



T.C.

BOZOK ÜNİVERSİTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Konjunktivaşalazisin Gözyaşı MMP-9 ve Oküler  
Yüzey Üzerine Etkisi**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. ŞÜKRAN BEKDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Yard.Doç.Dr. Seray ASLAN BAYHAN

**Yozgat-2016**

T.C.

BOZOK ÜNİVERSİTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# **Konjunktivaşalazisin Gözyaşı MMP-9 ve Oküler**

## **Yüzey Üzerine Etkisi**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. ŞÜKRAN BEKDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Yard.Doç.Dr. Seray ASLAN BAYHAN

**Yozgat-2016**

## ÖNSÖZ

Mesleğimi icra ederken engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her daim yanımda olan rehberim, kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Canan Gürdal'a; bölümümüzün kurucusu olan ve bizlere teknik olarak çok güzel bir klinik bırakan sayın Prof. Dr. İzzet Can'a çok teşekkür ederim.

Klinik ve cerrahi tecrübesini benimle paylaşan, mesleği öğrenmemde çok büyük katkısı olan anabilim dalı başkanımız sayın Doç.Dr. Hasan Ali Bayhan'a çok teşekkür ederim.

Tezimin yapımında çalışmalarımı yönlendiren, yardım ve desteğini benden esirgemeyen danışmanım sayın Yard.Doç.Dr. Seray Aslan Bayhan'a; ihtisasım boyunca verdikleri emek ve destek için sayın Yard.Doç.Dr. Kadir Kırboğa ve sayın Op.Dr. Mehmet Adam'a çok teşekkür ederim.

Tezimin patoloji çalışmalarında yardımını esirgemeyen sayın Yard.Doç.Dr. Sevinç Şahin'e çok teşekkür ederim.

Asistanlığım sürecinde beraber çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma, büyük özveri ile çalışıp bana yardımcı olan poliklinik ve ameliyathane çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan bugünlere gelmemde büyük emek ve sabır gösteren sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Şükran Bekdemir**

**Yozgat-2016**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

1- GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2- GENEL BİLGİLER .....	3
2.1- Konjunktiva Anatomi ve Fizyolojisi .....	3
2.2- Gözyaşı Film Tabakası .....	5
2.3- Konjunktivaşalazis Tarihçesi .....	7
2.4- Etiyoloji ve Histopatoloji .....	7
2.5- Konjunktivaşalazis Kliniği .....	9
2.6- Konjunktivaşalazis Tedavisi .....	11
2.6.1- Medikal Tedavi.....	11
2.6.2- Cerrahi Tedavi ve Uygulanan Yöntemler .....	14
2.7- Konjunktivaşalazis ve Sitokinler.....	16
2.8- Gözyaşı MMP-9 Seviyesinin Değerlendirilmesi.....	17
2.9- Konjunktival Sitolojik Değerlendirme.....	19
3- GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
4- BULGULAR .....	29
5- TARTIŞMA .....	47
6- SONUÇLAR .....	55
7- ÖZET .....	56
8- ABSTRACT .....	58
9- KAYNAKLAR .....	60

## TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 1: Konjonktivaşalazis Evrelendirmesi .....	21
Tablo 2: Nelson Evreleme Sistemi .....	27
Tablo 3: Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri .....	29
Tablo 4: Tedavi Öncesi Olguların Gözyaşı Fonksiyon Testleri .....	30
Tablo 5: Tedavin Birinci Ayında Gözyaşı Fonksiyon Testleri .....	33
Tablo 6: Tedavin Üçüncü Ayında Gözyaşı Fonksiyon Testleri .....	33
Tablo 7: Birinci Grupta Gözyaşı Fonksiyon Testlerinin Tedaviyle Değişimi .....	34
Tablo 8: İkinci Grupta Gözyaşı Fonksiyon Testlerinin Tedaviyle Değişimi .....	34
Tablo 9: Üçüncü Grupta Gözyaşı Fonksiyon Testlerinin Tedaviyle Değişimi .....	35
Tablo 10: Tedavi Öncesi Grupların İnflammaDry Test Sonuçları .....	35
Tablo 11: Tedavinin Birinci Ayında Grupların İnflammaDry Test Sonuçları .....	36
Tablo 12: Tedavinin Üçüncü Ayında Grupların İnflammaDry Test Sonuçları .....	36
Tablo 13: Birinci Grupta İnflammaDry Test Sonuçlarının Tedaviyle Değişimi .....	37
Tablo 14: İkinci Grupta İnflammaDry Test Sonuçlarının Tedaviyle Değişimi .....	37
Tablo 15: Üçüncü Grupta İnflammaDry Test Sonuçlarının Tedaviyle Değişimi .....	37
Tablo 16: Nelson Evrelerinin Tedaviyle Değişimi .....	40
Tablo17: Goblet Hücre Yoğunluğunun Tedaviyle Değişimi .....	43

## FIGÜR ve GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
Grafik 1: Grupların İnflammaDry Test Sonuçlarının Tedaviyle Değişimi .....	38
Grafik 2: Birinci Grupta Nelson Evrelerinin Tedaviyle Değişimi .....	41
Grafik 3: İkinci Grupta Nelson Evrelerinin Tedaviyle Değişimi .....	41
Grafik 4: Üçüncü Grupta Nelson Evrelerinin Tedaviyle Değişimi .....	42
Grafik 5: Birinci Grupta Goblet Hücre Yoğunluğunun Tedaviyle Değişimi .....	44
Grafik 6: İkinci Grupta Goblet Hücre Yoğunluğunun Tedaviyle Değişimi .....	44
Grafik 7: Üçüncü Grupta Goblet Hücre Yoğunluğunun Tedaviyle Değişimi .....	45

## RESİMLER

Resim	Sayfa
Resim 1: İnflammaDry Testi Kasedi .....	18
Resim 2: İnflammaDry Testi Uygulaması .....	23
Resim 3: Evre 3 Konjunktivaşalazisli Olgunun Koterizasyon Öncesi ve Sonrası Görünümü .....	31
Resim 4: Konjunktivaşalazisli Olgunun Koterizasyon Sonrası 1. Ay Görünümü .....	32
Resim 5: Nelson Evrevreleri ile Uyumlu Epitel Hücrelerinin Görünümü.....	39
Resim 6: Ondulan Şekilli “Yılanvari Nükleus”lara Sahip Epitel Hücreleri .....	46

## SİMGELER VE KISALTMALAR

MMP.....	Matriks Metalloproteinaz
MALT.....	Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
CALT.....	Konjonktiva ile İlişkili Lenfoid Doku
KCS.....	Keratokonjunktivitis Sikka
LIPCOF.....	Kapak-Paralel Konjonktival Katlantı
ATD.....	Aköz Gözyaşı Yetersizliği
SLK.....	Superior Limbik Keratokonjunktivit
İL.....	İnterlökin
ELİSA.....	Enzim Bağlayan İmmünosorbent Yöntemi, ' <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> '
HE.....	Hematoksilen Eozin
PAS.....	Periyodik Asit Schiff
OSDI.....	Oküler Yüzey Hastalık İndeksi
TBUT.....	Gözyaşı Kırılma Zamanı
GHY.....	Goblet Hücre Yoğunluğu



## 1- GİRİŞ VE AMAÇ

Konjunktivaşalazis, klinik olarak inferior bulber konjunktivanın fazla ve gevşek olması şeklinde tanımlanan bir oküler yüzey hastalığıdır (1).

Yaşlı popülasyonda sık görülen bu hastalık semptom vermeden gelişebileceği gibi bulanık görme, oküler ağrı, yabancı cisim hissi, sulanma ve batma gibi şikayetlere neden olabilir. Subkonjunktival hemoraji, korneal epitel hasarına bağlı korneal ülser, dellene, fazla konjunktiva dokusuna bağlı noktürnal lagofthalmus bu hastalıkta görülebilen diğer bulgulardır (2).

Semptomların ortaya çıkışında oküler yüzey inflamasyonu, fazla konjunktiva dokusunun göz kırpmayla korneada oluşturduğu travma, gözyaşı menisküsünde değişiklik, konjunktival katlantı dokusuna bağlı punktum oklüzyonu rol oynamaktadır (3).

