G. The relation between tear film tests in patients with dry eye disease. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians*. 2003;23:553-60.
 46. Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, Diaper C, Ramaesh K. Dry eye diagnosis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49:1407-14.
 47. Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1982;22:660-7.
 48. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology*. 2009;116:2058-63 e1.
 49. Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OM, Dogru M, Tsubota K. The application of in vivo laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. *Molecular vision*. 2008;14:1263-71.
 50. Ibrahim OM, Matsumoto Y, Dogru M, Adan ES, Wakamatsu TH, Goto T, et al. The efficacy, sensitivity, and specificity of in vivo laser confocal microscopy in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology*. 2010;117:665-72.
 51. Tomlinson A, Doane MG, McFadyen A. Inputs and outputs of the lacrimal system: review of production and evaporative loss. *The ocular surface*. 2009;7:186-98.

52. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Maruyama K, Komuro A, Kinoshita S. Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. *Archives of ophthalmology*. 2004;122:1265-9.
53. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47:4309-15.
54. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The ocular surface*. 2007;5:75-92.
55. Sanchez MA, Torralbo-Jimenez P, Giron N, de la Heras B, Herrero Vanrell R, Arriola-Villalobos P, et al. Comparative analysis of carmellose 0.5% versus hyaluronate 0.15% in dry eye: a flow cytometric study. *Cornea*. 2010;29:167-71.
56. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2050-64.
57. McCulley JP, Shine WE. Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Advances in experimental medicine and biology*. 1998;438:319-26.
58. Goto E, Monden Y, Takano Y, Mori A, Shimmura S, Shimazaki J, et al. Treatment of non-inflamed obstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm compression device. *The British journal of ophthalmology*. 2002;86:1403-7.
59. Mori A, Shimazaki J, Shimmura S, Fujishima H, Oguchi Y, Tsubota K. Disposable eyelid-warming device for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Japanese journal of ophthalmology*. 2003;47:578-86.
60. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ishida R, Kojima T, Onguchi T, et al. Efficacy of a new warm moist air device on tear functions of patients with simple meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2006;25:644-50.
61. Seal DV, Wright P, Ficker L, Hagan K, Troski M, Menday P. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent

- blepharitis and rosacea. *The British journal of ophthalmology*. 1995;79:42-5.
62. Barnhorst DA, Jr., Foster JA, Chern KC, Meisler DM. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology*. 1996;103:1880-3.
 63. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides--an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;55:10-21.
 64. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *The British journal of dermatology*. 2007;157:474-81.
 65. Kheirkhah A, Casas V, Li W, Raju VK, Tseng SC. Corneal manifestations of ocular demodex infestation. *American journal of ophthalmology*. 2007;143:743-9.
 66. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Advances in therapy*. 2009;26:651-9.
 67. Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2006;25:171-5.
 68. Rubin M, Rao SN. Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2006;22:47-53.
 69. Al-Amri AM. Long-term follow-up of tacrolimus ointment for treatment of atopic keratoconjunctivitis. *American journal of ophthalmology*. 2014;157:280-6.
 70. Tzu JH, Utine CA, Stern ME, Akpek EK. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of steroid-dependent atopic keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2012;31:649-54.

71. Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye*. 2009;23:688-93.
72. Machalinska A, Zakrzewska A, Adamek B, Safranow K, Wiszniewska B, Parafiniuk M, et al. Comparison of Morphological and Functional Meibomian Gland Characteristics Between Daily Contact Lens Wearers and Nonwearers. *Cornea*. 2015;34:1098-104.
73. Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR. Prevalence of Meibomian gland dysfunction. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 1990;67:710-2.
74. Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea*. 1992;11:334-42.
75. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Abelenda D, Oubina B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53:2601-6.
76. Zuber TJ. Rosacea. *Primary care*. 2000;27:309-18.
77. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology*. 1997;104:1863-7.
78. Alvarenga LS, Mannis MJ. Ocular rosacea. *The ocular surface*. 2005;3:41-58.
79. Machalinska A, Zakrzewska A, Markowska A, Safranow K, Wiszniewska B, Parafiniuk M, et al. Morphological and Functional Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction in Rosacea Patients. *Current eye research*. 2015:1-6.
80. Shamsheer RP, Arunachalam C. A Clinical Study of Meibomian Gland Dysfunction in Patients with Diabetes. *Middle East African journal of ophthalmology*. 2015;22:462-6.
81. Wang Y, Le Q, Zhao F, Hong J, Xu J, Zheng T, et al. Application of in vivo laser scanning confocal microscopy for evaluation of ocular surface diseases: lessons learned from pterygium, meibomian gland disease, and chemical burns. *Cornea*. 2011;30: 25-8.

82. Alhatem A, Cavalcanti B, Hamrah P. In vivo confocal microscopy in dry eye disease and related conditions. *Seminars in ophthalmology*. 2012;27:138-48.
83. Kobayashi A, Yoshita T, Sugiyama K. In vivo findings of the bulbar/palpebral conjunctiva and presumed meibomian glands by laser scanning confocal microscopy. *Cornea*. 2005;24:985-8.
84. Efron N, Al-Dossari M, Pritchard N. In vivo confocal microscopy of the palpebral conjunctiva and tarsal plate. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2009;86:1303-8.
85. Villani E, Canton V, Magnani F, Viola F, Nucci P, Ratiglia R. The aging Meibomian gland: an in vivo confocal study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54:4735-40.
86. Villani E, Beretta S, Galimberti D, Viola F, Ratiglia R. In vivo confocal microscopy of conjunctival roundish bright objects: young, older, and Sjogren subjects. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52:4829-32.
87. Lin H, Li W, Dong N, Chen W, Liu J, Chen L, et al. Changes in corneal epithelial layer inflammatory cells in aqueous tear-deficient dry eye. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51:122-8.
88. Villani E, Beretta S, De Capitani M, Galimberti D, Viola F, Ratiglia R. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in Sjogren's syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52:933-9.
89. Villani E, Magnani F, Viola F, Santaniello A, Scorza R, Nucci P, et al. In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2013;90:576-86.
90. Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Ratiglia R. The cornea in Sjogren's syndrome: an in vivo confocal study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48:2017-22.
91. Wakamatsu TH, Sato EA, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Dogru M, Kaido M, et al. Conjunctival in vivo confocal scanning laser microscopy in

patients with Sjogren syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51:144-50.

92. Villani E, Garoli E, Canton V, Pichi F, Nucci P, Ratiglia R. Evaluation of a novel eyelid-warming device in meibomian gland dysfunction unresponsive to traditional warm compress treatment: an in vivo confocal study. *International ophthalmology*. 2015;35:319-23.
93. Qazi Y, Kheirkhah A, Blackie C, Cruzat A, Trinidad M, Williams C, et al. In vivo detection of clinically non-apparent ocular surface inflammation in patients with meibomian gland dysfunction-associated refractory dry eye symptoms: a pilot study. *Eye*. 2015;29:1099-110.
94. Villani E, Garoli E, Termine V, Pichi F, Ratiglia R, Nucci P. Corneal Confocal Microscopy in Dry Eye Treated with Corticosteroids. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2015;92: 290-5.