



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİLİKON HİDROJEL KONTAKT LENSLERİN GÖZ YÜZEYİ ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Burcu YÜCEKUL

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2015**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİLİKON HİDROJEL KONTAKT LENSLERİN GÖZ YÜZEYİ
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Burcu YÜCEKUL

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Mehmet Cem MOCAN**

**ANKARA
2015**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın laboratuvar aőamasında teorik ve pratik anlamda çalıőmama destek olan Dr. Çaęman Tan'a ve çalışmanın istatistiksel analizini gerçekleőtiren Naime Meriç Konar'a teşekkür ederim.

Bu alıőma 21.01.2015 tarih ve 014 D12 101 008 numaralı proje kapsamında Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Tıp ve Sağlık Birimleri Komisyonu tarafından desteklenmiőtir.

Dr. Burcu YÜCEKUL

ÖZET

Yücekul B. Silikon Hidrojel Kontakt Lenslerin Göz Yüzeyi Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2015. Bu çalışmanın amacı, silikon hidrojel kontakt lens kullanan hastaların gözyaşı sitokin seviyelerini sağlıklı bireylere ait değerler ile karşılaştırmak ve kontakt lens kullanımı ile meibomius bez disfonksiyonunun ilişkisini değerlendirmektir. Bu amaçla çalışmaya en az 6 ay süreyle silikon hidrojel kontakt lens kullanan ve meibomius bez disfonksiyonu olan 20 hasta, en az 6 ay süreyle silikon hidrojel kontakt lens kullanan ve meibomius bez disfonksiyonu olmayan 20 hasta, meibomius bez disfonksiyonu olan ve kontakt lens kullanmayan 20 hasta ve oküler ve sistemik hastalığı olmayan 20 sağlıklı birey olmak üzere toplam dört grupta gözyaşı kırılma zamanı, oküler yüzey boyanması, Schirmer testi, OSDI (Ocular Surface Disease Index) anketi ile gözyaşı fonksiyon değerlendirme yapılmış ve hastaların gözyaşında IL-1RA, IL-1 β , IL-2, IL-2R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, IP-10, MIG, RANTES, eotaksin, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1 seviyeleri luminex ile çalışılmıştır. Kontakt lens kullanan ve meibomius bez disfonksiyonu olan grupta kontrol grubuna göre gözyaşı kırılma zamanı daha düşük ($p=0.048$), OSDI skorları ($p=0.001$) ve oküler yüzey boyanması ($p=0.032$) daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arası gözyaşı sitokin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızın bulguları meibomius bez disfonksiyonu varlığının kontakt lens kullanan olguların oküler yüzeylerinde klinik olarak anlamlı bir iltihabi cevap ile ilişkili olmadığını düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Silikon hidrojel kontakt lens, kontakt lens, meibomius bez disfonksiyonu, sitokin, kemokin, luminex

ABSTRACT

Yücekul B. The Effects of Silicon Hydrogel Contact Lenses on the Ocular Surface, Hacettepe University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2015.

The aim of this study is to compare the tear cytokine levels of silicon hydrogel contact lens users with the healthy controls and to evaluate the relationship with ocular surface inflammation caused by the contact lens usage and meibomian gland dysfunction. In this study we investigated tear function tests; tear break-up time, ocular surface staining, Schirmer test, OSDI (Ocular Surface Disease Index) questionnaire and tear IL-1RA, IL-1 β , IL-2, IL-2R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, IP-10, MIG, RANTES, Eotaxin, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1 levels with luminex in 20 patients who have used silicone hydrogel contact lenses for at least 6 months coexisting meibomian gland dysfunction (group 1), 20 patients who have used for at least 6 months silicone hydrogel contact lenses without meibomian gland dysfunction (group 2), 20 patients who had meibomian gland dysfunction and who were not using contact lenses (group 3) and 20 healthy individuals without any known systemic and ocular diseases and who were not using contact lenses (group 4). In group 1 tear break-up time was lower ($p=0.048$); ocular surface staining ($p=0.032$) and OSDI scores ($p=0.001$) were higher than the control group but tear cytokine levels were similar in all groups. Our results suggest that, meibomian gland dysfunction is not associated with a clinically significant ocular surface inflammation in contact lens users.

Keywords: Silicon hydrogel contact lens, contact lens, meibomian gland dysfunction, cytokine, chemokine, luminex

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KONTAKT LENSler İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	3
2.2. GÖZYAŞI TABAKASININ YAPISI VE İŞLEVLERİ.....	6
2.3. MEİBOMİUS BEZ DİSFONKSİYONU	9
2.4. SİTOKİNLER	12
2.5. GÖZE ÖZGÜ BAĞIŞIKLIK ÖZELLİKLERİ.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

GKZ	: Gözyaşı kırılma zamanı
GM-CSF	: Granülosit makrofaj stimülan faktör
HEMA	: Hidroksietilmetakrilat
HLA	: İnsan doku antijeni
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IP	: İnterferon ilişkili protein
KL	: Kontakt lens
MBD	: Meibomius bez disfonksiyonu
MCP	: Makrofaj kemoatraktan protein
MHC	: Temel doku uygunluğu bileşeni
OSDI	: Oküler yüzey hastalık indeksi
SiHKL	: Silikon hidrojel kontakt lens
TFOS	: Gözyaşı oküler yüzey derneği
TNF	: Tümör nekrozis faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 2.1. Gözyaşı film tabakası.....	8
Şekil 2.2. Meibomius bezi disfonksiyonu klinik görünüm	12
Şekil 3.1. OSDI skora sistemi	24
Şekil 3.2. Oxford skalasına göre oküler yüzey boyanması	25
Şekil 3.3. İnsan sitokin 25-plex kiti.....	26
Şekil 3.4. Luminex cihazı	28

TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 3.1. Meibomius bez disfonksiyonu evrelemesi.....	22
Tablo 3.2. Luminex kiti ile değerlendirilen sitokin ve kemokinlerin üst eşik değerleri	28
Tablo 4.1. Grupların yaş/cinsiyet/sigara dağılımı	31
Tablo 4.2. Gruplara göre kontakt lens çeşitlerinin dağılımı	31
Tablo 4.3. Kontakt lens solüsyonlarının gruplara göre dağılımı.....	31
Tablo 4.4. Kontakt lens kullanım süreleri	32
Tablo 4.5. Gözyaşı fonksiyon testleri sonuçları	32
Tablo 4.6. Oxford skalasına göre boyanma sonuçları	33
Tablo 4.7. OSDI sonuçları	33
Tablo 4.8. Çalışma olgularının gözyaşı sitokin ve kemokin düzeyleri	35
Tablo 4.9. Kontakt lens kullanıcıları ile kontrol olguların gözyaşı sitokin seviyelerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.10. Meibomius bez disfonksiyonu olan olguların kontrol olgular ile karşılaştırılması	37
Tablo 4.11. Kontrol grubu ile çalışma gruplarının gözyaşı kırılma zamanı ve OSDI parametrelerinin karşılaştırılması	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kontakt lensler günümüzde görsel rehabilitasyonu sağlamada genç ve erişkin yaş grubunda giderek yaygınlaşan bir seçenek haline gelmiştir (1). Kontakt lens üretim kalitesi ve özellikle materyal teknolojisindeki büyük aşamaya rağmen, bu optik protezlerin göz yüzeyi fizyolojisi ve biyokimyası ile etkileşimi halen süregelmekte ve birçok araştırma konusu olmaktadır (1). Göze uygulanan kontakt lens, kornea, konjonktiva ve gözyaşı filmi ile sürekli temas halindedir. Yabancı cisim olarak kabul edilebilecek kontakt lense (KL), gözün uyumu için lens parametrelerinin gözün ön segmentine uygun olması gerekmektedir. Bunun için kullanılacak kontakt lensin kornea eğimine uygun, duruşunun iyi ve kontakt lensin altındaki gözyaşının değişimine izin vermesi ve kişinin gözyaşı filminin yeterli olması gerekmektedir (1).

Kontakt lens kullanımı sonucu görülen komplikasyonların nedenleri hipoksik veya hiperkapnik stres, mekanik travma, lens üzerindeki depozitlere veya lens solüsyonlarına karşı immünolojik reaksiyonlar ve enfeksiyondur (2,3). KL kullanımının meibomius bezlerine kronik hasar ve papiller konjonktivite ikincil olarak meibomius bez disfonksiyonuna (MBD) neden olduğu da bilinmektedir. KL kullanımı ile fonksiyonel meibomius bez sayısı azalmakta ve bu durum KL kullanım süresiyle doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (4).

Çok sayıda farklı hücre tiplerinden salgılanan sitokinler hedef hücrelerin aktivasyonu, büyümesi, farklılaşması ve göçünü etkileyen sinyaller yayarak hücreler arası iletişimde önemli rol oynarlar. Bu sitokinlerin tek başına veya bir arada iltihabi hücreleri ortama çektiği ve aktive ettiği bilinmektedir ve böylece mukozanın iltihabi cevabın başlaması ve artması için erken uyarı sistemi oluşturabilirler (5). Bu maddelerin iltihabi cevabı düzenleme ve değiştirme rolleri ve etkileri karmaşıktır. Bu araçlardan bazıları gözyaşı sıvısında normal şartlarda bulunmasına rağmen, diğerleri sadece yaralanma ve immünolojik cevaplardan sonra salgılanır (6).

Bu çalışmada silikon hidrojel kontakt lens kullanan, meibomius bez disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar ile kontakt lens kullanım öyküsü olmayan hastaların gözyaşı fonksiyon testlerindeki değişiklikler ve gözyaşındaki iltihabi belirteçlerdeki değişiklikler karşılaştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONTAKT LENSLE İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Yumuşak kontakt lenslerin temel yapı malzemesi olan polihidroksietil metakrilat 1953 yılında Lim tarafından bulunmuş; 1960'lı yıllarda Wichter ve Lim tarafından geliştirilen çapraz bağlı, %40 su emebilen, şeffaf ve yaşayan dokular ile uyumlu hidrofilik jel malzemedden güncel yumuşak KL'lerin ilk örnekleri üretilmiştir (7).

Hidrojel lensler hidrofilik polimerlerdir. Yumuşak, elastik veya su içeren jeller olarak değişik isimlerle tanımlanırlar. Hidrofilik lensler içerdikleri lens materyallerine göre 4 gruba ayrılabilir (7):

1. Hidroksietilmetakrilat (HEMA)
2. HEMA+ diğer polimerler; etilenglikoldimetilakrilat, etoksietilmetakrilat, vinilpirolidon
3. HEMA, metilmetakrilat vinilprolidonun etilenglikoldimetilakrilat veya alkilmetakrilat ile çapraz bağlanması
4. Yumuşak silikon lensler, hidrojel dışı polimerlerdir. Polidimetilsiloksan polimeri olan bu materyalin oksijen geçirgenliği sert PMMA lenslerden 1000 kat daha fazladır. Yumuşaklığı ve esnekliği ile hidrojellere benzerken, bunlardan çok farklı olarak ileri derecede hidrofobik bir materyaldir.

Dört gruptaki lensler materyal özelliklerine göre Dk değerleri, dayanıklılıkları ve ıslanabilirlikleri yönünden farklılıklar gösterirler.

Yumuşak kontakt lensler materyal özelliklerine göre de 4 gruba ayrılmıştır. Bu sınıflama lenslerin klinik özelliklerinden çok, içerdikleri su oranına ve iyonik karakterlerine dayanan kimyasal bir sınıflamadır (1). %50'nin üzerinde su içeren lensler yüksek su içeriklidir. İyonik özelliklerine göre de %0.2'den fazla metakrilikasit içeren polimerler iyonik polimerlerdir.

Yüksek su içerikli iyonik polimerler hem ısıya hem de çevresel faktörlere karşı duyarlı olup, bu yapıdaki lenslerin parametreleri dış koşullara göre kolayca değişkenlik gösterebilir. Bu materyallerde depozitler, özellikle protein depozitleri, daha kolay oluşur. Bu özelliklerinden dolayı çevresel koşullara direnci az olan yüksek su içerikli iyonik polimerler geleneksel lenslerden çok, kullan-at yumuşak kontakt lens üretiminde tercih edilir. Ayrıca kontakt lenslere materyallerine göre jenerik isimler verilmiştir. Genel olarak hidrojel lensler “filcon”eki ile sonlanırken, hidrojel olmayan lensler “focon”ekiyle sonlanmaktadır.

Materyal özelliklerine göre 4 grup yumuşak kontakt lens vardır (1):

1. Düşük su içerikli, non iyonik polimerler: HEMA lensleri bu gruba dahildir. Ancak HEMA+metakrilik asit kombinasyonları bu gruba girmez. Bu lenslerde genellikle protein depozitleri az olur.
2. Yüksek su içerikli, non iyonik polimerler: Bu lenslerin dezenfeksiyonunda ısı ve sorbik asit kullanılmamalıdır.
3. Düşük su içerikli iyonik polimerler: Bu lenslerde orta derecede protein depolanması olabilir.
4. Yüksek su içerikli, iyonik polimerler: En yoğun protein depozitlerinin olduğu grup 4. gruptur. Aynen 2. gruptaki lensler gibi bu lenslerin dezenfeksiyonunda da ısı ve sorbik asit kullanılmamalıdır.

%18'den %85'e varan değişik su içerikli hidrofilik lensler üretilmiştir. Ancak günümüzde yaygın olarak kullanılan hidrofilik lenslerin su içerikleri genellikle %38-46 arasında değişmektedir ve bu lensler genel olarak HEMA zeminli lenslerdir.

Yumuşak KL'ler 1970'li yıllarda geniş olarak kullanım alanına girmiş olmakla beraber gelişmeler 1986 yılında planlı değişim lenslerinin çıkması ile hız kazanmış fakat asıl gelişme 1999'da silikon hidrojel lenslerin kullanıma girmesi ile yaşanmıştır. Bu yeni materyal silikonun yüksek oksijen geçirgenliği ile hidrojel materyalin ıslanabilirlik ve rahatlık gibi olumlu özelliklerini birleştirmiştir (7).