Konjunktivaşalazis etyopatogenezinde yaşlanma, oküler hareketler, gecikmiş gözyaşı temizlenmesi ve oküler yüzey inflamasyonu gösterilse de nedeni hala tam olarak anlaşılamamıştır (4). Hastalığın patolojisini açıklamaya yönelik çalışmalarda konjunktival dokularda ve gözyaşında inflamatuvar sitokin artışı gösterilmiş ve inflamasyonun rolü üzerinde durulmuştur (5,6). Ayrıca gevşek göz kapağı sendromu, dermatoşalazis, kadın cinsiyet gibi faktörlerin gözyaşı akımını geciktirerek gözyaşında kollajenolitik enzimleri arttırdığı bunun da kronik inflamasyonu tetiklediği düşünülmüştür. Kronik inflamasyon ve yaşlanmayla ortaya çıkan elastik dejenerasyon konjunktivaşalazis oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Oküler yüzeyde ortaya çıkan inflamasyon, kendini konjunktival epitel ve stromasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile gösterirken bu süreçten gözyaşı da etkilenmektedir (6,7). Yapılan çalışmalarda gözyaşındaki proinflamatuvar sitokin ve matriks metalloproteinaz (MMP) enzim seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (7,8).

Konjunktivaşalazis yönetiminde semptomları olmayan hastalarda tedaviye ihtiyaç duyulmazken semptomatik hastalarda öncelikle medikal tedavi uygulanır ve prezervansız suni gözyaşı, antiinflamatuvar ajanlar, topikal steroidler ve gece göz kapama önerilen tedavilerdir (8).

Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda fazlalık konjonktiva dokusunun cerrahi eksizyonu sonrası basit sütürasyon veya amniyon membran greft ile onarımı, konjonktivanın skleraya fiksasyonu ve çeşitli koterizasyon yöntemleri uygulanabilir (6,9).

Biz de çalışmamızda semptomatik konjonktivaşalazis nedeniyle medikal (prezervansız suni gözyaşı ve antiinflamatuvar ajan) ve cerrahi (elektrokoterizasyon) tedavi verdiğimiz hastaların gözyaşı fonksiyon testlerinde, gözyaşı inflamatuvar madde miktarında meydana gelen değişikliklerini ve impresyon sitolojisi ile oküler yüzeyde oluşan hücresel değişimlerini inceledik. Etkili bir konjonktivaşalazis tedavisinin kuru göz semptomlarını azaltması ve oküler yüzey inflamasyonunu baskılaması beklenir (9). Yaygın görülen bir oküler yüzey hastalığı olan konjonktivaşalazisin oküler yüzeyde meydana getirdiği değişimleri saptayıp, farklı tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1- Konjonktiva Anatomi ve Fizyolojisi

Konjonktiva göz kapaklarının iç yüzünü ve sklerayı örten keratinize olmayan çok katlı kolumnar epitel ve goblet hücrelerinden oluşan yarı saydam bir zardır. Bu yapı birçok mikrodamar içeren oldukça vaskülarize bir dokudur. Konjonktiva mukus ve gözyaşı üreterek gözün lubrikasyonuna yardımcı olur ancak gözyaşı hacmine lakrimal bezlerden daha az katkı sağlar. Aynı zamanda içerdiği lenfositler ile oküler yüzey immünesine katkı sağlar ve mikropların göze girişini engeller. Konjonktiva anatomik olarak üç bölüme ayrılmıştır. Palpebral veya tarsal konjonktiva göz kapaklarının alt yüzeyini örten konjonktiva bölümüdür (10). Bulber veya oküler konjonktiva ön sklerayı kaplar ve limbusta kornea epiteli ile devamlılık gösterir. Bu konjonktiva bölümü Tenon kapsülü ile altındaki skleraya sıkıca bağlıdır ve göz hareketleri ile hareket eder. Bulber konjonktival zar ortalama 33 mikron kalınlığındadır (11). Forniks konjonktivası palpebral ve bulber konjonktiva arasında kavşak oluşturur. Gevşek ve esnek yapıdaki forniks göz kapakları ve göz küresinin serbest hareketine imkan sağlar. Bu dokular sadece limbusta birleşir ve Vogt palisadları olarak isimlendirilen radyal kabarıklıklar ortaya çıkar. Bu bölge kornea kök hücrelerini oluşturur. Nazalde bulunan bir semilunar katlantı; aksesuar lakrimal bezler, ter bezleri ve kıl folikülleri ile sebace bez içeren karinkülün medialindedir. Etil ve şişkin bir yapı olan karinkül modifiye kutanöz bir dokudur. Konjonktiva dokusu histolojik olarak incelendiğinde iki tabakadan oluşmaktadır. Dışta epitel, içte ise stroma (substansia propria) bulunur (12).

### Epitel

Epitel çok katlı kolumnar epitel yapısındadır ve yaklaşık beş hücre tabakası kalınlığındadır. Hemidesmozom ve tonofilamentlerden oluşan bazal tabaka substansia propriadan ince bir bazal membran ile ayrılır. Bazal küboid hücreler yüzeye çıkmadan önce yassılaşıp düzleşir. Epitel yapısı konjonktivanın farklı bölümlerinde değişkenlik gösterir. Limbusta çok katlı keratinize olmayan epitel, kapak kenarında keratinize çok katlı skuamöz epitele dönüşür (12).

Goblet hücreleri konjonktiva epitelindeki hücreler arasında bulunur. Bu hücrelerin epitel bazal tabakasından ortaya çıktığına inanılmaktadır. Müsin salgılamakla görevli goblet hücreleri gözyaşı film tabakasındaki müsinin önemli bir kaynağıdır. Henle kripleri ve Manz bezleri de müsin yapımına katkıda bulunur. Epitel tabakası bazal hücreleri arasında bu yapılara ek olarak melanositler ve Langerhans hücreleri bulunur. Epitel yüzeyi üzerinde mikrovilli ve mikropili yapılar bulunup bunların üzerini glikokaliks ve hidrofilik yapıdaki müsin örtmektedir. Bu yapılar gözyaşı film tabakasının konjonktiva üzerinde tutulmasına yardımcı olur (13).

### **Stroma (Substansia Propria)**

Konjonktiva epiteli "substansia propria" da denilen gevşek bağ dokusunun üzerinde yer almaktadır. Stroma yüzeyel lenfoid tabaka ve derin fibröz tabakadan oluşur. Bu doku büyük bir anti-enfeksiyöz potansiyele sahiptir. Çok sayıda mast hücresi, lenfosit, plazma hücresi ve nötrofil bu tabakada yer alır. İnce olan yüzeyel lenfoid tabaka doğumda bulunmaz ve yaklaşık 3 ay sonra oluşur bu nedenle yenidoğanlarda folliküler reaksiyon görülmez. Lenfoid tabaka, dağınık ince bağ dokusu retikulumunu oluşturan birçok lenfositten oluşur. Özellikle T lenfositler konjonktivada bol miktarda bulunur ve stroma epitel oranı 2:3 oranındadır. Bu lenfoid agregasyonlar bronş ve bağırsaklarda bulunan mukoza ilişkili lenfoid dokuya (MALT) benzer ve konjonktiva ile ilişkili lenfoid doku (CALT) olarak bilinir. CALT oküler yüzey immün yanıtının başlaması ve düzenlenmesinde önemlidir ve özellikle fornikslerde bulunur. Lenfoid tabakada yoğun olarak bulunan mast hücreleri allerjik konjontivit olgularında konjonktiva epitelinde de görülmüştür. Fibröz tabaka, konjonktiva damar ve sinirleri ile yardımcı gözyaşı bezlerinden Krause ve Wolfring bezlerini içerir (14,15).

Konjonktivanın arteriyel beslenmesi birincil olarak oftalmik arterden sağlanmaktadır. Göz kapağı ve palpebral konjonktiva göz kapağının marjinal arter arkıyla, forniks ve limbua 4 mm mesafeye kadar olan bulber konjonktiva periferel arter arkıyla beslenir. Yüzeyel ve derin episkleral pleksuslar, oftalmik arterin dalı olan ön siliyer arterler tarafından oluşturulur. Arterler, arterleri takip eden venler ile anastomoz yapar ve damarsal ağ oluştururlar. Bulber konjonktivanın venleri episkleral venöz pleksusa, palpebral konjonktivanın venleri orbital venlere dökülür.

Palpebral konjonktivanın lenfatikleri göz kapağı lenfatiklerine boşalır. Bulber konjonktivanın mediyal bölgesi derin submaksiller lenf nodlarına, lateral bölgesi yüzeysel preauriküler lenf nodlarına boşalır.

Duyusal innervasyon 5. kraniyal sinirin oftalmik dalının lakrimal, supraorbital, supratroklear ve infraorbital dalları ile yapılır (15).

### **Tenon Kapsülü**

Tenon kapsülü yoğun olarak kollajen lifler ve az miktardaki fibroblastlardan oluşur. Ön yüzeyi konjonktiva ve korneaskleral bileşke (limbus) için sigorta görevi görür. Arka yüzeyi optik sinir kılıfı ve posterior siliyer arter ve sinirler tarafından delinerek daha zayıflatılmış durumdadır. Vorteks venleri globun ekvatora yakın kısmında Tenon kapsülü içinden geçer. Tenon kapsülü ve intermuskuler fibröz membran dört rektus kasını çevreleyerek askı ve destek görevi görür (16).

### **2.2- Gözyaşı Film Tabakası**

Göz ön yüzeyini kaplayarak oküler yüzeyi koruyan, sağlıklı bir görme için düzgün bir optik yüzey sağlayan gözyaşı film tabakası, aköz-müsin jel yapısındadır (17). Oküler yüzeyi enfeksiyondan koruyan, kornea epiteline oksijen ve büyüme faktörleri sağlayan bu sıvı müsin, vitamin A, elektrolitler, lizozim ve laktoferrin gibi antimikrobiyal proteinler ve su içermektedir (18). Gözyaşının pH'sı 5,20 ile 8,35 arasında değişirken ortalama 7,35'dir. Normal koşullarda izotonik olan gözyaşının osmolaritesi ortalama 302 mosm/L, hacmi 7 µl'dir (19). Gözyaşı film tabakası lipid, aköz ve müsin olmak üzere 3 tabakadan oluşur (18,19).

**Müsin Tabaka:** Gözyaşının en iç tabakasıdır ve en çok konjoktivadaki goblet hücrelerinden salgılanır. Müsin, karbonhidrat içeriği yoğun olan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir (20). Gözyaşındaki müsinler; transmembran ve salgılanan müsinler olmak üzere ikiye ayrılır (20,21). Transmembran müsinler, karboksi uçlarında, hidrofobik özellikte alan içerir ve bu alan konjonktiva ve kornea epitel hücrelerinin apikal yüzeyine tutunmasını sağlar. Ayrıca salgılanan müsinlerin kornea epiteli üzerine yayılmasını kolaylaştırır ve patojenlerin bağlanması engelleyerek koruyucu görev alırlar (21). Epitel hücrelerine tutunan transmembran müsinler, oküler yüzeyin üzerini örterler. Böylece, oküler yüzeyin

hidrofilik özellik kazanmasını ve ıslanabilirliğini sağlarlar. Salgılanan müsinler; müsin tabakasının jel kıvamını oluşturur. Salgılanan müsinler; polimerler oluşturarak, viskoelastik özellik kazanırlar (22). Böylece gözün açılıp kapanması sırasında oluşabilecek oküler yüzey hasarı engellenmiş olur. Konjonktival goblet hücre kaybı müsin tabaka yetmezliğine ve kuru göze neden olmaktadır (23).

**Aköz Tabaka:** Gözyaşı filminin ortasında yer alan bu tabaka, esas olarak lakrimal bez ve Krause ile Wolfring adlı aksesuar bezler tarafından üretilir. Gözyaşının en kalın tabakasıdır. Elektrolitler, enzimler, lipidler, glukoz, üre, aminoasitler, immünglobulinler (özellikle Ig A), triptaz, laktoferrin, betalizin, plazmin içermektedir. Aköz tabaka avasküler kornea epiteline oksijen taşır, epitel sağlığı için gerekli olan uygun elektrolit bileşimi sağlar. Ayrıca toksik elementler ve debrisin oküler yüzeyden uzaklaştırılmasında da önemli bir rol üstlenmektedir. Kuru göz etyolojisinde sıkça yer alan bu tabaka, oküler yüzeyde inflamatuvar cevabı başlatması açısından ayrı bir önem taşımaktadır (24).

**Lipid Tabaka:** Gözyaşı film tabakasının en dıştaki kısmıdır ve en önemli görevi gözyaşının buharlaşmasını engellemektir. Fosfolipitlerden oluşan lipid tabaka esas olarak meibomian bezlerden üretilmekle beraber, çok az miktarda Zeis ve Moll bezleri tarafından da üretilmektedir (19). Göz kırpma refleksi ve kapak hareketleri meibomian bezlerden lipid sekresyonunda etkilidir. Kapak kenarındaki enfeksiyon ve enflamasyon meibomian bez disfonksiyonuna yol açarak gözyaşı filminde lipid tabaka eksikliği oluşturur ve bu durum gözyaşının oküler yüzeyden hızlı buharlaşmasına neden olur. Kuru göz etyolojisinde önemli bir yere sahip olan meibomian bez disfonksiyonu, lipid tabaka eksikliği nedeniyle film tabakasında hızlı buharlaşmanın oluşmasına neden olur (25,26).

### 2.3 - Konjonktivaşalazis Tarihçesi

Konjonktivaşalazis bulguları ilk kez Elschnig tarafından 1908 yılında yaşlı dermatoşalazis hastalarında tanımlanmış ve hastalığın sık sık noktürnal lagofthalmusa neden olduğu belirtilmiştir (27). Hastalığı literatürde 1921 yılında ilk kez tanımlayan Braunschweig benzer sendromu tariflemiştir (28). Konjonktivaşalazis kelime olarak Yunanca "chalasis" kelimesinden türetilmiş olup gevşeme, yumuşama anlamına gelmektedir. Hughes hastalığının ağrı, korneal ülser, subkonjonktival hemorajiye neden olduğunu belirtmiştir (4). Duke-Elder hastalığı konjonktival hiperplazi olarak tanımlanmış ve cerrahi rezeksiyon veya

elektrokoagülasyon ile azaltılması gerektiğini bildirmiştir (29). Liu ve ark. konjunktivaşalazisin bilateral bir durum olduğunu, gevşek bulber konjunktiva dokusunun alt göz kapağı ve glob arasından kapak kenarına doğru sarktığını bildirmişlerdir. Ayrıca normal gözyaşı menisküsü ve gözyaşı akışını bozarak sulanma şikayetine neden olduğunu tanımlamışlardır. Yapılan bu çalışmada hastalığın kemozise neden olan allerjik durumlar gibi steroid veya antihistaminik ilaçlara cevap vermediği belirtilmiştir (30). Konjunktivaşalazis hastalarında gevşek konjunktival dokunun alt punktumu tıkamasına bağlı aralıklı sulanma şikayetine neden olduğu ilk kez Bosniak ve Smith tarafından belirtilmiş ve bu durumun özellikle nazal bakış yönünde arttığına dikkat çekilmiştir (31). Konjunktivaşalazis ve keratokonjunktivitis sikka (KCS) arasındaki ilişki ise ilk kez Rieger ve Grene tarafından tanımlanmış, konjunktivaşalazis derecesi kapak-paralel konjunktival katlantı (LİPCOF) ile KCS arasında yüksek bir ilişki olduğu bulunmuştur (32,33). KCS riski LİPCOF derecesiyle artarken hastaların kuru göz benzeri semptom ve şikayetlerinin de arttığı belirtilmiştir (34).

#### **2.4- Etyoloji ve Histopatoloji**

Konjunktivaşalazis gelişiminde en önemli risk faktörünün artan yaş olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (4,6,35). Yaşla birlikte artan ultraviyole radyasyon maruziyetinin pinguekula gibi hastalıkların gelişiminde rol oynadığı gibi konjunktivaşalazis gelişiminde de rol oynayabileceği düşünülmüştür. Mimura ve ark. konjunktivaşalazisin pinguekula ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. 1061 hastayı dahil ettikleri çalışmada konjunktivaşalazis ve pinguekula şiddet ve prevalansının ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (36). Mimura ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada kontakt lens kullanımının konjunktivaşalazis gelişimi için risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada gaz geçirgen kontakt lens kullananlarda konjunktivaşalazis derecesini yumuşak kontakt lens kullanan veya lens kullanım öyküsü olmayan hastalara göre yüksek bulmuşlardır (37).