Silikon hidrojel kontakt lensler (SiHKL) yüksek oksijen geçirgenliklerinin yanında su içerikleri ve sertlik modülüsleri üzerindeki değişimleri de etkileyen, ıslanabilme ve yüzey özellikleri ile 3 nesil halinde sınıflanabilir (7). Lensin sertlik modülüsü, materyalin baskı altında kaldığında gösterdiği direncin ölçüsü olarak tanımlanmaktadır ve kabaca lensin mekanik sertliğinin bir ifadesidir, bu değer arttıkça yani lens sertleştikçe kornea epiteli ve gözyaşının müsin tabakası üzerindeki olumsuz etkileri de artmaktadır. Sonuçta epitelde hem mekanik hasar ortaya çıkmakta hem de bu etki bir immünolojik cevap sürecini başlatmaktadır. SiHKL'lerin en önemli özelliği oksijenin bifazik yapı içerisinde, lensin hem su hem de daha fazlasıyla silikon olan polimer fazında geçiyor olmasıdır, dolayısıyla oksijen geçişini sağlamak için hidrojel lenslerde olduğu gibi su fazını artırmaya gerek olmamış ve lensler düşük su içerikli üretilebilmiştir. Bu protein birikimi sorununu da aza indirmiştir ancak buna karşın silikon fazın fazla, su fazının az olması nedeniyle artan sertlik modülüsü bu sefer olumsuz mekanik ve buna bağlı immünolojik reaksiyon sürecine yol açmıştır. Ayrıca bu lenslerde protein birikimi azalsa da bu sefer lipit birikimi artmıştır (1).

SiHKL'ler gelişimleri itibariyle, üretim, kullanıma çıkma tarihleri ve gösterdikleri fiziksel özellikleri dikkate alınarak 1., 2., 3. nesil lensler olarak da sınıflandırılabilir (1).

Birinci nesil SiHKL'ler: Silikon maddesinin tamamen hidrofobik olması, lensin korneaya yapışmasına neden olur, bunu önleyebilmek için ilk nesil SiHKL yüzey işlemleri ile lens hidrofilik hale getirilmiştir. İlk nesil lenslerde; Lotrafalcon A'da plazma kaplama, Balafilcon A'da ise plazma oksidasyon yöntemleri ile yüzey düzeltmesi yapılmıştır. Bu lenslerde su içeriği düşük (%24,%36), modülüs yüksek ($1,4\pm 0,1$ ve $1,2\pm 0,1$) ve Dk değerleri yüksektir (140 ve 101 cm ml O₂). Modülüsteki yükseklik mekanik etkilerle, superior epitelyal arkuat lezyonları, müsin topları, kontakt lense bağlı periferik ülserler, dev papiller konjonktivit, lens farkındalığı türü komplikasyonlar ve sorunlara yol açar (8).

İkinci nesil SiHKL'ler: Galifilcon A ve Senofilcon A lensleri birinci nesil SiHKL'lerden herhangi bir yüzey işlemlerinin olmaması ile ayrılır. Bu lenslerin materyaline eklenen yüksek molekül ağırlıklı polivinil piroolidon iç ıslatıcı madde olarak ıslanabilirliği ve hidrofilik oluşu sağlar. İkinci nesil SiHKL'lerin en belirgin özelliği modülüsteki düşüklüktür. Yüksek oksijen geçirgenliği ve nispeten düşük modülüsü nedeniyle Senofilcon A lensinin 3. nesil lens olarak sınıflandırılması da mümkündür (1).

Üçüncü nesil SiHKL'ler: Comfilcon A ve Enfilcon A lensler en son çıkan SiHKL'lerdir. Her ikisinde de tek uzun zincirli siloksan makromer diğer komponentlerle kombine edilerek, yüksek oksijen geçirgenliği ve oldukça düşük modülüs değerleri elde edilmiştir. Bu materyaller kendiliğinden ıslanabilir özelliğe sahiptir, yani bir iç ıslatıcı ajana ya da yüzey işlemine gerek göstermemektedir. Sonuçta Comfilcon A ve Enfilcon A için sahip oldukları farklı kimyasal yapı ile diğer SiHKL'lerdeki oksijen geçirgenliği ve su içeriği arasındaki ilişkiyi kırmışlar, bu nedenle 3. nesil ismini almışlardır (1).

2.2. GÖZYAŞI TABAKASININ YAPISI VE İŞLEMLERİ

Normal oküler yüzey gözyaşı film tabakası ile örtülüdür. Gözyaşı film tabakası pek çok bileşenden oluşmuş bir yapıdır ve göz kapaklarının kırılması ile içeriğinin karışımı ve oküler yüzeydeki değişimi dinamik olarak sağlanmaktadır (9).

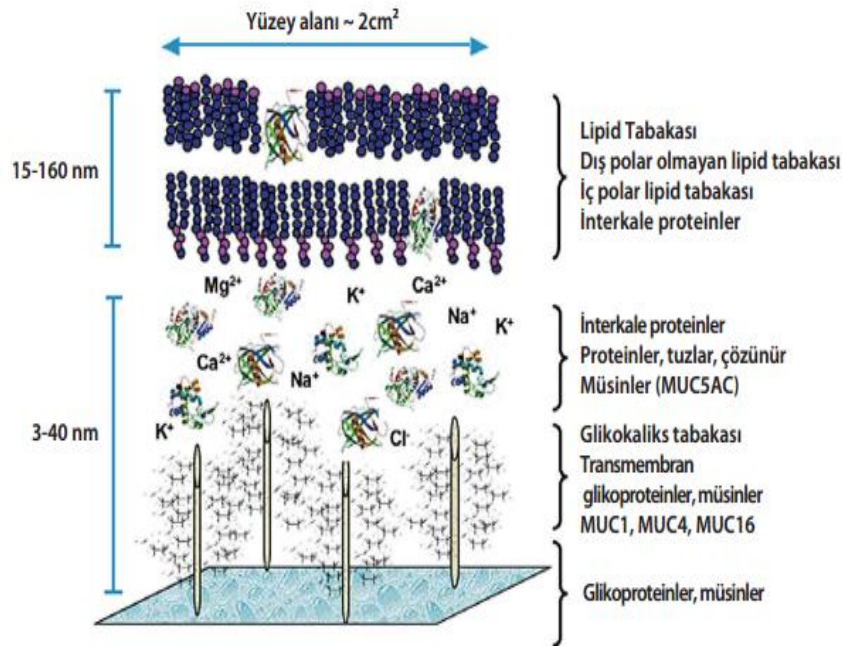
Gözyaşı dış ortama karşı gözün korunmasında anatomik bir bariyer olarak dikkati çekmekte, aynı zamanda hümmoral immün cevaba da içerdiği koruyucu maddelerle katkıda bulunmakta ve iltihabi yanıtta sorumlu bulunan hücreler için taşıma fonksiyonu göstermektedir (9). Normal koşullarda gözyaşı salgılanması yaklaşık olarak dakikada 1 ml'dir. Göz yüzeyi üzerine devamlı gözyaşı akımı, göz yüzeyinden dökülen epitel hücrelerinin, yabancı cisimlerin ve mikroorganizmaların yıkanmasını sağlar (9).

Gözyaşı film tabakası değişik bez ve hücrelerin oluşturduğu üç katlı bir film tabakasıdır. Gözyaşı filmi ortalama 7-10 µm (mikrometre) kalınlığındadır (10).

Gözyaşı film tabakasının fonksiyonları

Gözyaşı filminin lipit, aköz ve müsinden oluşan tek bir yapı olması, onun birçok fonksiyonu yerine getirebilmesine olanak sağlar (11). Gözyaşı, ışığın retina yolu üzerindeki ilk kırıcı ortamdır. Işığın kırılması için düzgün yüzey oluşturur ve ayrıca net görme için ışık ışınlarının uğradığı ikinci kırıcı yüzey olan korneanın saydamlığının sağlanmasında da önemlidir. Göz kapaklarının lubrikasyonunu sağlar. Düzgün ve yansıtıcı yüzey oluşturarak konjunktiva ve korneanın lubrikasyonunu sağlar, böylece kırpma sırasında oluşan yüksek basınca karşı göz yüzeyini mekanik hasardan korur. Avasküler korneaya oksijen taşınmasını ve sınırlı sayıda diğer besin maddelerini sağlar, elektrolit kompozisyonu ve pH'yı düzenler. Kornea ve konjunktivaya lökosit girişini sağlar. Kornea ve konjunktivadan yabancı cisimleri uzaklaştırır. Gözyaşı filmi çok sayıda dış etkenlere karşı dinamik olarak cevap vererek göz yüzeyini dış çevreden korur. Bu dış stresler kuruluk, parlak ışık, soğuk, mekanik uyarılma, fiziksel hasar, zararlı kimyasallar ve bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyonlardır. Oküler yüzeyi spesifik ve spesifik olmayan antibakteriyel maddeler vasıtasıyla patojenlerden korur.

Gözyaşı film tabakası dıştan içe doğru 3 tabaka halindedir (Şekil 2.1):



Şekil 2.1. Sağlıklı gözyaşı film tabakası (10) Tomlinson ve ark.'dan uyarlanmıştır.

1- Lipit tabakası

Gözyaşı filminin en üst tabakası olup meibomius bezler tarafından oluşturulur, 0,1 µm kalınlığındadır ve %15 polar, %85 nonpolar lipitlerden oluşur (48-51, 54). Bunlar; nötral yağlar (%4), karışık yağlar (%35), fosfolipitler (%16), sterol esterleri (%32) ve diğer lipitlerdir (%13) (9).

Lipit tabaka, aköz tabakanın buharlaşmasını ve kornea kalınlığını kontrol eder, kapak kenarında bariyer oluşturarak gözyaşının cilt üzerine akmasını önler, ayrıca kırpma esnasında gözyaşı üzerine yayılan lipit, gözyaşının yüzey gerilimini azaltır (9).

2- Aköz tabakası

Aköz tabaka yaklaşık olarak 7 µm kalınlığındadır ve gözyaşı filminin en büyük hacmini oluşturur. Müsin tabakasının üzerinde ve lipit tabakasının

altındadır. Aköz ana lakrimal bez ve yardımcı bezler olan *Wolfring* ve *Krause* bezlerinden, kornea ve konjonktiva damarlarının da küçük katkısıyla salınır. Aköz tabaka esas olarak su ve bunun yanında elektrolitler (Na, K, Cl) ve epidermal büyüme faktörü, immünoglobülinler (IgA, IgG, IgM, IgE), laktoferrin, lizozim ve diğer sitokinleri içeren çok sayıda proteinden oluşur (11). Bu proteinlerin görevi tam olarak anlaşılammışsa da göz yüzeyinde koruyucu ve homeostatik rol oynarlar. Normal şartlarda aköz gözyaşı tabakasının sekresyonu 1,2 µL/dk olup uyarım durumunda çok hızlı artar. Uyku ve genel anestezi durumunda salgılanımı azalır (11).

3- Müsin tabakası

Müsin tabakası 0,2-0,5 µm kalınlığındadır. Müsin, konjonktiva epitel hücreleri arasına yerleşmiş goblet hücreleri tarafından salgılanır. Ayrıca Henle kriptleri ve Manz bezlerinin de müsin salgıladıkları bilinmektedir (9). Müsin tabakanın iç kısmı konjonktiva epitel hücreleri tarafından salgılanan glikokaliks tarafından oluşturulurken, goblet hücrelerinin salgıladığı müsin, glikokaliks üzerindeki gevşek kısmı oluşturur. Gözyaşı filmi müsinin 1/4 oranında protein ve 3/4 oranında karbonhidrat içeren bir glikoproteindir (9).

Müsin tabakası, hidrofobik kornea epitelini hidrofilik hale getirir, kornea yüzeyinde gözyaşı filminin kararlılığını sağlar, yüzey gerilimini azaltarak nonpolar yüzeylerin ıslatılmasını sağlar ve gözyaşı elemanlarının tutunacağı iskelet yapıyı oluşturur. Müsin kornea ve konjonktivanın normal hidrasyon düzeyini devam ettirecek kimyasal ve fiziksel özelliklere sahiptir. Ayrıca lubrikasyon, nötralizasyon ve yabancı cisimlerin uzaklaştırılması gibi fonksiyonları da vardır (9).

2.3. MEİBOMİUS BEZ DİSFONKSİYONU

Meibomius bezler göz kapaklarının tarsal plaklarında yer alan büyük sebace bezlerdir. Bu bezler aktif olarak lipit ve protein sentezler ve

sekresyonunu yapar. Bunlar üst ve alt göz kapağı kenarlarında, mukokütanöz bileşkenin hemen önüne iletilir. Glandüler lipitler, gözyaşı bezine yayılır ve kararlılığını destekleyip buharlaşmasını önler (10).

Diğer sebace bezlerin aksine, meibomius bezlerin saç folikülleriyle doğrudan teması yoktur. Her meibomius bezi meibositler, lateral kanalcıklar, merkezi bir kanal ve posterior kapak kenarına açılan bir terminal salgılanım kanalı içeren çok sayıda sekretuar asinustan oluşur. Meibomius bez sayısı ve hacmi üst kapakta alt kapaktan çoktur ama üst ve alt göz kapaklarının gözyaşı filmine rölatif fonksiyonel katkısı belirlenmemiştir. Ayrıca bu bez için kök hücrelerin kaynağı bilinmemektedir (10).

Meibomius bezleri yoğun innervasyona sahiptir ve fonksiyonları androjenler, östrojenler, progestinler, retinoik asit, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler tarafından düzenlenir. Bezler karmaşık ve tam anlaşılmayan bir süreçle polar ve nonpolar lipitler üretir. Bu lipitler holokrin bir süreçle kanallar içine verilir. Kapağa meibum iletimi kapak hareketi sırasındaki kas kasılmasıyla gerçekleşir (10).

Meibomius bez disfonksiyonu temel olarak keratinize hücre materyali içeren kalınlaşmış opak meibum ile terminal kanal tıkanmasıyla gelişir. Bu tıkanma ise kanal epitelinde hiperkeratinizasyon ve artmış meibum viskozitesine yol açar. Bu tıkaçıcı süreç yaş, cinsiyet ve hormon bozuklukları gibi endojen faktörlerden ve ayrıca topikal ilaçlar gibi ekzojen faktörlerden etkilenir. Tıkanma bez içinde kistik dilatasyon, meibosit atrofisi, bez kaybı ve sekresyonda azalmaya yol açar. MBD'nin sonucu, kapak kenarı ve gözyaşı filminde azalmış meibumdur. Gözyaşına yetersiz lipit salgılanımı sonucu gözyaşı filminde artmış buharlaşma, hiperosmolarite ve kararlılık azalması, kapak kenarında artmış bakteriyel üreme, buharlaşmaya bağlı kuru göz ve oküler yüzey enflamasyonu ve hasarı görülür (10).