Otoimmün sistemik hastalıklar ve konjunktivaşalazis ilişkisi de çalışmalarda araştırılmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olan hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada otoimmün tiroid hastalarında konjunktivaşalazis anlamlı oranda yüksek çıkmış ve bu iki hastalık arasında bir ilişki olabileceği belirtilmiştir (38). Benzer şekilde superior limbik keratokonjunktivit ve konjunktivaşalazis arasında ilişki olduğu

gösterilmiş ve sistemik hastalıklar ve konjonktivaşalazis arasındaki ilişkiyi açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (39).

Birçok çalışmada oksidatif stres ve inflamasyonun konjonktivaşalazis patolojisinde rol oynadığı belirtilmiştir. Ward ve ark. konjonktivaşalazis doku örneklerinde lipid ve DNA oksidatif stres belirteçlerini yüksek bulmuşlar ve gözyaşı proinflamatur sitokin seviyelerindeki artışla korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Elektron mikroskopuyla gösterdikleri konjonktival stroma hücrelerindeki adezyon kaybının ve epitelyal hasarın inflamasyon nedeni olabileceğini düşünmüşlerdir. Artmış kollajenolitik aktivitenin konjonktivaşalazisdeki gevşemeyi açıklayabileceğini belirtmişlerdir (40). Diğer taraftan Li ve ark. konjonktivaşalazisli hastalardan elde ettikleri doku kültürlerinde proteinolitik enzim seviyeleriyle matriks metalloproteinaz MMP-1 (matriks metalloproteinaz) ve MMP-3' ün artmış ekspresyonunun korele olduğunu göstermişlerdir. Böylece oküler yüzey inflamasyonu ile şiddetlenen elastik dejenerasyonun hastalığın gelişimine neden olabileceğini düşünmüşlerdir (41). Guo ve ark. konjonktivaşalazis ve normal doku kültürlerinde tümör nekrosis faktör-stimüle gen 6 disfonksiyonu incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada MMP-1 ve MMP-3 transkripsiyon ve MMP-3 aktivasyonunu kontrol eden bu genin konjonktivaşalazisli hastalarda düşük olduğunu, bu durumun hastalığın patolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini savunmuşlardır (42). Wang ve ark. yaptıkları çalışmada nazal konjonktivaşalazisli hastaların gözyaşı örneklerinde tümör nekrosis alfa ve interlökin değerlerini normal gözlerle göre yüksek bulmuşlardır. Gözyaşı akımının gecikmesi ve intermitant punktum oklüzyonunun gözyaşı inflamatur sitokin seviyesini artırması nedeniyle inflamasyonun konjonktivaşalazis patogenezisinde önemli rol oynayabileceğini vurgulamışlardır (43).

Watanabe ve ark. da benzer şekilde konjonktivaşalazisli olgularda gözyaşı proinflamatur sitokinlerinde artış bulmuşlar ancak konjonktival doku örneklerinde inflamasyon gözlemlememişlerdir. Ayrıca histopatolojik olarak gösterdikleri lenfanjiektazi bulgularının, göz kapaklarının mekanik basınç etkisiyle lenfatik akım obstrüksiyonu yapması sonucu oluştuğunu düşünmüşlerdir. Uzamış ve kronik lenfatik obstrüksiyon ve dilatasyonun konjonktivaşalazis gelişimine neden olabileceğini belirtmişlerdir (44). Yokoi ve ark. yaptıkları çalışmada konjonktivaşalazisli hastaların doku örneklerinin makrofaj, T lenfosit ve nötrofil belirteçlerini normal gözler ve oküler yüzey hastalığı bulunan hastalarla



karşılaştırmışlardır. Oküler yüzey hastalıklarında belirgin olan inflamatuvar belirteçlerin konjunktivaşalazisli hastalarda normal gözlerle benzer olduğunu bildirmişler ve inflamasyonun hastalığın patolojisinde önemsiz olduğunu belirtmişlerdir (45).

Bazı histopatolojik çalışmalarda ise konjunktivaşalazis gelişiminde elastosis, kronik non-granülatöz inflamasyon, elastik liflerde parçalanma ve kollajen kaybının etken olduğu gösterilmiştir (46,47). Francis ve ark. 29 konjunktivaşalazisli hastanın doku örneklerini incelemişler ve bunların 22'sinin normal konjunktival histolojiye sahip olduklarını sadece dört örneğin non-granülatöz inflamasyon, üç örneğin de elastosis bulguları gösterdiğini belirtmişlerdir (47).

## **2.5- Konjunktivaşalazis Kliniği**

Konjunktivaşalazis inferior bulber konjunktivada ödem izlenmeyen, gevşek, fazla konjunktival dokunun görüldüğü yaygın bir oküler yüzey hastalığıdır. Sıklıkla alt bulber konjunktivada görülen bu hastalık üst bulber konjunktiva dahil olmak üzere tüm konjunktivayı etkilemektedir. Konjunktivaşalazisli hastalar genellikle asemptomatiktir ancak konjunktival katlantıların artışı ile semptomların arttığı ve kuru göz semptomlarının belirginleştiği bildirilmiştir. Sulanma, yabancı cisim hissi, oküler ağrı, bulanık görme, irritasyon gibi oküler rahatsızlık bu hastalıkta sık görülen semptomlardır (1,4,48). Hastalığın spesifik olmayan semptomlara neden olması ve başlangıcının sinsi olması nedeniyle konjunktivaşalazis tanısı yanlış konulabilmektedir.

Konjunktivaşalazisin genellikle alt göz kapağı ve bulber konjunktiva arasında görülmesi alt gözyaşı menisküsünü bozmaktadır ve gözyaşı akımının azalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak sulanma ve oküler irritasyon semptomları gelişebilmektedir. Gevşek konjunktival katlantıların ektopik gözyaşı menisküsü oluşturması, gözyaşı film tabakasında incelme ve kararsızlığa neden olarak kuru göz semptomlarına neden olabilmekte veya kuru göz sendromunun şiddetini arttırabilmektedir (45,49). Aköz gözyaşı yetersizliği (ATD) ve konjunktivaşalazis hastalarının klinik bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grup hastanın da kuruluktan şikayetçi olduğu ancak ATD hastalarının şikayetlerinin gün içerisinde artış gösterdiği konjunktivaşalazisli hastaların ise sabah uyandıklarında şikayetlerinin belirgin olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya göre konjunktivaşalazisli hastaların okuma esnasında aşağı bakış pozisyonunda artan konjunktival katlantılar nedeniyle şikayetleri

artmaktadır. Buna karşılık ATD hastalarında yukarı bakış gerektiren bilgisayar kullanımı gibi durumlarda şikayetler kötüleşmektedir. Göz kırpma sonucunda konjonktival katlantıların yayılmasıyla semptomlar daha da kötüleşirken, ATD hastaları gözyaşı film tabakasının yenilenmesine bağlı olarak görüşün düzeldiğini belirtmişlerdir. Kornea ve konjonktival boyanma konjunktivaşalazis ve ATD hastalarında görülürken, boyanma bölgeleri değişiklik göstermektedir. ATD hastalarında interpalpebral bölgede boyanma yoğunken konjunktivaşalazisli hastalarda katlantılar nedeniyle alt kapak bölgesi yakınında boyanma yoğun olarak izlenmektedir (49).

Konjunktivaşalazisli hastalarda görülen konjonktival katlantılar hem gözyaşı menisküsünü bozarak hem de işlevsel punktum tıkanıklığı yaparak epiforaya neden olabilmektedir. Erdogan-Poyraz ve ark. yaptıkları çalışmada punktal oklüzyonu olan hastaların % 87'sinde gecikmiş floresein temizlenme zamanı, % 82'sinde epifora olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca temporal veya nazal yerleşimli konjunktivaşalazis hastalarında % 45 olan epifora sıklığının tüm kapak boyunca olanlarda % 90'a çıktığını göstermişler. Erken evrelerde (evre 1 ve 2) de konjunktivaşalazisin semptomatik olduğunu vurgulamışlardır (3).

Konjunktivaşalazisli hastalarda bulber konjonktiva ve sklera arasındaki adezyonun zayıflması nedeniyle, göz kırpma esnasında bulber konjonktiva ve kan damarları sıkışmaktadır. Üst göz kapağının oluşturduğu bu sürtünme etkisiyle konjonktival damarlarda yırtılma ve subkonjonktival hemoraji görülebilmektedir. Mimura ve ark. yaptıkları çalışmada konjunktivaşalazis evresi ile subkonjonktival hemoraji arasında güçlü bir ilişki saptamışlar ve hastalığın subkonjonktival hemoraji patogenezinde önemli bir rol oynadığını vurgulamışlardır (50). Yamamoto ve ark. yüksek evreye sahip konjunktivaşalazisli hastaların yaşamlarında en az üç kez rekürren subkonjonktival hemoraji geçirdiğini ve konjonktival rezeksiyon sonrası bu rekürrensin anlamlı azaldığını bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada bu hastalıkta sık görülen semptomlardan biri olan ağrı ve yabancı cisim hissi anket şeklinde sorgulanmıştır. Göz kırpma veya kapama esnasında gevşek konjonktival katlantıların sıkışması nedeniyle olduğu düşünülen bu semptom hastalığın başlangıç evresinde yaklaşık % 16 oranında bulunmuştur (51).

## **2.6- Konjunktivaşalazis Tedavisi**

Konjunktivaşalazisli olguların yönetiminde genel olarak semptomatik olmayan hastalarda tedaviye ihtiyaç duyulmazken, semptomları olan hastalarda medikal ve/veya cerrahi tedavi uygulanır. Medikal tedavi öncelikle uygulanır ve bu tedaviye cevap vermeyen olgularda cerrahi tedavi uygulanmalıdır (52).

### **2.6.1- Medikal Tedavi**

Konjunktivaşalazisde oküler yüzeyde oluşan yabancı cisim hissi ve inflamasyon nedenli oküler irritasyonu azaltmak amaçlı prezervansız suni gözyaşı ve lubrikan jel kullanılabilir. Prezervansız suni gözyaşı ve lubrikan jel tedavisi hem bozulan gözyaşı film tabakasını yenileyerek hem de lubrikan etki ile sürtünmeye bağlı şikayetleri azaltarak kısmi bir rahatlama sağlayabilir. Düşük doz prezervansız topikal steroidler, topikal antiinflamatuvar ajanlar ve siklosporin A hem progresyonun önlenmesi hem de mevcut oküler irritasyon bulgularının azaltılması amacıyla kullanılabilir. Şiddetli olgularda çok sayıdaki gevşek konjunktival katlantılar alt göz kapağından sarkarak gece oküler yüzeyin açıkta kalmasına ve açıkta kalma keratopatisine neden olabilir. Gece uyumadan önce kullanılacak göz kapama bandajları da tedavide kullanılabilir (4,6,52).

### **2.6.2- Cerrahi Tedavi ve Uygulanan Yöntemler**

Konjunktivaşalazisin cerrahi tedavisinde birçok yöntem bildirilmiştir. Bu yöntemler fazla konjunktival dokunun eksizyonu, amniyon membran ile rekonstrüksiyon, gevşek dokunun altttaki skleraya sabitlenmesi ve konjunktiva koterizasyonu gibi tekniklerdir. Cerrahi tedavi ile fazlalık konjunktival dokunun ortadan kaldırılması, konjunktiva ve Tenon dokusu arasındaki adezyonun güçlendirilmesi ile oküler yüzey rekonstrüksiyonu amaçlanmaktadır. Medikal tedaviye dirençli semptomatik ve oküler yüzey hasarı görülen olgularda cerrahi tedavinin etkin olduğuna dair pek çok çalışma vardır (53).

Konjunktivaşalazis cerrahi tedavisinin genel prensibi fazla konjunktiva dokusunun eksizyonu ve kalan konjunktival dokuların sütürasyon ile birleştirilmesini içerir. Bu yaygın kullanılan yöntem Braunschweig tarafından tanımlanmış ve Hughes tarafından tasvir edilmiştir. Bu yöntem bulber konjunktivanın limbusun 5 mm aşağısından kresent şeklinde rezeksiyonunu ve emilebilir sütürlerle kapatılmasını içerir (4,28,54). Serrano ve Mora limbusa yakın peritomiye takiben gevşetici iki radyal insizyon ile fazla konjunktiva dokusunu eksize

etmişler ve sütünasyon ile kapatmışlardır. Bu yöntemle basit eksizyona göre skar dokusu, alt forniks retraksiyonu veya ektropiyon gibi komplikasyonların daha az görüldüğünü bildirmişlerdir (55).

Sütün kullanımının neden olduğu oküler rahatsızlık, granülasyon dokusu ve apse gelişimi gibi komplikasyonları azaltmak amaçlı çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Petris ve ark. yaptıkları çalışmada mediyal konjonktivaşalazisli olguların infero-nazal bulber konjonktivasına elips şeklinde yaklaşık 2-10 mm'lik eksizyon uygulamışlar ve sütünsüz spontan iyileşmeye bırakmışlardır. Konjonktivaşalazise sekonder gelişen epifora semptomlarının 25 hastanın 19' unda etkili bir şekilde tedavi olduğunu bildirmişlerdir (56). Brodbaker ve ark. inferior limbustan itibaren 180 derece peritomiye takiben mediyal ve lateral kantusa doğru yapılan iki radyal insizyon ile gevşek konjonktiva dokusunu kresent şeklinde eksize etmişlerdir. Konjonktival yara dudaklarını fibrin tabanlı doku yapıştırıcı kullanarak birleştirilmişler ve konjonktiva bütünlüğünü sağlamışlardır (57).

Konjonktivaşalazis onarımında konjonktival eksizyon cerrahisine alternatif yöntemler bildirilmiştir. Otake ve Kyu uyguladıkları teknikte, inferior bulber konjonktivayı limbusun 8 mm aşağısındaki skleraya vikril sütünle sabitlemişlerdir. Vikril sütünün lokal inflamasyonla forniks konjonktivası ve glob arasında yapışmayı arttırdığını ve böylece konjonktival katlantıların ortadan kalktığını belirtmişlerdir (58).

Fazla konjonktiva dokusu çıkarılması ve yara dokusu iyileşme problemleri sonucunda görülen skar, skatrisyel entropiyon, alt forniks retraksiyonu ve motilite kısıtlılığı gibi problemlerin önüne geçmek için amniyon zarı kullanılmaya başlanmıştır. Amniyon zarının konjonktivaşalazis cerrahisinde, konjonktival doku rezeksiyonu sonrası konjonktival yüzey tamirinde etkili bir şekilde kullanılabilceği gösterilmiştir (59). Amniyon membran fetal membranların en iç tabakasıdır. Bu membran, üstte kalın bir stroma tabakası altında bazal membranın üzerinde uzanan tek bir epitel tabakasına sahiptir. Amniyon membran antiinflamatuvar özellik göstermesi, antianjiyojenik etkisi ve içerdiği büyüme faktörleri ile epitelyal hücre göçünü kolaylaştırıp korneal ve konjonktival yüzeyde epitelizasyonu hızlandırıcı yapısı nedeniyle birçok oküler yüzey hastalığında kullanılmaktadır (60).

Meller ve ark. limbusa 2 mm mesafeden gevşek bulber konjonktiva dokusunu kresent şeklinde rezeke etmişler ve çıplak skleraya amniyon membranı serdikten sonra konjonktival

kenarlara episklerayı da içine alacak şekilde 9-0 veya 10-0 naylon sütün ile sabitlemişlerdir. Amniyon zarın örtülmesinde bazal membran kısmın üste, yapışkan stromal kısmın aşağıya gelecek şekilde olmasına dikkat etmişlerdir. Altı aylık takip sonucunda konjunktivaşalazis semptomlarında belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir (52).