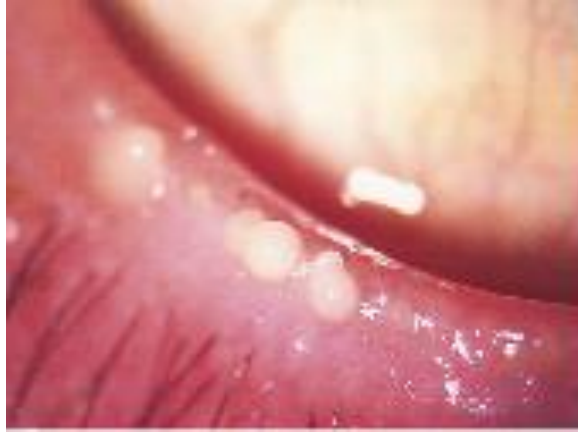
MBD etyolojisi aköz eksiklikli kuru göz hastalığından farklı olabilese de bu iki durum oküler yüzey tahrişi ve görmenin dalgalanması, değişmiş gözyaşı filmi stabilitesi ve olası oküler yüzey bozulması gibi birçok klinik özelliği paylaşabilir. MBD yeterli derecede olduğunda ikinci ana kuru göz hastalığı alt

tipi olan “evaporatif” kuru göze neden olabilir. Bu alt tiplerin ikisi bir arada bulunabilir (9).

Bildirilen MBD prevalansı büyük değişiklik gösterir. MBD'nin Asya popülasyonlarında prevalansı farklı popülasyon tabanlı çalışmalarda %46,2 ile 69,3 arasında olacak şekilde diğer ırklardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Aksine beyaz ırkta prevalans %3,5 ile %19,9 arasındadır (9). Klinik MBD bulguları olan birçok kişide aynı zamanda örtüşen kuru göz hastalığı bulguları vardır (10).

Çeşitli oftalmik, sistemik ve ilaçla ilgili faktörler MBD patogenezinde rol oynar. Oftalmik faktörler arasında anterior blefarit, kontakt lens kullanımı, *demodex folliculorum* ve kuru göz hastalığı vardır. MBD hastalığını destekleyebilecek sistemik faktörler arasında androjen eksikliği, menapoz, yaşlanma, Sjögren sendromu, kolesterol düzeyleri, psoriasis, atopi, rozasea, hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisi vardır. MBD patogeneziyle ilişkili ilaçlar arasında antiandrojenler, postmenapozal hormon tedavisi (östrojen ve progesteronlar), antihistaminikler, antidepresanlar ve retinoidler vardır (10).

MBD hastalarının ön segment muayenesinde alt kapak kenarında köpüklü sekresyon, gözyaşı kırılma zamanında kısılma, tarsal ve bulbar konjonktivada kızarıklık, tarsta papiller reaksiyon, göz kapağı kenarında düzensizlik, telenjiektazi, meibomius bez orifislerinde tıkanıklık görülebilir. Oküler yüzey semptomları veya MBD morfolojik kapak bulguları olan hastalarda, meibomius bez ifade edilebilirlik ve salgı kalitesini görmek ve MBD şiddetini belirlemek üzere alt/üst kapakların orta (\pm nazal) üçte birlik kısmına parmakla basınç uygulanmasıyla değerlendirilmelidir (10).



Şekil 2.2.Meibomius bez disfonksiyonunda görülen meibomius bez orifisinde yağlı birikim ve tıkanıklık (10)

2.4. SİTOKİNLER

Sitokinler kemotaksis, hücre sel büyüme, sitotoksite, immün ve inflamatuvar olaylara katılan hücreler üzerine etkileri olan moleküllerdir. Sitokinler uyarılmış monositler, makrofajlar, lenfositler ve bazı hücrelerde sentezlenir ve salgılanır. Ortamdaki hücreler üzerine (parakrin), doğrudan salgılandıkları hücreler üzerine (otokrin) ve/veya sistemik (endokrin) etkileri olabilir (12).

Sitokinler, hücreler arasında sinyal görevi gören biyolojik aracı moleküllerdir ve lokal veya sistemik inflamatuvar konak cevabını düzenlerler (12). Sitokinler, monosit ve makrofajlar tarafından salgılandıklarında monokinler, lenfositler tarafından salgılandıklarında lenfokinler, lökositler tarafından salgılandıkları zaman ise interlökinler olarak adlandırılır. Sitokin ve kemotaktik kelimelerinin birleştirilmesiyle kemokin terimi üretilmiştir (12). Kemokinler, monosit ve makrofajları enfeksiyon bölgesine çekebilen bir grup sitokindir. Bunlar, N-terminallerindeki sistein kalıntısının lokalizasyonuna göre CC, CXC, C veya CX3C olarak sınıflandırılır (12,13).

Sitokinler, peptid veya glikoprotein yapısında olup molekül ağırlıkları 6.000 ile 60.000 dalton arasında değişebilmektedir. Bunlar çok düşük konsantrasyonlarda bile çok etkili olabilirler. Bir çeşit sitokin, aynı anda pek

çok hücre tipi üzerinde büyüme ve farklılaşma gibi çok sayıda etkiler gösterebilir (10,11).

İnterlökin-1 (IL-1)

Primer olarak makrofajlardan olmakla beraber büyük granüler lenfositler ve B hücreleri tarafından da salınır. IL-1 yardımcı T hücre fonksiyonunu, IL-2 ifadesini aynı zamanda B hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır. IL-1, makrofajların kemotaksis ve hücre ölümü aktivitelerini uyarır, polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu ve kemotaksisini ve natural killer (NK) aktivitesinde artışı sağlar (12). IL-6 ve kemokinlerin üretimini artırır, hematopoez oluşumuna yardım eder, lökositlerin damar endoteline yapışmasını stimüle eder ve prokoagülan etkileri vardır. IL-1 akut faz protein sentezi indüksiyonu, kaşeksi ve ateş oluşumuna neden olur. İlk bulunan endojen pirojendir. Tümör nekrozis faktörün (TNF) zıttı olarak hücre ölümünü tetiklemez (13).

IL-1 gen ailesinin 3 üyesi vardır: 2 agonist, IL-1 α ve IL-1 β ve bir antagonist, IL-1 reseptör antagonist (IL-1RA). IL-1 α ve IL-1 β yapı ve fonksiyon olarak birbirine benzerdir fakat farklı şekilde düzenlenirler. Hem IL-1 α hem de IL-1 β öncü protein şeklinde sentezlenir. IL-1 α 'nın öncü proteini biyolojik olarak aktifken, IL-1 β 'ninki değildir. IL-1 β 'nin öncü proteini kaspaz-1 tarafından parçalanana kadar sitoplazmada kalır. Sonra hücre dışına çıkar. IL-1'in Tip 1 (IL-1RI) ve Tip II (IL-1R II) olmak üzere 2 çeşit yüzey hücre reseptörü vardır. Bu reseptörlerin her ikisi de IL-1'i bağlar fakat sadece IL-1RI sinyalleri iletir. IL-1RI'nin hücre dışı kısmı 3 tane immüoglobulin benzeri bölümden ve sitoplazmik kısmı 200 aminoasitten oluşmuştur. IL-1RI'nin IL-1'i bağlayan bölümünün üzeri IL-R aksesuar proteini olarak adlandırılır. Bu bölüm sinyallerin başlatılmasında önemlidir. IL-1R II'nin sitoplazmik bölümü son derece kısadır. IL-1R II'nin IL-1RI'nin IL-1'i bağlamasının ve sinyallerinin azalması için yarışan tuzak reseptör olduğu düşünülmektedir. Her iki IL-1R'de membran yüzeyinde proteolitik ayrılma için hassastır. Böylece çözülmüş proteinler halinde bulunabilirler. IL-1'in sinyal iletiminde farklı bir mekanizma

ile fonksiyon görürler. Bu çözünmüş proteinler sirkülasyonda saptanabilir. Ek olarak IL-1R, IL-1R ile ilişkili protein (IL-1Rap) olarak adlandırılan ikinci bir alt birim ile bağlantılıdır (13).

Li ve Tseng'in (14) yaptıkları bir çalışmada IL-1 β 'nin kornea ve limbus epitel hücrelerinde üretildiği gösterilmiştir. IL-1 α farelerde alkali yanık sonrası kornea epitel hücrelerinin rejenerasyonu sırasında indüklenmektedir (15). Bu nedenle IL-1 α kornea ve konjunktiva epitel hücrelerinden bazı durumlarda üretilebilir (16).

Göz dokularında IL-1 çok sayıda önemli role sahiptir. Korneanın stroma hücrelerindeki matriks metalloproteinaz ailesindeki enzimleri aktive eder (17). Langerhans hücrelerinin sentripedal hareketini artırır (18) ve keratosit apoptozisi için bir aracı olabilir (19).

IL-1 yalnızca hasarlanma sürecini başlatmaz aynı zamanda keratinosit büyüme faktörüne hepatosit büyüme faktörünün üretimini artırarak iyileşme sürecinde de önemli rol oynar (20,21). Bu iki büyüme faktörü kornea epitel hücreleri için güçlü parakrin mitojenlerdir (22,23). İn vitro olarak IL-1 β 'nin kornea ve limbus fibroblastlarındaki diğer sitokin ve reseptör transkripsiyonu üzerinde en güçlü etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (20) ve in vivo olarak IL-1 α alkali yanık oluşmuş kornealarda başlangıçta belirgin şekilde uyarılmaktadır (15).

Normalde IL-1 α ve IL-1 β 'nin insan gözyaşındaki konsantrasyonları düşüktür. Bazı hastalıklarda IL-1'in gözyaşındaki konsantrasyonu artabilir ve göz yüzeyinde hasar ve tamir süreçlerinde anahtar rol oynayabilir (16).

İnterlökin-2 (IL-2)

T hücreleri tarafından üretilir. T ve B hücrelerinin çoğalması ve olgunlaşmasında anahtar rol oynar. Sitotoksik T hücre, natural killer ve lenfokinle aktive edilmiş öldürücü hücre aktivitesini artırır (13). Bazı üveitlerde saptanmıştır (14).

İnterlökin-3 (IL-3)

T hücreleri tarafından üretilir ve birçok hücrenin hematopoetik öncü molekülünün farklılaşmasını uyarır. Bu nedenle multi koloni stimulan faktör (multi-CSF) olarak adlandırılır (13).

İnterlökin-4 (IL-4)

T helper 2 hücreleri tarafından üretilir. Ig E üretimini artırır (24). Vernal keratokonjonktivit gibi oküler alerjik hastalığı olan bireylerin gözyaşında IL-4 konsantrasyonunda artış olduğu bildirilmiştir (25).

İnterlökin-5 (IL-5)

Eozinofiliden sorumlu esas sitokindir. Eozinofillerin olgunlaşmasını aktive eder, yaşam süresini uzatır ve enflamasyon bölgesinde toplanmalarını sağlar (13).

İnterlökin-6 (IL-6)

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın moleküler ağırlığı 26 kilodaltondur. İnterferon- β 2 (IFN- β 2) ve hepatosit stimulan faktör gibi çeşitli sinonim isimler tanımlanmıştır (26).

Makrofajlar ve T hepler lenfositler tarafından üretilir. IL-6 hem lenfoid hem de lenfoid olmayan hücreler üzerinde birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Konak savunmasında ve enflamatuvar cevaplarda önemlidir. IL-6'nın lökositlerde apoptozisi geciktirdiği gösterilmiştir (26). B hücrelerinin büyümesinde ve farklılaşmasında rol oynar. Ig E de dahil olmak üzere immünoglobulin üretimine neden olur. IL-6, T hücre büyümesini ve farklılaşmasını destekler. Ek olarak virüslere karşı sitotoksik T hücre cevabında etkilenir. IL-6 hematopoezde IL-3 ile sinerjik etki gösterir (13). IL-6'nın bir diğer önemli fonksiyonu da IL-1 ve TNF- α üretiminde baskılanmaya neden

olmasıdır. Böylece bu iki proinflatuar sitokinin oluşturduğu enflamatuar cevapların azaltılmasına yardımcı olur (26).

IL-6 ateş oluşumuna ve karaciğerde fibrinojen, serum amiloid A, haptoglobulin, C reaktif protein gibi akut faz proteinlerinin sentezine neden olur. Enflamatuar hastalıklarda eritrosit sedimentasyon hızının artması büyük oranda bu proteinlerin sentezindeki hızlanmayı yansıtır ve IL-6 eksikliğinde bu cevap hatalıdır. IL-6, karaciğerde albümin ve transferin sentezini azaltır ve hepatosit rejenerasyonunu artırır. IL-6'nın diğer önemli fonksiyonları içinde adrenokortikotropik hormon, prolaktin, büyüme hormonu ve luteinizan hormon gibi diğer ön hipofiz hormonlarını indüklemek sayılabilir (26).

Birçok sitokinden farklı olarak IL-6 serumda saptanabilir, fakat enflamasyon yokluğunda seviyesi düşüktür. Buna rağmen IL-6 bakteriyel ve viral enfeksiyonlara, enflamasyona ve travmaya cevap olarak hızlıca üretilir. Monositlerin IL-1, TNF veya lipopolisakkaritler tarafından stimülasyonu ile IL-6 ifadesi artar (13).

Yükselmiş IL-6 seviyeleri otoimmün hastalıklar, psöriasis ve melanom gibi bazı malignitelerle ilişkilidir (27). IL-6 seviyeleri vernal keratokonjonktivit, oküler pemfigoid ve Sjögren sendromu gibi oküler yüzeyin patolojik durumlarında artar (28-30). Thakur ve arkadaşları (31) gözün kapalı olduğu sürelerde proinflatuar sitokinlerin arttığını göstermişlerdir. Schultz ve Kunert'in (32) yaptığı bir çalışmada kontakt lens kullanmayanlarda gözyaşında IL-6 seviyesi saptanamazken, kontakt lens kullananlarda gözyaşı IL-6 seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir.

İnterlökin-8 (IL-8, CXCL8)

IL-8, CXCL8 olarak da adlandırılmıştır (33). Kemokin ailesinin üzerinde en çok çalışılan üyesidir (34).

Monosit / makrofajların yanında, IL-1 ve TNF- α 'nın retina pigment epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastları uyarmasıyla IL-8 salınmaktadır (35). Endotel hücrelerinde sentezlendikten sonra onların depo organelleri

olan *Weibel-Palade* cisimlerinde depolanır (36). İnsanlarda IL-8 proteini IL-8 geni tarafından kodlanır. Bu gen ve CXC kemokin gen ailesinin 10 üyesi, kemokin gen ailesi formunda, kromozom 4q'da yerleşmiştir (37).

Başlangıçta nötrofil kemotaktik faktör olarak adlandırılan IL-8'in nötrofiller, T hücreleri ve bazofiller üzerine kuvvetli kemotaktik, adezyon molekül sentezini artırıcı, aktive edici özelliği bulunmaktadır. Diğer sitokinlerden farkı, özellikle nötrofil granülositlerini aktive etmesidir (35). Oksidan stres, IL-8 salgılanımının artmasına neden olur. Tersi olarak da IL8, sağladığı hücre toplanması ile oksidan stres aracılarını artırmak suretiyle enflamasyonun lokalize edilmesinde anahtar parametreyi oluşturur (38).

Konjonktiva epitel hücrelerinin proinflamatuvar araçlarla uyarılması, enflamasyonu artırma yeteneğine sahip olan IL-8'in salınımına neden olur (39). Göz kapalıyken bakılan gözyaşında IL-8'in güçlü kemotaktik faktör ve predominant kemoatraktan olduğu gösterilmiştir (40). Tekrarlayıcı fliktenüler keratitte (41), kontakt lens kullanımında (40) ve Sjögren sendromu ilişkili kuru göz hastalığında (42) gözyaşında yüksek konsantrasyonlarda IL-8 saptanmıştır.

Thakur ve Willcox'un (6) yaptıkları bir çalışmaya göre IL-8, kornea patolojisi sırasında aktiftir ve kontakt lense bağlı oluşan lökosit cevabını sağlamaktadır.

İnterlökin-10 (IL-10)

IL-10, Th1 ve Th2 hücreleri tarafından üretilir. Aynı zamanda aktive olmuş B hücrelerinde, makrofajlarda, keratinositlerde de yapımı vardır (13). Lipopolisakkaritler ve TNF, IL-10'u indükler. IL-10'un ana görevi antiinflamatuvar ve immüsupresif etkinlik sağlamaktır. IL-10, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF ve diğer immün ve enflamatuvar özellik gösteren sitokinlerin üretimini güçlü şekilde baskılar. Aynı zamanda makrofajlara antijen sunumunu azaltır (13).

İnterlökin-12 (IL-12)

IL-12, dendritik hücreler ve makrofajlarda çeşitli patojenlere cevap olarak sentezlenir (13). IL-12, hücre aracılı immün cevabın geliştirilmesinde çok önemli rol oynar. IL-12'nin önemli bir fonksiyonu da öncül yardımcı T hücrelerinin Th1 alt grubuna dönüştürülmesini sağlamasıdır. IL-2 ve IL-18 ile birlikte sinerjik etki göstererek interferon- γ (IFN- γ) üretimini artırır. Aynı zamanda T lenfosit ve natural killer hücreleri çoğalmaya ve sitolitik aktiviteye yönlendirir (13).

İnterlökin-13 (IL-13)

IL-13, IL-4 ile benzer etkilere sahiptir. IL-13 ve IL-4, Th2 cevabının düzenlenmesinde birlikte çalışırlar (13).

Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF)

GM-CSF hematopoetik öncül moleküller üzerine etkilidir ve myelomonositik farklılaşmayı destekler. Aynı zamanda olgun nötrofil ve makrofajları aktive eder, onların mikrobiyal aktivitelerini artırır ve proinflamatuvar sitokin üretimini indükler (13). Lökositlerin kemotaksisini, süper oksit üretimini ve birçok kemoatraktanlara cevap olarak sitotoksik aktivitesini kolaylaştırır (43).

GM-CSF, lökositlerde yüzey adezyon moleküllerinin ifadesini arttırarak ve IgA Fc reseptörlerini düşük afiniteden yüksek afiniteli hale geçirerek fagositozu kolaylaştırır. İn vitro çalışmalarda periferik kanda bulunan lökositlerin sahip olduğu IgA reseptörleri normalde IgA bağımlı fagositozise katılmadıkları gösterilmiştir (43). Zıt olarak GM-CSF ile uyarılmış lökositlerde IgA bağımlı fagositozis gerçekleşir. Bu nedenle GM-CSF'nin, IgA'nın predominant immünoglobulin olduğu, mukoza bölgelerinde enflamatuvar cevaplarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (6).

İN vitro çalışmalarda GM-CSF ile uyarılmış lökositlerin yaşam sürelerinin daha uzun olduğu ve hem LTB₄ hem de trombosit aktive edici

faktör sentezleyip salgılayabildikleri tespit edilmiştir (44,45). IL-4 ve IL-13'ün yanında GM-CSF, dendritik hücrelerin in vitro üretimi için esas stimülatör sitokindir. Ek olarak GM-CSF eozinofillerin çoğalmasını ve aktivasyonunu sağlar ve fibroblastlar ve endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerinin artmasına neden olur. GM-CSF üretimi proinflamatuvar sitokinler ve lipopolisakkaritler tarafından uyarılır. Aktive lenfositlerden olduğu gibi uyarılmış diğer hücreler tarafından da üretilebilir. GM-CSF astım gibi patolojik durumlar dışında genelde kanda saptanamaz. Klinik olarak özellikle bazı enfeksiyon durumlarında, kemoterapiye bağlı nötropeni tedavisinde kullanılır. Myelodisplastik sendrom ve aplastik anemide de test edilmektedir (13).

Yapılan çalışmalarda kültüre edilmiş kornea epitel hücreleri, kornea fibroblastlarında, konjonktiva epitel hücrelerinde stimülasyonu takiben GM-CSF üretimi olduğu gösterilmiştir (46,47).

Thakur ve arkadaşlarının (3) yaptıkları bir çalışmaya göre kontakt lense bağlı akut kırmızı gözlü hastaların gözyaşlarında asemptomatik kontakt lens kullanıcıları ile karşılaştırıldığında GM-CSF düzeyleri artmaktadır.

Tümör nekrozis faktör (TNF)

Lenfositler ve makrofajlar tarafından üretilir. Makrofajlar, granülositler ve sitotoksik hücrelerin aktivasyonuna neden olur. TNF, Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) ifadesini ve antijen sunumunu artırır. TNF, monositlerin tümörisidal aktivitesini artırır ve mikroorganizmalardan korunmayı sağlar. TNF dolaşım yetmezliği ve sepsisemide görülen doku nekrozuna aracılık eder (13).

İnterferonlar (IFN)

İnterferon $-\alpha$ ve $-\beta$, MHC Class 1 uyarımını ve antiviral korunmayı sağlar. İNF- α ve IFN- β enfeksiyonun erken döneminde virüsle enfekte hücreler tarafından üretilir ve enfekte olmamış hücrelerde virüse karşı direnç geliştirir. IFN- γ (Makrofaj aktivatör faktör) T hücreleri ve büyük granüler lenfositler tarafından üretilir. Genellikle insan lökosit antijeni (HLA) -DR molekülleri ifade etmeyen birçok hücre tipinde Class II reseptör yapımını uyarma yeteneğine sahiptir. Böylece bu hücrelerin immün sürece katılmasını sağlar. IFN- γ makrofaj aktivasyonunu ve B hücre çoğalmasını uyarır (13).

2.5. GÖZE ÖZGÜ BAĞIŞIKLIK ÖZELLİKLERİ

Gözde meydana gelen enflamasyonun mekanizmaları diğer dokulardan farklıdır (48). İntraoküler enflamasyonun immunopatolojisinin sistemik inflamatuvar hastalıklardan farklı olmasının sebebi göz, beyin ve testislerin immün ayrıcalıklı bölgeler olmasından kaynaklanır. Oküler enflamasyona karşı hasarı durdurmak için birçok bölgesel immunsupresyon mekanizması devreye girer (48). Bunların en önemlileri, Fas ligand ifadesi, immünmodülatör sitokinler, immunsupresif nöropeptidler ve kompleman düzenleyici proteinlerdir (48).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 17.09.2014 tarihli GO 14/464-15 karar numaralı etik kurul izni alındı. Çalışmanın bütçesi için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden 21.01.2015 tarihinde 014 D12 101 008 proje koduyla 14472 TL destek alınmıştır. Tüm hastalardan çalışmaya dahil edilmeden önce aydınlatılmış onam alındı. Çalışma prospektif, karşılaştırmalı, kontrollü, klinik bir çalışma idi. Çalışmaya Eylül 2014- Mart 2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 80 hasta dahil edildi. 1. grup en az 6 ay süreyle silikon hidrojel kontakt lens kullanan ve meibomius bez disfonksiyonu olan 20 hasta; 2. grup en az 6 ay süreyle silikon hidrojel kontakt lens kullanan ve meibomius bez disfonksiyonu olmayan 20 hasta; 3. grup hiç kontakt lens kullanmamış ve meibomius bez disfonksiyonu olan 20 hasta; 4. grup ise hiç kontakt lens kullanmamış, meibomius bez disfonksiyonu olmayan 20 sağlıklı bireyden oluşmaktaydı.

Kontakt lens kullanan hastalar kontakt lenslerini günlük takıp çıkaran, kontakt lens kullanım sürelerine uyan hastalardı. Çalışmaya dahil edilen hastaların gözünde aktif enflamasyon bulgusu, kırmızı göz tablosu olmamasına dikkat edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 18-30 yaş arası, ek sistemik hastalığı olmayan, en az 6 ay süreyle silikon hidrojel kontakt lens kullanımı olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise silikon hidrojel dışı kontakt lens kullanan, kontakt lens kullanım süresi 6 aydan kısa olan, aktif oküler enfeksiyonu olan, intraoküler cerrahi geçirmiş, sistemik enflamatuvar hastalığı olan ve çalışmaya dahil olmak istemeyen hastalar olarak belirlendi.

Tüm hastalardan detaylı sistemik ve oftalmolojik öykü alındıktan sonra, ayrıntılı oftalmolojik değerlendirme yapılarak tashihsiz ve tashihli görme keskinlikleri, biyomikroskopik muayeneleri ve fundus incelemeleri yapıldı.

Meibomius bez disfonksiyonu varlığı ve evrelemesi Gözyaşı Filmi ve Oküler Yüzey Derneği (TFOS) Uluslararası Meibomius Bezi Disfonksiyonu Çalıştayı'nda sunulan kriterler baz alınarak yapılmıştır (Tablo 3.1). Buna göre MBD grubundaki tüm hastaların MBD düzeyi hafif ya da orta evrede bulunmuştur.

Tablo 3.1. Meibomius bez disfonksiyonu evrelemesi (10)

HASTALIK EVRELENDİRMESİ			
Evre	MBD evresi	Yakınmalar	Kornea Boyanması
1	+ (minimum değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Yok	Yok
2	++ (hafif değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Minimum - Hafif	Yok - sınırlı
3	+++ (orta derecede değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Orta	Hafif - orta; genelde periferik
4	++++ (şiddetli derecede değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Belirgin	Belirgin; ayrıca santral

“ARTI” HASTALIK
Mevcut veya birlikte oküler yüzey ve/veya göz kapağı bozuklukları

Tüm hastalara sırası ile OSDI oküler yüzey hastalığı değerlendirme anketi, gözyaşı örneği alınması, oküler yüzey boyanmasının incelenmesi, gözyaşı kırılma zamanının bakılması ve Schirmer testi yapılması basamakları uygulandı.

Oküler yüzey hastalık indeksi skorlamasında İrkeç ve ark. tarafından Türkçe validasyonu yapılan OSDI (Ocular Surface Disease Index) skorlama sistemi ile, kuru göz ile uyumlu oküler irritasyon semptomlarının subjektif değerlendirmesi yapıldı. OSDI skorlama sistemi 12 sorudan ve üç bölümden oluşmaktadır. Bunlar oküler semptomlar, görme ile ilgili fonksiyonları ve çevresel tetikleyici faktörleri içermektedir. İlk bölümde 5, ikinci bölümde 4, üçüncü bölümde ise 3 sorudan oluşmaktadır. Her bölümdeki oküler

semptomlar, sıklığına göre 0-4 arası puanlandırıldı (0=hiçbir zaman, 4=her zaman). Görme ile ilgili fonksiyonlar ve çevresel tetikleyici faktörleri içeren, ikinci ve üçüncü bölümde, semptomu tetikleyen durum ile karşılaşılması ise cevap geçersiz sayıldı. Skorlama, OSDI anketinde geçerli cevaplar, alınan soru sayısı üzerinden yapıldı. [Toplam puan x 25 / geçerli soru sayısı] işlemi ile 0-100 arası değişen OSDI skoru elde edildi (Şekil 3.1). OSDI skorlamasının sonuçları ODISSEY çalışma grubunun verileri baz alınarak 33'ün altı hafif; 33 ve üstü ağır olmak üzere 2 grup halinde incelendi (49).

OSDI SKORU

Aşağıdaki 12 soruyu hastanıza sorunuz ve hastanızın verdiği her cevap için uygun rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Daha sonra yanlarındaki yönlendirmeyi dikkate alarak A, B, C, D ve E kutularını doldurunuz.

GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?

	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
1. Gözler ışığa hassas	4	3	2	1	0
2. Gözlerde batma hissi	4	3	2	1	0
3. Gözlerde ağrı ya da yanma	4	3	2	1	0
4. Görmenin bulanıklaşması*	4	3	2	1	0
5. Görme azlığı*	4	3	2	1	0

1-5 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı

* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapmalıdır

GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNÜZDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?

	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okumuyor
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanmıyor
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanmıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor

6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı

GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?