Sütün kullanımının cerrahi süreyi uzatması, ameliyat sonrası erken dönemde hasta konforunu azaltması ve sütünle ilişkili abse, granülom formasyonu ve dev papiller konjunktivit gelişimi gibi komplikasyonlar görülmesi nedeniyle amniyon membran transplantasyonu sonrası doku sabitlenmesi için fibrin tabanlı doku yapıştırıcıları da kullanılmıştır. Kheirhah ve ark. inferior limbusa 1-2 mm mesafeden ark şeklinde konjunktival peritomi sonrası fazla konjunktival dokuyu eksize etmişlerdir. Amniyon membranı ikiye katlayıp stromal yüzeyi aşağı gelecek şekilde çıplak sklera üzerine koymuşlar daha sonra sklarea üzerine fibrin solüsyünü damlatmışlardır. Fibrin solüsyonu amniyonun stromal yüzeyine de damlattıktan sonra skleral yüzeye sermişlerdir ve aynı işlemi amniyon membranın diğer yarısı için de uygulamışlardır. Bu tekniğin medikal tedaviye dirençli konjunktivaşalazis olgularında semptomları azalttığını belirtmişlerdir (61).

Yapılan çalışmalarda üst bulber konjunktiva yerleşimli konjunktivaşalazis patogenezinde altta yatan patolojinin konjunktiva ile sklera arasındaki adezyon kaybı olduğu ve bu durumun superior limbik keratokonjektivitle (SLK) ilişkili olabileceği düşünülmüştür (39,62). Kheirhah ve ark. SLK benzeri klinik bulgular gösteren superiyor konjunktivaşalazis olgularına uyguladıkları cerrahi teknikte, superior limbusa 5 mm mesafeden saat 10 ile 2 arası konjunktival peritomi yapmışlar, sonrasında zayıf tenon kapsülünü eksize etmişlerdir. Daha sonra amniyon membranı skleraya örtüp fibrin yapıştırıcı ya da 10-0 naylon sütün ile stabilize etmişlerdir. Amniyon zarın üstüne örtülen konjunktival flep de amniyon zarına doku yapıştırıcısı ya da 10-0 naylon sütün ile tutturulmuştur. Bu yöntem ile konjunktival doku eksize edilmeksizin konjunktiva ile sklera arasındaki adezyon güçlendirilerek, gevşek üst bulber konjunktival dokunun kornea üzerine sarkması engellenmiştir. Çalışmada sütünasyon yapılan hasta grubu ile doku yapıştırıcısı kullanılan grup arasında semptomların iyileşmesi açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Superior konjunktivaşalazis olgularında uygulanacak cerrahi tekniğin konjunktivanın eksize edilmesinden çok, konjunktiva ile sklera arasındaki adezyonun arttırılmasına yönelik olması gerektiğini ileri sürülmüşlerdir (62).

## **Konjunktivaşalazis Tedavisinde Diğer İnvaziv Yöntemler**

Gevşek konjunktiva dokusunun cerrahi eksizyonu konjunktivaşalazis tedavisinde standart bir yaklaşımdır ancak cerrahi eksizyonun normal konjontiva dokusunun çıkarılması, skar oluşumu, enfeksiyon gelişimi ve uzun iyileşme süresi gibi sınırlılıkları vardır bu nedenle hastalığın etkili ve basit tedavisi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Shin ve ark. retinal hastalıkları ve laser iridotomi gibi girişimlerde geniş kullanım alanı olan argon laser fotokoagülasyonu epiforası olan nazal yerleşimli konjunktivaşalazis hastalarında tedavi amaçlı kullanmışlardır. Olgu serisi niteliğindeki çalışmalarında inferior punktum bitişiğindeki nazal bulber konjunktiva dokusuna 200 mikron spot büyüklüğünde 400-450 mw güçte laseri gevşek konjontival dokuda büzüşme elde edene kadar uygulamışlardır. 3 aylık değerlendirme sonucunda hastaların gözyaşı kırılma zamanı (TBUT), Schirmer testi ve oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) sonuçlarında anlamlı iyileşme, konjunktivaşalazis dokusunda tamamen kaybolma olduğunu göstermişler ve bu yöntemin hastalığın tedavisinde basit, etkili ve hızlı bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (63).

Yang ve ark. da çeşitli derecelerdeki konjunktivaşalazisli olguların gevşek konjunktiva dokusuna, inferior limbusun 2 mm aşağısına mediyal kantustan lateral kantusa kadar çizgi şeklinde argon laser fotokoagülasyonu büzüşme elde edene kadar uygulamışlardır. Uygulamada 500 mikron spot büyüklüğü, 600-1200 mw enerji kullanmışlardır ve konjunktivaşalazis derecelerinde anlamlı gerileme ve oküler yüzey bulgularında anlamlı düzelme olduğunu belirtmişlerdir (64).

Yüksek frekanslı radyodalgasının kullanıldığı bir çalışmada ise forceps ile kaldırılan gevşek konjontival dokunun altına yerleştirilen ince iğne elektrodu kullanılarak subkonjontival elektrokoagülasyon uygulanmıştır. Bu yöntemde radyofrekans jeneratörünün gücü konjontival dokuların yanmadan büzülmesini sağlayacak seviyede ayarlanmış ve horizontal düzlemde 10-20 adet subkonjontival koagülasyon yapılmıştır. Ciddi vakalarda vertikal yönde de koagülasyon eklenmiştir. Uygulama sırasında limbus komşuluğundaki, vasküler yapıların koterize edilmemesine dikkat edilmiş ve cerrah gevşek konjontival dokunun kalmadığına karar verdiğinde işlem sonlandırılmıştır. Youm ve ark. bu teknik ile elektrokoter uygulanması sonrası görülen ciddi skatrisyel komplikasyonların ve amniyon zar uygulamaları sonrası görülen zar komşuluğundaki konjontival enflamasyonun

görülmediğini, işlem sonrası ilk günden itibaren semptomlarda iyileşme saptandığını belirtmişlerdir (65).

### **KONJONKTİVAŞALAZİS TEDAVİSİNDE KOTERİZASYON TEKNİKLERİ**

Konjontivaşalazis cerrahi tedavisinde konjontival doku eksizyonu, konjontivanın alttaki skleraya fiksasyonu ve gevşek konjontiva dokusunun çıkarılmasından sonra amniyon membran transplantasyonu ile konjontival yüzey rekonstrüksiyonu geleneksel cerrahi tekniklerdir. Bu prosedürler sütür gerektirir ve sütürle ilgili dezavantajlar ve operasyon sonrası rahatsızlık, apse oluşumu, granülom formasyonu, dev hücreli papiller konjontivit gibi komplikasyonlar kaçınılmazdır (53,65). Konjontivaşalazisin etkin tedavisi için sütür gerektirmeyen bir yöntem olarak elektrokoter teknikleri giderek yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle konjontival dokudaki fazlalığın azaldığı, konjontivanın sklere veya Tenon kapsülüne fiksasyonun teşvik edildiği belirtilmiştir (65,66).

Gümüş ve ark. yaptıkları çalışmada bulber konjontival dokuyu limbusun 5 mm inferiorundan mediyal ve lateral kantus boyunca düşük ısılı el koteri ile koterize etmişlerdir. İşlem sonrasında optik koherens tomografi ile gözyaşı menisküs alanında anlamlı artış, konjontivaşalazis alanında anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir (66).

Kashima ve ark. düşük güç ayarında bipolar koter ile limbustan 4 mm aşağısına ark şeklinde saat 5-10 arasında koterizasyon ve koagülasyon yapmışlardır. Konjontival dokuda beyaz renk görülünceye kadar yaptıkları bu işlemden hemen sonra konjontivanın büzüştüğünü ve sıkılaştığını belirtmişlerdir. İşlemden 1 ay sonra yabancı cisim hissi, epifora, oküler rahatsızlık gibi semptomlarda anlamlı azalma olduğunu göstermişler ayrıca sembleferon ve oküler motilite kısıtlılığı gibi komplikasyonların olmadığını vurgulamışlardır (67).

Xing-Ru ve ark. elektrokoagülasyon ve kresent rezeksiyonu karşılaştırmışlar ve inferior limbusun 5 mm aşağısına elektrokoagülasyon veya kresent rezeksiyon uygulamışlardır. Yaptıkları çalışmada elektrokoagülasyon grubunda operasyon zamanını anlamlı düşük bulmuşlardır. İşlemler sonunda 2. haftada OSDI değerleri koter grubunda anlamlı düşük iken 4. haftada OSDI değerleri benzer bulunmuştur. Ek olarak 8. hafta sonunda her iki grupta işlem öncesine göre anlamlı düzelme tespit etmişlerdir (68).

## 2.7- Konjunktivaşalazis ve Sitokinler

Konjunktivaşalazis hastalığında oküler yüzeyde ortaya çıkan inflamasyon bulguları ve hücrel belirteçler konjunktiva epitel ve stromasında gözlenirken bu süreçten gözyaşı da etkilenmektedir. Gözyaşındaki inflamatuvar sitokinlerin göz kırpma ve göz hareketleri ile konjunktivanın uğradığı travma sonrası konjunktiva epitelinden ya da konjunktiva endotel damarlarından salındığı düşünülmektedir (40).

### Matriks Metalloproteinaz -9

Matriks metalloproteinazlar (MMP) stres altındaki oküler yüzey epitel hücreleri tarafından üretilen proteolitik enzimlerdir. Özellikle MMP-9 (gelatinaz b) kuru göz hastalarının gözyaşında tutarlı olarak yüksek seyreden inflamatuvar bir belirteçtir (69). MMP-9 yara iyileşmesi ve inflamasyonda önemli bir rol oynar ve oküler yüzeydeki patolojik değişikliklerin primer sorumlusudur (70,71). Kuru göz hastalarında hiperozmolarite ve azalan gözyaşı temizlenmesi, oküler yüzeyde stres-aktif protein kinaz (SAPK) kaskadını tetikler. SAPK sinyali oküler yüzey epitel hücrelerinden progresif inflamasyonu başlatan MMP-9 salınmasına öncülük eder. MMP-9 salındığında aktif olmayan (pro-enzim) formunda olup metalloproteinazların endojen doku inhibitörüne bağlıdır ve diğer ekstraselüler proteinler tarafından aktive edilir. MMP-9 sırasıyla interlökin (İL) 1 $\beta$ , tümör nekrozis faktör- $\alpha$  ve substans P gibi gözyaşı inflamatuvar sitokinlerini aktive eder. MMP-9 başlangıçta pozitif feed back yoluyla inflamatuvar hücre migrasyonunda ve MMP-9 üretiminde rol oynasa da T hücre birikimi, proteolitik aktivite, inflamatuvar hücre sekresyonu ve inflamatuvar sürecin sürdürülmesinde rol oynar. Epitel tabakalarındaki sıkı bağlantı proteinleri olan okludin ve zonula okludens MMP-9 tarafından yıkılır. Böylece oküler yüzey instabilitesini artırarak oküler yüzeyde hasara neden olur ve kuru göz bulgularının kötüleşmesine neden olur (72). MMP-9 korneal epitel deskuamasyonunda fizyolojik bir rol oynamaktadır ancak yüksek MMP-9 seviyeleri kuru göz hastalarında kornea epitel bariyeri bozulması ve korneal ülser gelişiminde de rol oynayabilir (71,73).

Yüksek MMP-9 seviyelerinin ılımlı ve şiddetli kuru göz hastalarında klinik muayene bulguları ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (69,73). Enfeksiyon, allerji ve pterijium MMP-9 seviyelerinin arttığı diğer oküler patolojilerdir fakat klinik olarak kuru gözden farklı durumlardır (74,75). Yapılan çalışmalarda konjunktivaşalazis hastalarında gözyaşı MMP-9



düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Acera ve ark. ayrıca semptomatik konjonktivaşalazisli olgularda cerrahi rezeksiyon sonrası, yüksek olan gözyaşı MMP-9 seviyesinin anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir (8,76).

## **2.8- Gözyaşı MMP-9 Seviyesinin Değerlendirilmesi**

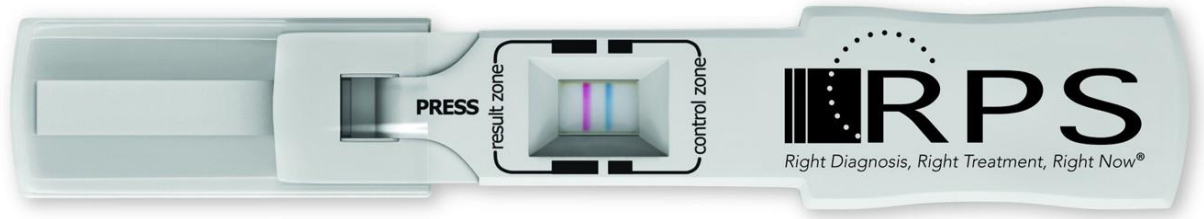
### **İnflammaDry Testi**

İnflammaDry (Rapid Pathogen Screening, Inc, Sarasota, FL, USA ) kuru göz sendromu şüphesi olan hastalarda, gözyaşında artmış MMP-9 seviyesinin in vitro olarak saptanması için geliştirilmiş tek kullanımlık immünoassay bir testtir. Kuru göz sendromu çok faktörlü bir hastalıktır ve tanısı klinik muayene temelinde birden fazla tanı aracı kullanılarak yapılmaktadır (77). İnflammaDry yeni, tek kullanımlık, invaziv olmayan, ucuz bir testtir ve kuru göz tanısına yardımcı olmaktadır. Göz yaşındaki aktif ve aktif olmayan (total) MMP-9 seviyesini görsel olarak kalitatif tespit eder ve karmaşık teknik altyapı gerektirmeyen hızlı bir testtir (78). Oküler inflamasyon durumlarında gözyaşında aktif olmayan MMP-9 seviyesi ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay) ile tespit edilebilir (79,80).

Sambursky ve ark.nın yaptığı analize göre normal insan gözyaşı MMP-9 seviyesi 3-40 ng/ml arasında saptanmıştır (81). İnflammaDry testi ile yapılan çalışmalarda orta derece ve şiddetli kuru gözü olan hastalarda artmış yani  $\geq 40$  ng/ml MMP-9 seviyeleri saptanmış ve bu değerin klinik muayene bulgularıyla korele olduğu gösterilmiştir (77,82). Sambursky ve ark. yaptıkları bir başka bir çalışmada kuru göz sendromlu hastalarla sağlıklı gözleri karşılaştırmışlar ve İnflammaDry testinin sensitivitesini %85, spesifitesini %94 olarak bulmuşlardır (82). Shargus ve ark. kuru göz bulguları gösteren hastalarda İnflammaDry test sonuçlarını ELISA yöntemiyle ölçülen MMP-9 seviyeleri ile karşılaştırmışlar ve iki yöntemin korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (83).

İnflammaDry, doğrudan örnek alma mikrofiltrasyon teknolojisi kullanır. MMP-9 gözyaşında  $\geq 40$  ng/ml konsantrasyonunda mevcutsa MMP-9'a spesifik monoklonal ve poliklonal antikolar yakalanır. Test oküler anestezi, topikal boya ve ilaç uygulamasından önce yapılmalıdır ve bu işlemler yapılmışsa 2 saat beklenilmelidir. İnflammaDry testi, bir örnek toplayıcı, test kaseti ve tampon flakonunu içerir. Örnek toplayıcı test kasedine kolayca kurulabilen steril bir bileşendir. Gözyaşı örnekleri alt kapak iç kısmından (palpebral konjoktiva) örnek toplayıcı yünlü kısmı hafifçe dokunarak toplanır. Yeterli gözyaşı

toplandıktan sonra örnek alma yünlü kısmı test kasedi gövdesinin örnek aktarma penceresine yerleştirilir. Test sağlam bir şekilde kurulduktan sonra, test kasedinin emici ucu tampon flakona en az 20 sn batırılır. Yeterli süre beklenildikten sonra emici ucun koruyucu kapağı takılır ve 10 dk boyunca düz bir yüzeyde bekletilir. Sonuç penceresinde kontrol ve sonuç çizgisi şeklinde iki çizgi belirir. Mavi çizgi testin doğru uygulandığını ve geçerliliğini gösteren kontrol çizgisidir. Eğer mavi çizgi belirmezse test geçersiz sayılmalıdır. Kontrol bölgesinde mavi çizgi ile birlikte beliren kırmızı çizgi ise pozitif sonuca işaret eder (Resim 1). Pozitif sonuç gözyaşında  $\geq 40$  ng/ml MMP-9 varlığını gösterir (83). Kontrol çizgisinde sadece bir mavi çizgi olması negatif sonuca işaret eder. Negatif sonuç  $< 40$  ng/ml MMP-9 seviyesine işaret eder. Sonuçlar mevcut tüm klinik ve laboratuvar verileriyle değerlendirilmelidir. Eğer sonuçlar klinik değerlendirme ile uygunluk göstermiyorsa ek testler yapılmalıdır.