	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
10. Rüzgarda	4	3	2	1	0	Rüzgarda bulunmuyor
11. Düşük nemli (çok kuru) yerlerde	4	3	2	1	0	Düşük nemli yerde bulunmuyor
12. Klimalı yerler	4	3	2	1	0	Klimalı yerde bulunmuyor

10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı

D için A, B ve C'yi toplayınız
(D = Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)

Cevaplanan toplam soru sayısı
(Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)






OSDI = (D x 25) / E

Şekil 3.1. OSDI skorum sistemi (50)

Tüm hastaların sağ gözünün alt forniksindeki gözyaşı menisküsünden topikal anestezi uygulanmaksızın, konjonktiva ve korneaya temastan kaçınılarak künt uçlu cam mikrokapiller tüp kullanılarak 50 mikrolitre (μ l) gözyaşı örneği toplandı. Kontakt lens kullanan grupta gözyaşı örnekleri kontakt lens çıkarıldıktan hemen sonra alındı. Gözyaşı örnekleri Ependorf

tüplere konularak 6000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra değerlendirme yapılıncaya kadar -80°C derin dondurucuda saklandı.

Oküler yüzey floresein kağıtları ile boyanarak değerlendirildi. Floresein kağıtları bir damla serum fizyolojik ile sulandırılarak alt bulber konjonktivaya uygulandı, hastanın gözünü açıp kapaması sağlanarak, boyanın oküler yüzeye yayılması sağlandı. Boya uygulandıktan sonra, kornea ve konjonktivanın boyanma paterni incelenerek, Oxford skalasına göre (50) evrelendirildi (Şekil 3.2).

OXFORD SKALASI				
PANEL	SAĞ GÖZ EVRE	SOL GÖZ EVRE	KRİTER	SÖZEL TANIMLAMA
A 	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	Panel A'ya eşit veya daha az	Yok
B 	I <input type="checkbox"/>	I <input type="checkbox"/>	Panel B'ye eşit veya daha az Panel A'dan daha fazla	Çok az
C 	II <input type="checkbox"/>	II <input type="checkbox"/>	Panel C'ye eşit veya daha az Panel B'den daha fazla	Hafif
D 	III <input type="checkbox"/>	III <input type="checkbox"/>	Panel D'ye eşit veya daha az Panel C'den daha fazla	Orta
E 	IV <input type="checkbox"/>	IV <input type="checkbox"/>	Panel E'ye eşit veya daha az Panel D'den daha fazla	Belirgin
>E	V <input type="checkbox"/>	V <input type="checkbox"/>	Panel E'den daha fazla	Şiddetli

Şekil 3.2. Oxford skalasına göre oküler yüzey boyanması (50)

Gözyaşı kırılma zamanı biyomikroskopta floresein damlatıldıktan sonra geniş ışık huzmeli ve kobalt mavisi filtreli bir biyomikroskop kullanılarak izlendi. Kornea alanında göz kırpmının durması ile ilk kırılma göstergesi kuru siyah noktanın görülmesi arasında geçen zaman saniye olarak ölçüldü ve üç ölçüm yapılarak ortalaması alındı. On saniye altındaki değerler azalmış kabul edildi. ODISSEY çalışma grubunun sonuçlarına göre 3 saniye ve altı ağır, 3 saniye üstü hafif olarak gruplandırıldı (49).

Schirmer testi için, 5 mm genişliğinde 35 mm uzunluğundaki 41 numara Whatman filtre kağıdı kullanıldı. Hastalara işlemden önce bir damla topikal anestezi madde %0,4'lik proparakain hidroklorid [Alcaine (Alcon Couvreur, Puurs, Belçika)] damlatıldı. Bir dakika beklendikten sonra Schirmer kağıdının 5 mm'lik kısmı kıvrılarak, alt kapak dış 1/3'üne yerleştirildi. Beş dakika sonra ıslanma miktarı, kapak kenarına denk gelen bölümden itibaren ölçüldü.

Toplanan gözyaşlarında sitokinlerden GM-CSF, IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-2R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, TNF- α , kemokinlerden MCP-1, IP-10, MIG, RANTES, Eotaxin, MIP-1 α , MIP-1 β 'nin seviyeleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi HLA Laboratuvarı'nda bulunan Luminex (Austin, Texas, ABD) isimli cihazda İnsan Sitokin 25-plex kiti (Invitrogen) (Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak saptandı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. İnsan sitokin 25-plex kiti

Luminex Analizi

1. 7 adet standart, 1 adet kör (blank) dilüsyon yöntemiyle hazırlandı.
2. Kuyucuklar 200 μ l yıkama solüsyonu ile 2 kez yıkandı.
3. 14 kuyucuğa standart solüsyonlardan 50 μ l, 2 kuyucuğa 50 μ l yıkama solüsyonu pipetlendi.
4. Diğer 80 kuyucuğa örneklerden 50 μ l pipetlendi.

5. Plate üzeri kapatılarak oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 500 rpm de 2 saat inkübe edildi. 2 saat inkübasyon sonrası kuyucuklardaki sıvı vakum ile aspire edildi.
6. 200 µl yıkama solüsyonu ile 2 kez yıkandı.
7. Tüm kuyucuklara 100 µl Biotin konjugat pipetlendi.
8. Plate üzeri kapatılarak oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 500 rpm de 1 saat inkübe edildi.
9. 1 saat inkübasyon sonrası kuyucuklardaki sıvı vakum ile aspire edildi.
10. 200 µl yıkama solüsyonu ile 2 kez yıkandı.
11. Tüm kuyucuklara 100µl Streptavidin-RPE pipetlendi.
12. Plate üzeri kapatılarak oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 500 rpm de 1/2 saat inkübe edildi.
13. 1/2 saat inkübasyon sonrası kuyucuklardaki sıvı vakum ile aspire edildi.
14. 100 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı.
15. Plate üzeri kapatılarak oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 500 rpm de 2 dakika inkübe edildi.
16. Plate üzeri kapatılarak örnekler luminex cihazında analiz edildi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Luminex cihazı

Sonuçlar *MiraiBio Masterplex* (ABD) data analiz programı kullanılarak analiz edildi. Analiz sonucunda sitokinler için belirlenen güvenli sınırdan yer almayan değerler dışlandı (Tablo 3.2).

Tablo3.2. Luminex kiti ile değerlendirilen sitokin ve kemokinlerin üst eşik değerleri

IL-1 β : 8800 pg/ml	IL-13: 19200 pg/ml	IFN- γ : 11350 pg/ml
IL-12: 11200 pg/ml	IL-5: 5100 pg/ml	IL-4: 42600 pg/ml
GM-CSF: 17700 pg/ml	IL-7: 6300 pg/ml	IL-6: 4950 pg/ml
IL-2: 10900 pg/ml	IFN- α : 13300 pg/ml	IL-17: 21950 pg/ml
IL-10: 22050 pg/ml	IL-15: 25400 pg/ml	TNF- α : 6700 pg/ml
IL-8: 10500 pg/ml	MCP-1: 16000 pg/ml	IL-2R: 21250 pg/ml
MIP-1 β : 7800 pg/ml	MIG: 3850 pg/ml	RANTES: 11700 pg/ml
MIP-1 α : 18100 pg/ml	Eotaxin: 3150 pg/ml	IP-10: 4650 pg/ml
IL-1RA: 106000 pg/ml		

Kontrol ve çalışma grupları için elde edilen değerler istatistiksel yöntemler kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics versiyon 22 (New York, ABD) paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren gruplarda one way ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırma yapıldı. p değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda değerlendirilen 80 hasta 4 gruba ayrıldı. 1. grup en az 6 ay süreyle silikon hidrojel kontakt lens kullanan ve meibomius bez disfonksiyonu olan 20 hasta, 2. grup en az 6 ay süreyle silikon hidrojel kontakt lens kullanan ve meibomius bez disfonksiyonu olmayan 20 hasta, 3. grup hiç kontakt lens kullanmamış ve meibomius bez disfonksiyonu olan 20 hasta, 4. grup ise hiç kontakt lens kullanmamış ve meibomius bez disfonksiyonu olmayan 20 sağlıklı kontrolden oluşmaktaydı.

Grupların yaş, cinsiyet, sigara içme durumu Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre 1. grubun yaş ortalaması 23,7 yıl olup 11 kadın 9 erkekten oluşmaktaydı ve 3 bireyde sigara kullanımı mevcuttu. Grup 2’nin yaş ortalaması 22,6 yıl olup 18 kadın 2 erkekten oluşmaktaydı ve 1 bireyde sigara içimi mevcuttu. Grup 3’te yaş ortalaması 22,4 yıl olup 11 kadın 9 erkekten oluşmaktaydı ve 1 bireyde sigara içimi mevcuttu. Grup 4’te yaş ortalaması 22,1 yıl olup 7 kadın 13 erkekten oluşmaktaydı ve 14 hastada sigara içimi mevcuttu.

Tablo 4.1. Grupların yaş/cinsiyet/sigara dağılımı

Parametre	KL+ MBD+ (Grup 1) (n=20)	KL+ MBD- (Grup 2) (n=20)	KL- MBD+ (Grup 3) (n=20)	KL- MBD- (Grup 4) (n=20)	p değeri
Yaş(yıl)	23,7±3,0	22,6±2,7	22,4±3,1	22,1±1,9	0.278
Cinsiyet (K/E)	11\9	18\2	11\9	7\13	0.052
Sigara(+/-)	3\17	1\19	1\19	6\14	0.070

Grup 1 ve 2’nin kullandığı kontakt lens marka dağılımları Tablo 4.2’de gösterilmiş olup bu sonuçlara göre Lotrafilcon B, Balafilcon A, Senofilcon A, Comfilcon A, Lotrafilcon A olmak üzere 5 farklı kontakt lens kullanımı mevcut olup yapılan ki-kare testi sonuçlarına göre gruplar arasında kontakt lens markası yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.673).

Tablo 4.2. Gruplara göre kontakt lens çeşitlerinin dağılımı

KL materyali	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)
Lotrafilcon B	9(%45)	11 (%55)
Balafilcon A	4 (%20)	4 (%20)
Senofilcon A	4 (%20)	3 (%15)
Comfilcon A	3 (%15)	1 (%5)
Lotrafilcon A	0 (%0)	1 (%5)

Grup 1 ve 2'nin kullanılan lens solüsyonu marka özellikleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Buna göre grup 1'de 8 hasta Opti-free (Alcon), 4 hasta Renu (Bausch&Lomb), 7 hasta Bio-true (Bausch&Lomb), 1 hasta Aqua fresh (Elegance); grup 2'de 11 hasta Opti-free (Alcon), 4 hasta Renu (Bausch&Lomb), 5 hasta Bio-true (Bausch&Lomb) kontakt lens solüsyonu kullanmaktaydı. 4 farklı kontakt lens solüsyonunun ki-kare testi ile karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.613$).

Tablo 4.3. Kontakt lens solüsyonlarının gruplara göre dağılımı

KL Solüsyonu	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)
Opti-Free	8 (%40)	11 (%55)
Renu	4 (%20)	4 (%20)
Bio-true	7 (%35)	5 (%25)
Aqua fresh	1 (%5)	0 (%0)

Grup 1 ve 2'nin kontakt lens kullanım süreleri 6 ay-1 yıl, 1-3 yıl ve >3 yıl olmak üzere 3 grupta incelendiğinde ki-kare testi ile incelemede gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.601$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kontakt lens kullanım süreleri

Kullanım Süresi	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)
6ay-1yıl	5 (%25)	3 (%15)
1-3yıl	6 (%30)	5 (%25)
>3yıl	9 (%45)	12 (%60)

Hastaların yapılan Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı ve Oxford skalasına göre floresein ile boyanma özellikleri incelendiğinde sağ göz ve sol göz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ve sonuçlar sağ göz değerleri baz alınarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında Schirmer sonuçları açısından one way ANOVA ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gözyaşı kırılma zamanı açısından yapılan karşılaştırmada grup 1'de grup 4'e göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p=0.048$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Gözyaşı fonksiyon testleri sonuçları

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)	p değeri
Schirmer testi (mm)	17,7±8,5	18,9 ±8,1	22,4±9,2	19,9 ±8,5	0.359
Gözyaşı kırılma zamanı (saniye)	7,1 ±2,6	8,5 ±3	8 ±2,5	9,4 ±1,9	0.048

Grupların Oxford skalasına göre floresein ile boyanma paternlerinin karşılaştırılmasında grup 1'de kontrol grubuna göre evre 1, evre 2 ve evre 3 tip boyanmanın daha fazla olduğunu, grup 3'te ise kontrollere göre grade 1 ve 2 tip boyanmanın daha fazla olduğu görüldü ($p=0.003$), (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Oxford skalasına göre boyanma sonuçları

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)
Evre 0	11 (%55)	16 (%80)	14 (%70)	19 (%95)
Evre1	2 (%10)	2 (%10)	3 (%15)	0 (%0)
Evre 2	2 (%10)	1 (%5)	3 (%15)	1 (%5)
Evre 3	5 (%25)	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)

Grupların OSDI skorlarının karşılaştırılmasında grup 1, grup 2 ve grup 3'te kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. OSDI değerleri 33 eşik değer alınarak 2 gruba ayrıldığında ise ki kare testi ile incelendiğinde 33 ve üstü değerlerin grup 1'de daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. OSDI sonuçları

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)	p değeri
OSDI	35,5 ±13,3	32,8±15,7	26,8 ±11,3	13,5 ±10,2	<0.001
OSDI≥33	12 (%60)	8 (%40)	5 (%25)	1 (%5)	0.002
OSDI<33	8 (%40)	12 (%60)	15 (%75)	19 (%95)	0.001

Grupların sitokin ve kemokin değerlerinin ortalamaları Tablo 4.8'de verilmiştir. Bu sitokin ve kemokin düzeylerinden IL-2, IL-6, MIP-1α, MIP-1b, RANTES ve TNF-α düzeylerinin Shapiro-Wilk testi ile normal dağılıma uymadığı görüldüğünden bunlar için Kruskal Wallis testi, diğer parametreler için ise one way ANOVA testi uygulanmıştır. Bu sonuçlara göre gruplar

arasında sitokin ve kemokin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tüm KL kullanan çalışma hastalarının birleştirilmesiyle oluşturulan KL grubu sitokin seviyeleri ile kontrol grubu sitokin seviyeleri Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hiçbir sitokin değerinde 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunların sonucu Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tüm meibomius bez disfonksiyonu olan çalışma hastalarının sitokin seviyeleri kontrol grubu olgularına ait gözyaşı sitokin seviyeleri ile Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hiçbir sitokin değerinde 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunların sonucu Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.8. Çalışma olgularının gözyaşı sitokin ve kemokin düzeyleri

Sitokin	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	Grup 4 (n=20)	p değeri
Eotaxin	200±295 pg/ml	239±307 pg/ml	141±219 pg/ml	267±484 pg/ml	0.678
GM-CSF	10±10 pg/ml	25±44 pg/ml	30±55 pg/ml	29±47 pg/ml	0.099
IFN-α	82±102 pg/ml	53±64 pg/ml	121±367 pg/ml	68±85 pg/ml	0.745
IFN-γ	267±412 pg/ml	730±988 pg/ml	172±363 pg/ml	256±586 pg/ml	0.176
IL-10	39±82 pg/ml	15±23 pg/ml	27±76 pg/ml	15±26 pg/ml	0.550
IL-12	74±116 pg/ml	83±194 pg/ml	49±84 pg/ml	47±88 pg/ml	0.772
IL-13	6±5 pg/ml	16±20 pg/ml	17±29 pg/ml	16±22 pg/ml	0.387
IL-15	1565±2614 pg/ml	443±499 pg/ml	651±1144 pg/ml	1027±1316 pg/ml	0.115
IL-17	51±76 pg/ml	60±92 pg/ml	52±102 pg/ml	37±61 pg/ml	0.865
IL-1β	30±44 pg/ml	44±69 pg/ml	78±201 pg/ml	43±66 pg/ml	0.597
IL-1RA	30438±4745 pg/ml	16053±2242 pg/ml	25883 ±7258 pg/ml	23327 ±4129 pg/ml	0.264
IL-2	24±26 pg/ml	26±32 pg/ml	47±87 pg/ml	42±59 pg/ml	0.886
IL-2R	50±62 pg/ml	33±56 pg/ml	51±61 pg/ml	60±83 pg/ml	0.652
IL-4	48±67 pg/ml	49±65 pg/ml	53±77 pg/ml	42±82 pg/ml	0.976
IL-5	12±13 pg/ml	8±8 pg/ml	73±222 pg/ml	8±15 pg/ml	0.504
IL-6	372±699 pg/ml	148±216 pg/ml	203±290 pg/ml	99±91 pg/ml	0.390
IL-7	705±1000 pg/ml	465±572 pg/ml	743±1291 pg/ml	933±1561 pg/ml	0.683
IL-8	2394±2474 pg/ml	3515±3424 pg/ml	3036±3419 pg/ml	2148±1843 pg/ml	0.485
MCP-1	2605±3478 pg/ml	2969±3591 pg/ml	1829±3401 pg/ml	1254±1804 pg/ml	0.374
MIG	1274±1855 pg/ml	1149±780 pg/ml	911±1006 pg/ml	801±940 pg/ml	0.715
MIP-1α	154±240 pg/ml	77±88 pg/ml	136±315 pg/ml	164±72 pg/ml	0.398
MIP-1β	217±618 pg/ml	79±131 pg/ml	139±327 pg/ml	92±115 pg/ml	0.415
RANTES	833±1303 pg/ml	323±402 pg/ml	392±487 pg/ml	346±414 pg/ml	0.575
TNF-α	34±53 pg/ml	24±36 pg/ml	31±48 pg/ml	27±40 pg/ml	0.991

Tablo 4.9. Kontakt lens kullanıcıları (KL) ile kontrol olguların gözyaşı sitokin seviyelerinin karşılaştırılması

Sitokin	KL grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=20)	p değeri
IL-17	55±83 pg/ml	37±61 pg/ml	0.491
IL-1β	37±57 pg/ml	43±66 pg/ml	0.694
IL-1RA	24406±17547 pg/ml	23327±17024 pg/ml	0.674
IL-2	25±28 pg/ml	42±59 pg/ml	0.949
IL-2R	41±59 pg/ml	60±83 pg/ml	0.336
IL-4	49±65 pg/ml	42±82 pg/ml	0.987
IL-5	10±10 pg/ml	8±15 pg/ml	0.234
IL-6	266±534 pg/ml	99±91 pg/ml	0.641
IL-7	588±818 pg/ml	933±1561 pg/ml	0.282
IL-8	2954±2993 pg/ml	2148±1843 pg/ml	0.640
MCP-1	2787±3491 pg/ml	1254±1804 pg/ml	0.099
MIG	1211±1401 pg/ml	801±940 pg/ml	0.202
MIP-1α	117±184 pg/ml	182±338 pg/ml	0.415
MIP-1β	150±452 pg/ml	92±115 pg/ml	0.875
RANTES	585±996 pg/ml	346±414 pg/ml	0.614
TNF-α	29±46 pg/ml	27±40 pg/ml	0.783
Eotaxin	219±298 pg/ml	267±484 pg/ml	0.677
GM-CSF	17±32 pg/ml	29±47 pg/ml	0.376
IFN-α	68±86 pg/ml	68±85 pg/ml	0.983
IFN-γ	492±776 pg/ml	256±586 pg/ml	0.349
IL-10	27±61 pg/ml	15±26 pg/ml	0.186
IL-12	78±157 pg/ml	47±88 pg/ml	0.426
IL-13	11±15 pg/ml	16±22 pg/ml	0.339
IL-15	1019±1964 pg/ml	1027±1316 pg/ml	0.581

Tablo 4.10. Meibomius bez disfonksiyonu olan olguların (MBD) kontrol olgular ile karşılaştırılması

Sitokin	MBD grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=20)	p değeri
IL-17	51±88 pg/ml	37±61 pg/ml	0.932
IL-1β	53±142 pg/ml	43±66 pg/ml	0.954
IL-1RA	28368±23799 pg/ml	23327±17024 pg/ml	0.532
IL-2	35±62 pg/ml	42±59 pg/ml	0.637
IL-2R	51±61 pg/ml	60±83 pg/ml	0.626
IL-4	51±71 pg/ml	42±82 pg/ml	0.955
IL-5	41±155 pg/ml	8±15 pg/ml	0.149
IL-6	292±545 pg/ml	99±91 pg/ml	0.707
Eotaxin	171±258 pg/ml	267±484 pg/ml	0.515
GM-CSF	20±40 pg/ml	29±47 pg/ml	0.288
IFN-α	101±266 pg/ml	68±85 pg/ml	0.593
IFN-γ	221±387 pg/ml	256±586 pg/ml	0.875
IL-10	33±78 pg/ml	15±26 pg/ml	0.288
IL-12	62±101 pg/ml	47±88 pg/ml	0.598
IL-13	12±21 pg/ml	16±22 pg/ml	0.500
IL-15	1145±2098 pg/ml	1027±1316 pg/ml	0.616
IL-7	722±1119 pg/ml	933±1561 pg/ml	0.571
IL-8	2742±2999 pg/ml	2148±1843 pg/ml	0.964
MCP-1	2228±3415 pg/ml	1254±1804 pg/ml	0.152
MIG	1092±1480 pg/ml	801±940 pg/ml	0.599
MIP-1α	145±277 pg/ml	182±338 pg/ml	0.699
MIP-1β	179±493 pg/ml	92±115 pg/ml	0.740
RANTES	618±1006 pg/ml	346±414 pg/ml	0.835
TNF-α	32±50 pg/ml	27±40 pg/ml	0.843

Tüm KL kullanan çalışma hastalarının birleştirilmesiyle oluşturulan KL grubu ve tüm meibomius bez disfonksiyonu olan olguların birleştirilmesiyle oluşan MBD grubunun OSDI ve GKZ değerleri kontrol gruba ait değerler ile t testi kullanılarak kıyaslandığında, hem KL grubu hem de MBD grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kontrol grubu ile çalışma gruplarının gözyaşı kırılma zamanı ve OSDI parametrelerinin istatistiksel olarak ve p değerleri ile karşılaştırılması

	KL ile kontrol grubu	MBD ile kontrol grubu
GKZ	0.035 *	0.008 *
OSDI	<0.001 *	<0.001 *

* İstatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Kontakt lensler, kırma kusuru olan kişilerde gözlüğe göre avantajları ve son yıllarda gelişen teknolojiler sayesinde daha fazla kullanılmaktadır. Kontakt lenslerin göz yüzeyi ve gözyaşı film tabaka üzerinde mekanik, hipoksik ve enflamatuar etkileri vardır (1).

Kontakt lensler gözyaşı lipit tabakayı bozarak gözyaşı kalınlığının azalmasına sebep olmaktadır (51,52). Gözyaşı incilmesi kontakt lens yüzeyinde korneaya göre daha hızlı olmaktadır (53). Bu kararsızlık daha ince gözyaşı filmine sebep olmakla birlikte, film tabaka kalınlıkları eşit dahi olsa kontakt lens önündeki pre-lens film tabaka daha kararsızdır. İnce ve kararsız gözyaşı, lipit tabakadaki değişikliklerle ilişkilidir. Gözyaşı lipit tabakadaki polar komponentler kontakt lens yüzeyine afinite göstererek gözyaşı buharlaşmasına ve böylece lens yüzey kuruluşuna sebep olmaktadır (51). Gözyaşı kararlılığını değerlendirmek için gözyaşı kırılma zamanının değerlendirildiği çalışmalarda kontakt lens kullanım öncesine göre gözyaşı kırılma zamanının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (54-56).

Arita ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmada kontakt lens kullanıcılarında gözyaşı kırılma zamanının daha düşük olduğu gösterilmiştir ve Schirmer testi sonuçlarında kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da Arita ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile benzer şekilde Schirmer testi sonuçlarında fark saptanmazken gözyaşı kırılma zamanı kontakt lens kullanan ve meibomius bez disfonksiyonu olan grupta daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar da kontakt lens kullanımının gözyaşı film tabakanın kararlılığını bozarak evoparatif tip kuru göz hastalığına sebep olabileceğini göstermektedir.

Kontakt lens kullanıcılarında pre-lens gözyaşı kırılma zamanının azalması hem hidrojel hem de silikon hidrojel kontakt lens kullanıcılarında rahatsızlık semptomları ile ilişkili bulunmuştur (57). Hom ve Bruce kontakt lens

kullanıcılarında kuruluk semptomlarına yol açan gözyaşı film disfonksiyonunu tanımlamak için GKZ eşik değerinin 3 saniye ve altı olmasının uygun olduğunu belirtmişlerdir (57). Bizim çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde gözyaşı kırılma zamanı 3 saniye veya altında bulunmamıştır. Bu da çalışmaya dahil edilen olgularda ağır bir gözyaşı fonksiyon bozukluğu olmadığını göstermektedir.

Yumuşak kontakt lens kullanıcılarında oküler yüzey değerlendirilmesinde kullanılan testlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada KL kullanıcılarında OSDI anket skorlarının daha yüksek, gözyaşı kırılma zamanının daha düşük, floreseinle boyanmanın daha fazla olduğu ve schirmer testi sonuçlarında farklılık olmadığı görülmüştür (58). Başka bir çalışmada da KL kullanıcılarında GKZ'nin daha kısa, oküler yüzey boyanmasının daha fazla ve impresyon sitolojisinde evre 2 ve 3 metaplazi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (59). Bizim çalışmamız da KL kullanıcılarında oküler yüzey boyanma skoru daha yüksek, gözyaşı kırılma zamanının daha düşük olduğunu göstermiştir. KL kullanımı gözyaşı film tabakada belirgin değişikliklere yol açmaktadır.

Sitokinler, inflamatuvar reaksiyonlar sırasında hücreler arası iletişimi sağlayan araçlardır. Bazı sitokinlerin tek başına veya diğer sitokinler ile birlikte mukoza inflamatuvar cevabının oluşması ve çoğaltılmasında inflamatuvar hücreleri aktive ettikleri ve erken sinyalleri oluşturdukları bilinmektedir (60).

Çeşitli dokular ve organların epitel hücreleri lokal inflamatuvar uyarılara cevap olarak sitokinleri sentez eder ve salgılar (47). Daha önce yapılan in vitro çalışmalarda kornea epitel hücrelerinin IL-6, IL-8, GM-CSF, LTB₄ üretme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (46, 60-62). Gamache ve arkadaşları (47) yaptıkları bir çalışmada kültüre insan konjonktiva epitel hücrelerinin uyarılmasına cevap olarak proinflamatuvar stokinlerden IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-1RA, TNF- α ve GM-CSF salgıladıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda gözyaşında IL-1RA, IL-1 β , IL-2, IL-2R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, IP-

10, MIG, RANTES, Eotaxin, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1 seviyeleri Luminex ile araştırıldı. Bu cihazın çalışma prensibi olan sitometrik boncuk bazlı ölçümle gözyaşında sitokinlerin araştırıldığı yayınlar bildirilmiştir (63,64).

Thakur ve arkadaşları (31) yaptıkları bir çalışmada sağlıklı kişilerden göz açıkken ve 3, 5 ve 8 saatlik uyku ile kapalı kaldıktan sonra toplanan gözyaşlarında IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF ve LTB₄ seviyelerini araştırmışlardır. IL-1 β göz açıkken ve kapalı kaldıktan sonra toplanan gözyaşında saptanamamıştır. IL-6, GM-CSF göz açıkken toplanan gözyaşında saptanamamış, kapalı kaldıktan sonra ise saptanabilmiştir. IL-8 ve LTB₄ göz kapalı kaldıktan sonra toplanan göz yaşında, açıkken toplanana göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda göz açıkken alınan gözyaşında sitokinler saptanabilmiştir. Bu da bize Luminex'in ELISA'ya göre inflamatuvar mediatörlerin değerlendirilmesinde daha hassas bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak Leng ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Luminex yönteminin ELISA'ya göre daha hassas olduğu düşüncelerini bildirmişlerdir (65).

Gözyaşında IL-1 β seviyesi daha önce yapılan bazı çalışmalarda ELISA yöntemiyle araştırılmış ve saptanamamıştır (6,40). Bizim yaptığımız çalışmada ise gözyaşı IL-1 β kontakt lens gruplarında ve kontrol grubunda saptanmıştır. Bunun nedeni Luminex'in ELISA'ya göre daha hassas olması şeklinde yorumlanabilir.

Thakur ve Willcox (40), yaptıkları bir çalışmada kontakt lens kullanmayan, %58 su içeriğine sahip Etafilcon A materyal bazlı kontakt lens kullanan (kontakt lense adapte) ve ilk defa bu çalışma için kontakt lens taktırılan (kontakt lense adapte olmayan) sağlıklı kişilerde uyku sonrasında gözyaşında ELISA ile IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF ve LTB₄ araştırmışlardır. IL-1 β düzeyi hiçbir hastada saptanamamıştır. Kontakt lense adapte olmayan grupta 8 saatlik uyku sonrasında IL-6, IL-8 ve LTB₄ seviyeleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük saptanmıştır. Kontakt lense adapte grupta IL-8 seviyesi diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Thakur ve Willcox çalışmalarında kontakt lense bir

gecelik uykunun, bazı inflamatuvar mediatörlerin seviyelerini kontakt lens kullanmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak etkileyebileceğini, fakat bu etkinin kontakt lense adapte olup olmamaya göre değişebileceğini göstermişlerdir. Thakur ve Willcox (6) yaptıkları başka bir çalışmada kontakt lense bağlı akut kırmızı göz ve kontakt lense bağlı periferik ülser gelişen hastaların refleks gözyaşı ile asemptomatik hastaların refleks gözyaşını karşılaştırmalı olarak ELISA ile IL-1 β , IL-6, IL-8, GM-CSF seviyelerini araştırmışlardır. Kontakt lense bağlı akut kırmızı gözü olan olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GM-CSF, IL-8, LTB₄ seviyelerinde artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki hastalarda bu sitokin seviyelerinde artış görülmemesi, hastaların hiçbirinde akut kırmızı göz tablosu bulunmaması ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Nakamura ve arkadaşları (16), sağlıklı bireylerde bazal ve refleks gözyaşında inflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, IL-8 düzeylerini ELISA ile araştırmışlardır. Bazal gözyaşında IL-1 β , IL-6 ve IL-8'in konsantrasyonlarını sırasıyla 12 \pm 2 pg/ml, 226 \pm 29 pg/ml ve 731 \pm 116 pg/ml olarak saptamışlardır. Refleks gözyaşında IL-1 β düzeyi saptanamamış, IL-6 ve IL-8 konsantrasyonları ise sırasıyla 11 \pm 1 pg/ml ve 276 \pm 47 pg/ml olarak saptanmıştır. Refleks gözyaşındaki IL-1 β , IL-6, IL-8 seviyeleri bazal gözyaşındakine göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. İnflamasyon bulgularının olmadığı gözlerde IL-6 ve IL-8'in saptanması bu sitokinlerin sadece oküler enflamasyonda değil, aynı zamanda oküler yüzey devamlılığının sağlanmasında da rol oynayabileceğini düşündürmüştür (16). Bizim çalışmamızda sitokin düzeylerinin KL grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamasının bir nedeni gözyaşı alırken kapak kenarına ve korneaya temastan kaçınmamıza rağmen ışık uyarana bağlı refleks salgılanım sonucu gözyaşı sitokinlerinin dilüsyona uğramasının olabileceğini düşündürmüştür.

Schultz ve arkadaşlarının (32) yaptıkları çalışmada kontakt lens kullanan ve kullanmayan asemptomatik hastalarda gözyaşı bazal IL-6 seviyeleri araştırılmıştır. Kontakt lens kullananlarda IL-6 saptanmasına rağmen kontakt lens kullanmayan grupta gözyaşında IL-6 saptanmamıştır.

Kontakt lens kullanan 3 hastanın lensleri 1 hafta süre ile çıkarılmış ve 6. günde alınan gözyaşı örneğinde IL-6 seviyesi saptanamamıştır. Bu hastalar yeniden lens kullanmaya başladıklarında gözyaşı IL-6 seviyesi 24 saat içinde yeniden eski değerine artış göstermiştir. Bu çalışmada kontakt lense bağlı olarak hastalarda artmış IL-6 seviyelerinin klinik belirteç olarak değerlendirilebileceği ve kontakt lens varlığının IL-6 üretimini stimüle edebileceği bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada konvansiyonel hidrojel KL'ler kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda gözyaşı IL-6 seviyesinin KL kullanıcıları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamasının nedeni bizim olgularımızın hepsinin silikon hidrojel KL kullanıyor olmasının olabileceği düşünülmüştür.

Poyraz ve arkadaşlarının (66) yaptığı bir çalışmada silikon hidrojel kontakt lens ile konvansiyonel kontakt lensler karşılaştırılmış ve gözyaşı IL-6 ve IL-8 seviyeleri her iki grupta da 6 aylık kontakt lens kullanım sonrası artış göstermiştir. Bizim çalışmamızda KL kullanan ve MBD olan grupta IL-6 ortalama değeri 373 ± 699 pg/ml kontrol grubunda ise 99 ± 91 pg/ml bulunmuştur ve standart sapmalarının yüksek oluşunun sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür. Kontakt lens kullanan hastaların kontakt lens kullanmaya başlamadan önceki gözyaşı sitokin seviyeleri ile kontakt lens kullanmaya başladıktan sonraki gözyaşı sitokin seviyelerini karşılaştırmanın klinik olarak daha anlamlı sonuçlar verebileceği düşünülmüştür.

Kallinikos ve arkadaşları (67), 12 ay boyunca 30 gün sürekli Lotrafilcon A silikon hidrojel KL kullanan, Menicon Z-alpha sert gaz geçirgen KL kullanan ve kontrol grubu olarak kontakt lens kullanmayan hastaların gözyaşında ELISA ile IL-8 seviyelerini araştırmışlardır. Bu çalışmada gözyaşı IL-8 konsantrasyonu, sert gaz geçirgen kontakt lens grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanırken silikon hidrojel kontakt lens grubunda anlamlı farklılık saptanamamıştır. Bu da bizim çalışmamızla korele olarak silikon hidrojel KL'lerin gözyaşı enflamatuar sitokinler üzerine anlamlı etki yapmayabileceğini düşündürmüştür.

Moschos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KL kullanıcılarında gözyaşı eotaksin düzeyi 2698 ± 233 pg/ml, kontrol grubunda ise 1498 ± 139

pg/mL bulunmuş olup papilla evresi ile orantılı bulunmuştur (68). Bizim hastalarımızın hiçbirinde papiller konjonktivit izlenmemiş olması eotaksin düzeylerinin papiller konjonktivit ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

IL-6'nın önemli bir fonksiyonu IL-1 ve TNF- α üretiminde baskılanmaya neden olmasıdır (31). Böylece bu iki proinflamatuvar sitokinden kaynaklanan inflamatuvar cevabın baskılanmasını sağlar. IL-1 ve TNF- α seviyelerinin yükselmemesinin bir nedeni de IL-6 baskılanması olabilir.

Willcox ve arkadaşlarının çalışmasında Galyfilcon A silikon hidrojel kontakt lens kullanıcılarında oküler rahatsızlık ve gözyaşı IL-1 β , IL-1RA, IL-2, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -12p70, -13, -15, -17, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, G-CSF, PDGF-BB, FGF-b, VEGF, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , eotaksin, IP-10, RANTES seviyelerinin ilişkisi araştırılmış, VEGF dışında hiçbir sitokin/kemokin kontrol grubuyla kıyaslandığında ilişkili bulunmamıştır (69). Bizim çalışmamızda çalışılan sitokinlerin hiçbirinde yükseklik saptamamış olmaları silikon hidrojel kontakt lens kullanımının gözyaşı sitokinlerinde artışa sebep olmayabileceğini düşündürmüştür.

González-Pérez ve arkadaşlarının yaptığı, 12 ay süreyle silikon hidrojel kontakt lens kullanan 28 hasta, refraktif cerrahi geçirmiş 32 hasta ve 32 kontrol olgusunun gözyaşı IL-6, IL-8, MMP-9 ve EGF düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada EGF'nin kontakt lens ve refraktif cerrahi grubunda; IL-6, IL-8 ve MMP-9'un sadece refraktif cerrahi grubunda artış gösterdiği gösterilmiştir (70). IL-6 ve IL-8 seviyelerinin silikon hidrojel kontakt lens kullanıcılarında artış göstermeyebileceği düşünülmüştür.

Enríquez-de-Salamanca ve arkadaşları hafif ve orta MBD ilişkili evaporatif tip kuru göz olan 23 hastanın gözyaşı EGF, IL-1RA, IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IP-10, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF seviyelerini luminex ile inceledikleri bir çalışmada sadece IL-6, IL-8, IL-1RA ve EGF seviyelerinin orta dereceli MBD varlığında yükseldiğini göstermişler fakat sitokinlerden EGF, IL-1RA, IL-8, IP-10 ve VEGF olguların %94-100'ünde saptanabilmiştir (71). Bizim çalışmamızda meibomius bez disfonksiyonu grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmamış olması, hafif ve orta dereceli meibomius

bez disfonksiyonunun gözyaşı sitokin seviyelerinde artış ile korelasyon göstermeyebileceğini düşündürmüştür.

Lam ve arkadaşları MBD olan ve olmayan kuru göz hastaları ile sağlıklı kontrollerde gözyaşı EGF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ , TNF- α , IL-8, MIP-1 α ve RANTES seviyelerini luminex ile incelemişler ve MBD ve kuru gözün birlikte olduğu grupta gözyaşı IL-12 ve RANTES seviyelerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir (72). Bizim çalışmamızdaki meibomius bez disfonksiyonu olan olgularda belirgin bir kuru göz hastalığı eşlik etmiyor olması bu sitokin seviyelerinin yükselmemesinde etkili olmuş olabileceğini düşündürmüştür.

Yoon ve arkadaşlarının (73) Sjögren sendromu, Sjögren sendromu dışı kuru göz hastalığı ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı bir çalışmada kuru göz hastalarını gözyaşı kırılma zamanı 5 saniyenin altında olan, Schirmer testi sonuçları 10 mm altı olan, rose bengal ile oküler yüzey boyanması evre 3 ve üstü hastalardan seçerek, gözyaşı IL-6 ve TNF- α düzeylerini karşılaştırılmış, kuru göz hastalarının gözyaşı IL-6 ve TNF- α düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Yine Massingale ve ark. (74) da 7 kuru göz hastasının gözyaşı IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β ve IL-8 düzeylerini Human Cytokine 10-plex; Invitrogen kiti kullanarak araştırmış ve kontrol grubuna göre kuru göz hastalarında daha yüksek ve hastalığın şiddeti ile de korelasyon gösterdiğini göstermişlerdir. Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda ağır bir kuru göz tablosu bulunmadığından oküler yüzey enflamatuvar sitokinlerinde anlamlı bir artış gerçekleşmemiş olabileceği düşünülmüştür.

Narayanan ve ark. (75) orta şiddetli kuru gözü olan hastaların subjektif parametre olarak semptom anketi, objektif parametre olarak gözyaşı ozmolaritesi ve gözyaşı kırılma zamanını değerlendirmişler ve ELISA ile hastaların gözyaşı IL-1 β seviyelerini, konjonktiva epitel hücrelerinde impresyon sitolojisi ile IL-1 β , IL-6, IL-8, büyüme ilişkili onkogen (GRO), hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1), tümör nekroz faktör ilişkili apoptozis indükleyici ligand (TRAIL) ve ephrin 5 ifadesini kontrol olgular ile karşılaştırmışlar ve sonuçta kontrol grubuna göre fark bulmamış ve orta

şiddetli kuru göz hastalarında başka enflamatuar yolakların ya da etyolojilerin rol oynayabileceğini düşündüklerini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki hastalarda da oküler yüzey semptomlarının nispeten düşük olması ve meibomius bez disfonksiyonunun da hafif ve orta düzeyde olması bu hastalarda olası oküler yüzey enflamasyonunda başka araçların etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Acera ve ark. (76) farklı oküler yüzey hastalıklarında gözyaşı IL-1 β , IL-6 ve MMP-9 seviyelerini araştırmışlar ve MMP-9'un konjonktivaşalazis, oküler allerji, kuru göz ve blefarit hastalarında kontrol gruba göre daha yüksek olduğunu, IL-1 β ve IL-6'nın ise sadece konjonktivaşalazis olgularında yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim olgularımızın hiçbirinde konjonktivaşalazis görülmemiş olmasının IL-1 β ve IL-6 seviyelerinde yükselme görülmemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yılmaz ve arkadaşlarının (77) rozasealı hastalarda gözyaşı ve serum sitokin seviyelerini luminex ile değerlendirdiği çalışmada oküler tutulumu olan, olmayan hastalar ve kontrol olgularını karşılaştırmışlardır. Oküler tutulumu olan ve olmayan rozasealı hastalarda gözyaşı IL-10 ve VEGF seviyesi daha düşük; serum IL-8 seviyesi ise oküler tutulumu olan rozasealı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. IL-1 α , MIP-1 α ve IL-6 seviyelerinde anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir (77). Rozasealı hastalar ve kontrol grubunda luminex teknolojisi ile serum ve gözyaşı sitokin ve büyüme faktörlerinin ölçümünün geniş varyasyon gösterdiği, oküler inflamasyonun etyopatogenezine açıklık getirmek için korneal tutulumu olan hastalarda çalışma yapmanın daha anlamlı olabileceği görüşüne varmışlardır (77). Bizim çalışmamızda da kontakt lens kullanan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamasının nedeni bizim çalışmamızdaki hastalarda korneal etkilenmenin olmaması, yeni nesil silikon hidrojel kontakt lenslerin oküler yüzey enflamasyonu üzerine minimal bir etkiye sahip olması ya da luminex teknolojisinin bu hastalarda geniş varyasyon gösteriyor olması olabileceği düşünülmüştür.

Mevcut çalışmada KL kullanan ve MBD olan hastalarda gözyaşı kırılma zamanı, oküler yüzey boyanması kontrol grubuna göre farklı bulunmuş olup, gözyaşı sitokin ve kemokin seviyeleri ile korelasyon bulunmamıştır. Bu sonuç hastaların meibomius bez disfonksiyonunun hafif ve orta evrede olması, KL kullanımlarının düzgün olması, KL kullanım zamanlarına uyum göstermiş olmaları ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda elde edilen bulgular ile meibomius bez disfonksiyonu ve kontakt lens kullanımının ayrı ayrı veya beraber olarak gözyaşı enflamatuar sitokinleri tetiklemediği ancak gözyaşı kararlılığını bozarak hastalarda kuru göz ilişkili semptomlara yol açabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. Kontakt lens kullanan ve meibomius bez disfonksiyonu olan grupta gözyaşı kırılma zamanının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi.
2. Kontakt lens kullananlarda OSDI skorlarının daha yüksek olduğu tespit edildi.
3. Kontakt lens kullanan ve meibomius bez disfonksiyonu olanlarda oküler yüzey boyanmasının daha fazla olduğu tespit edildi.
4. Meibomius bez disfonksiyonu olan olgular ve kontakt lens kullanan olgular ile kontrol grubu arasında Schirmer testi sonuçları açısından fark olmadığı tespit edildi.
5. Gözyaşı sitokin seviyelerinin, kontakt lens kullanımı ve meibomius bez disfonksiyonuna bağlı artış göstermediği tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Efron N. Soft contact lenses. "Contact lens practice". 2. baskı. Oxford: Butterworth-Heinemann/Elsevier, 2010: 1-397.
2. Suhecki JK, Donshik P, Ehlers WH. Contact lens complications. *Ophthalmol Clin North Am.* 2003; 16(3): 471-84.
3. Dumbleton K. Noninflammatory silicone hydrogel contact lens complications. *Eye Contact Lens.* 2003; 29: 186-9.
4. Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology.* 2009; 116(3): 379-384.
5. Oppenheim JJ, Zachariae COC, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene intercrine cytokine family. *Ann Rev Immunol.* 1991; 9: 617- 648.
6. Thakur A, Willcox MD. Cytokine and lipid inflammatory mediator profile of human tears during contact lens associated inflammatory diseases. *Exp Eye Res.* 1998; 67(1): 9-19.
7. Şengör T. Yumuşak kontakt lensler. "TOD 35. Nisan Kurs Kitabı". Ankara 2015; 315-321.
8. Sorbara L, Jones L, Williams-Lyn D. Contact lens induced papillary conjunctivitis with silicone hydrogel lenses. *Cont Lens Anterior Eye.* 2009; 32(2): 93-6.
9. Gasson, A., & Morris, J. A. The tear film and dry eyes "The contact lens manual". 3. Baskı. Edinburgh: Butterworth-Heinemann, 2010: 200-240.
10. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(4): 2006-2049.

11. Lemp MA, Blackman HJ. Ocular surface defense mechanisms. *Ann Ophthalmol.* 1981; 13(1): 61-63.
12. Lewinson W, Jawetz E. "Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji". Ankara: Güneş Kitabevi, 1998: 327-400.
13. Abbas A. "Cellular and molecular immunology". 5. baskı. Philadelphia: Saunders, 2003: 243-275.
14. Li DQ, Tseng SC. Three patterns of cytokine expression potentially involved in epithelial-fibroblast interactions of human ocular surface. *J Cell Physiol.* 1995; 163(1): 61-79.
15. Sotozono C, He J, Matsumoto Y, Kita M, Imanishi J, Kinoshita S. Cytokine expression in the alkali-burned cornea. *Curr Eye Res.* 1997; 16: 670-676.
16. Nakamura Y, Sotozono C, Kinoshita S. Inflammatory cytokines in normal human tears. *Curr Eye Res.* 1998; 17(6):673-676.
17. Girard MT, Matsubara M, Fini ME. Transforming growth factor- β and interleukin-1 modulate metalloproteinase expression by corneal stromal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32: 2441-2454.
18. Niederkorn JY, Peeler JS, Mellon J. Phagocytosis of particulate antigens by corneal epithelial cells stimulates interleukin-1 secretion and migration of Langerhans cells into the central cornea. *Reg Immunol.* 1989; 2: 83-90.
19. Wilson SE, He Y-G, Weng J. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res.* 1996; 62: 325-338.
20. Li D-Q, Tseng SCG. Differential regulation of keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor/scatter factor by different cytokines in human corneal and limbal fibroblasts. *J Cell Physiol.* 1997; 172: 361-372.
21. Weng J, Mohan RR, Li Q, Wilson SE. IL-1 up regulates keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor mRNA and protein production

- by cultured stromal fibroblast cells: interleukin-1 β expression in the cornea. *Cornea*. 1997; 16: 465-471.
22. Sotozono C, Kinoshita S, Kita M, Imanishi J. Paracrine role of keratinocyte growth factor in rabbit corneal epithelial cell growth. *Exp Eye Res*. 1994; 59: 385-391.
 23. Wilson SE, Walker JW, Chwang EL, He YG. Hepatocyte growth factor, keratinocyte growth factor, their receptors, fibroblast growth factor receptor-2, and the cells of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993; 3: 2544-61.
 24. Gauchat JF, Lebman DA, Coffman RL, Gascan H, de Vries JE. Structure and expression of germline transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to Ig E production. *J Exp Med*. 1990; 172: 463-73.
 25. Fujishima H, Takeuchi T, Shinozaki N, Saito I, Tsubota K. Measurement of IL-4 in tears of patients with seasonal allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Clin Exp Immunol*. 1995; 102: 395-98.
 26. Biffle WL, Moore EE, Moore FA, Barnett CC Jr, Carl VS, Peterson VN: Interleukin-6 delays neutrophil apoptosis. *Arch Surg*. 1996; 131: 24-8.
 27. Simpson RJ, Hammacher A, Smith DK, Matthews JM, and Ward LD. Interleukin-6: structure-function relationships. *Protein Sci*. 1997; 6: 929-55.
 28. Leonardi A, Borghesan F, Depaoli M, Plebani M, Secchi G. Procollagens and inflammatory cytokine concentrations in tarsal and limbal vernal keratoconjunctivitis. *Exp Eye Res*. 1988; 67: 105-12.
 29. Lee SJ, Li Z, Sherman B, Foster CS. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993; 34: 3522-5.
 30. Tishler M, Yaron I, Geyer O, Shiraz, I, Naftaliev E, Yaron M. Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjögren's syndrome. *Ophthalmology*. 1998; 105: 2327- 29.

31. Thakur A, Willcox MD, Stapleton F. The proinflammatory cytokines and arachidonic acid metabolites in human overnight tears: homeostatic mechanisms. *J Clin Immunol.* 1998; 18: 61-70.
32. Schultz CL, Kunert KS. Interleukin-6 levels in tears of contact lens wearers. *J Interferon Cytokine Res.* 2000; 20: 309-10.
33. Bacon K, Baggiolini M, Broxmeyer H, Horuk R, Lindley I, Mantovani A, Maysushima K, Murphy P, Nomiyama H, Oppenheim J, Rot A, Schall T, Tsang M, Thorpe R, Van Damme J, Wadhwa M, Yoshie O, Zlotnik A, Zoon K. Chemokine/ chemokine receptor nomenclature. *J Interferon Cytokine Res.* 2002; 22(10): 1067-1068.
34. Horuk R. The interleukin-8 receptor family: from chemokines of malaria. *Immunol Today.* 1994; 15: 169-174.
35. Elnor VM, Strieter RM, Pavilack MA, Enler SG, Remick DG, Danforth JM, Kunkel SL. Human corneal interleukin-8, IL-1 and TNF-induced gene expression and secretion. *Am J Pathol.* 1991; 139: 977-988.
36. Utgaard JO, Jahnsen FL, Baka A, Brandtzaaeg P, Haraldsen G. Rapid secretion of prestored interleukin-8 from Weibel-Palade bodies of microvascular endothelial cells. *J Exp Med.* 1998; 188(9): 1751-1756.
37. Modi WS, Dean M, Seanez HN, Mukaida N, Matsushima K, O'Brien SJ. Monocyte- derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF/IL-8) resides in a gene cluster along with several other members of the platelet factor 4 gene superfamily. *Hum Genet.* 1990; 84(2): 185-187.
38. Vlahopoulos S, Boldogh I, Casola A, Brasier AR. Nuclear factor-kappa B-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood.* 1999; 94(6): 1878-1889.
39. Smit EE, Sra SK, Grabowski LR, Ward SL, Trocme SD. Modulation of IL-8 and RANTES release in human conjunctival epithelial cells. *Cornea.* 2003; 22: 332-337.
40. Thakur A, Willcox MDP. Contact lens wear alters the production of certain inflammatory mediators in tears. *Exp Eye Res.* 2000; 70: 255-259.

41. Hashida N, Ohguro N, Yamamoto S, Nakagawa Y, Tano Y. Unusual neutrophil infiltration under the soft contact lens in a patient with Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2003; 47: 469-472.
42. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res.* 1999; 19: 201-211.
43. Weisbart RH, Kacena A, Schuh A, Golde DW. GM-CSF induces human PMN IgA- mediated phagocytosis by an IgA Fc reseptor activation mechanism. *Nature.* 1988; 332: 647-648.
44. Di Persio JF, Billing P, Williams R, Gasson JC. Human granulocyte-macrophage colony stimulating factor and other cytokines prime human neutrophils for enhanced arachidonic acid release and LTB4 synthesis. *J Immunol.* 1988; 140: 4315-4322.
45. Wirthmueller UA, De Weck L, Dahinden CA. Paf production in human neutrophils by sequential stimulation with GM-CSF and the chemotactic factors C5a or fMLP. *J Immunol.* 1989; 142: 3213-3218.
46. Cubitt CL, Lausch RN, Oakes JE. Differential regulation of granulocyte-macrophage colony stimulating factor gene expression in human corneal cells by pro-inflammatory cytokines. *J Immunol.* 1994; 153: 232-240.
47. Gamache DA, Dimitrijevic SD, Weimer LK, Lang LS, Spellman JM, Graff G, Yanni JM. Secretion of proinflammatory cytokines by human conjunctival epithelial cells. *Ocul Immunol Inflamm.* 1997; 5(2): 117-128.
48. Streilen JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(11): 879-889.
49. Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, İrkeç M, Benítez del Castillo J, Geerling G, Labetoulle M, Bonini S; ODISSEY European Consensus Group members. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98(9): 1168-1176.
50. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45: 221–226.

51. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient- related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47: 1319–1328.
52. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J.* 1995; 21: 221–232.
53. Nichols JJ, Mitchell GL, King-Smith PE. Thinning rate of the precorneal and prelens tear films. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46: 2353–2361.
54. Faber E, Golding TR, Lowe R, Brennan NA. Effect of hydrogel lens wear on tear film stability. *Optom Vis Sci.* 1991; 68: 380–384.
55. Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, Sweeney D, Willcox MD. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 5116–5124.
56. Chui WS, Cho P, Brown B. Soft contact lens wear in Hong Kong-Chinese: predicting success. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2000; 20: 480–486.
57. Hom MM, Bruce AS. Prelens tear stability: relationship to symptoms of dryness. *Optometry.* 2009; 80: 181–184.
58. Muselier-Mathieu A, Bron AM, Mathieu B, Souchier M, Brignole-Baudouin F, Acar N, Brétillon L, Creuzot-Garcher C. Ocular surface assessment in soft contact lens wearers; the contribution of tear osmolarity among other tests. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(4): 364-369.
59. Sengor T, Aydin Kurna S, Ozbay N, Ertek S, Aki S, Altun A. Contact lens-related dry eye and ocular surface changes with mapping technique in long-term soft silicone hydrogel contact lens wearers. *Eur J Ophthalmol.* 2012; 22(7): 17-23.
60. Kernacki KA ve Berk RS. Characterization of arachidonic acid metabolism and the polymorphonuclear leukocyte response in mice infected intracorneally with *Pseudomonas aeruginosa*. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36: 16-23.

61. Cubitt CL, Lausch RN, Oakes JE. Differences in IL-6 gene expression between cultured human corneal epithelial cells and keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36: 330-336.
62. Cubitt CL, Tang Q, Monteiro CA, Lausch RN, Oakes JE. IL-8 gene expression in cultures of human corneal epithelial cell keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34: 3199-3206.
63. Malvitte L, Montange T, Vejux A, Baudouin C, Bron AM, Creuzot-Garcher C, Lizard G. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears patient with glaucoma topically treated with chronic drugs. *Br J Ophthalmol.* 2007; 1: 29-32.
64. Leonardi A, Curnow SJ, Zhan H, Calder VL. Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36: 777-784.
65. Leng SX, Mcelhaney JE, Walston JD, Xie D, Fedarko NS, Kuchel GA. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *The Journals of Gerontology.* 2008; 63: 879-884.
66. Poyraz C, Irkec M, Mocan MC. Elevated tear interleukin-6 and interleukin-8 levels associated with silicone hydrogel and conventional hydrogel contact lens wear. *Eye Contact Lens.* 2012; 38(3): 146-149.
67. Kallinikos P, Morgan P, Efron N. Assessment of stromal keratocytes and tear film inflammatory mediators during extended wear of contact lenses. *Cornea.* 2006; 25: 1-10.
68. Moschos MM, Eperon S, Guex-Crosier Y. Increased eotaxin in tears of patients wearing contact lenses. *Cornea.* 2004; 23(8): 771-775.
69. Willcox MD, Zhao Z, Naduvilath T, Lazon de la Jara P. Cytokine changes in tears and relationship to contact lens discomfort. *Mol Vis.* 2015;21: 293-305.
70. González-Pérez J, Villa-Collar C, Sobrino Moreiras T, Lema Gesto I, González-Méijome JM, Rodríguez-Ares MT, Parafita M. Tear film

inflammatory mediators during continuous wear of contact lenses and corneal refractive therapy. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(8): 1092-1098.

71. Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernández I, Carreño E, García-Vázquez C, Herreras JM, Calonge M. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis*. 2010; 16: 862-873.
72. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147(2): 198-205.
73. Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea*. 2007; 26(4): 431-437.
74. Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, Chen D, Wei Y, Asbell PA. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea*. 2009; 28(9): 1023-1027.
75. Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Conjunctival cytokine expression in symptomatic moderate dry eye subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(6): 2445-2450.
76. Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Durán JA. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res*. 2008; 40(6): 315-321.
77. Topcu-Yilmaz P, Atakan N, Bozkurt B, Irkec M, Aban D, Mesci L, Tezcan I. Determination of tear and serum inflammatory cytokines in patients with rosacea using multiplex bead technology. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013; 21(5): 351-359.