### Resim 1: İnflammaDry testi kasedi

İnflammaDry testinin bir takım sınırlılıkları vardır. MMP-9 enflamasyon varlığı açısından spesifik olmayan bir göstergedir. Pozitif test sonucu tedavi ve takip kararları açısından tek temel olarak kullanılmamalıdır. Test şiddetli aköz yetmezliği olan kuru göz hastalarında ve 6 µl altında gözyaşı örneği üreten hastalarda yalancı negatif sonuç verebilir. İnflammaDry testi, Schirmer gözyaşı testi yapılmasından sonraki 20 dk içinde yapılmamalıdır çünkü Schirmer testi MMP-9 degranülasyonunu stimüle edebilir ve yalancı pozitif sonuca neden olabilir. Yakın zamanlı oküler cerrahi veya enfeksiyon, artmış MMP-9 seviyelerine neden olup yalancı pozitif bir sonuca yol açabilir. Topikal veya oral steroidler, siklosporin, tetrasiklin ve topikal azitromisin metalloproteinaz aktivitesini inhibe ettiği için yalancı negatif sonuçlara neden olabilir (79,84,85).

## 2.9- Konjonktival Sitolojik Değerlendirme

### İmpresyon Sitolojisi

Oküler yüzey epitelinin değerlendirilmesini sağlayan impresyon sitolojisi kolay, invaziv olmayan, biyopsinin gerekmediği bir yöntemdir ve konjonktiva (veya nadir vakalarda kornea) sitolojik olarak incelenir. İlk defa Egbert ve arkadaşları tarafından 1977 yılında basit konjonktiva biyopsisi olarak isimlendirilen bu teknikte bir parça selüloz asetatlı filtre kağıdı konjonktiva yüzeyinin belli bir bölgesine epitel hücrelerini kaldırmak üzere bastırılır (86). Bu işlem ile konjonktiva epitel morfolojisi, hücre morfoloji, nükleo-sitoplazmik oran, inflamatuvar değişiklikler ve özellikle goblet hücre yoğunluğu incelenebilmektedir. Bu nedenle impresyon sitolojisinin Sjögren sendromu, keratokonjonktivitis sicca, kseroftalmi, kimyasal yanık gibi hem kuru göze neden olan hem de oküler yüzeyi etkileyen patolojilerde kullanılabileceği bildirilmiştir (87,88).

İmpresyon sitolojisi topikal anestezi kullanımı sonrası yapılmaktadır ve 0,022 ile 0,025 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) por büyüklüğüne sahip selüloz asetat filtre kağıtları kullanılmaktadır. Filtre kâğıdı süngersi yapıda küçük boşluklar içermektedir. Örnek alımı esnasında konjonktiva epiteline filtre kağıdı bastırıldığında en yüzeydeki epitel hücre tabakası bu boşluklara yapışmakta ve kağıt konjonktivadan çekildiği zaman bu hücre katı filtre kağıdında kalmaktadır. Selüloz asetat filtre kâğıdının bir yüzeyi parlak diğer yüzeyi ise mattır. Düzenli ve parlak olan yüzey konjonktivaya bastırılırsa sadece mukus, kaba ve mat olan yüzey bastırıldığı zaman ise hücreler filtre kâğıdına yapışmaktadır. Örnek içeren filtre kağıtları fiksasyon solüsyonları ile fikse edilmekte ve hematoksilin eozin (HE) ve/veya Periodic Acid-Schiff (PAS) ile boyanıp lam lamel arasında ışık mikroskopunda incelenmektedir (89,90).

İmpresyon sitolojisi yöntemi ile ilgili çok sayıda araştırmalar yapan Nelson, bu yöntemle oküler yüzey patolojileri, kuru göz sendromu ve normal gözleri incelemiş ve gözyaşı eksikliğinin, travmanın ve inflamatuvar hastalıkların skuamöz metaplaziye neden olduğunu göstermiştir ( 91).

### 3- GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya 2015-2016 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na oküler yüzey semptomları nedeniyle başvuran ve yapılan oftalmolojik muayenede konjonktivaşalazis saptanan 66 hastanın 66 sağ gözü dahil edildi.

Çalışma öncesi oluşturulan çalışma protokolü Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'na sunularak onay alındı. Tüm hastalara uygulanacak prosedür ile ilgili ayrıntılı bilgi verilip hastaların yazılı onamları alındı.

Hastalardan alınan anamnezde hastanın yaşadığı bölge, sistemik hastalık, oküler hastalık ve cerrahi öyküsü, oküler travma öyküsü, kontakt lens kullanımı, kullanılan topikal ve sistemik ilaçlar gibi oküler yüzey problemi ile ilişkili faktörler ayrıntılı olarak sorgulandı.

Hastaların Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ve göz içi basınçları ölçüldü. Nazolakrimal kanal lavajı, göz kapakları ve kirpikler, konjonktiva ve korneanın değerlendirilmesini içeren detaylı bir ön segment ve fundus muayenesi yapıldı. Çalışmaya, en az 3 ay süreyle medikal tedaviyi düzenli kullanabilecek ve koterizasyon sonrası düzenli kontrole gelebilecek olan evre 2 veya 3 semptomatik konjonktivaşalazis hastaları dahil edildi. Buna göre çalışmaya 73 hasta dahil edilirken 7 hasta aşağıda belirtilen kriterlerden dolayı çalışma dışı bırakıldı.

#### **Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri**

- . Nazolakrimal kanal tıkanıklığı olan hastalar,
- . Ektropion, entropion, blefarit, meibomianit ve trikiyazis gibi göz kapağı ve kirpik patolojisi olan hastalar,
- . Konjonktivit, pinguekula ve pterijium gibi konjonktival problemleri olan olgular,
- . Korneayı etkileyen hastalık ve travma öyküsü olan hastalar,
- . Akne rozacea, seboreik dermatit, akne vulgaris gibi oküler yüzeyi etkileyebilecek cilt hastalığı olanlar,

- . Kontakt lens kullanım öyküsü olan bireyler,
- . Herhangi bir göz içi cerrahisi öyküsü olan olgular,
- . Son üç ay içerisinde suni gözyaşı, antiinflamatuvar ve steroid gibi topikal ilaç kullanan hastalar,
- . Çalışma kapasamındaki suni gözyaşı, antiinflamatuvar ajan ve steroid gibi ilaçlara allerjik öyküsü olan ve takipler sırasında allerjik reaksiyon görülen hastalar,
- . Glokom tanılı bireyler ve antiglokomatöz ilaç kullananlar,
- . Kontrolsüz diyabet ve romatoid artrit gibi oküler yüzeyi etkileyecek sistemik hastalığı olan bireyler,
- . Kontrollere düzenli gelemeyen ve topikal tedaviyi düzensiz kullanan hastalar.

Konjunktivaşalazis evrelemesi gevşek konjonktival katlantıların göz kırpma ve gözyaşı menisküsü ile olan ilişkisi değerlendirilerek Yokoi'nin yaptığı evrelemeye uygun şekilde yapıldı (48) (Tablo 1 ).

**Tablo 1: Yokoi Konjunktivaşalazis Evrelemesi**

<b>Evre 0</b>	Konjunktivaşalazis yok
<b>Evre 1</b>	Doğal göz kırpma ile şalazis yok, güçlü göz kırpma sonucu oluşuyor
<b>Evre 2</b>	Güçlü göz kırpma olmaksızın göz yaşı menisküsünü geçmeyen şalazis
<b>Evre 3</b>	Güçlü göz kırma olmaksızın gözyaşı menisküsünü geçen şalazis

Buna göre çalışmaya Yokoi evre 2 veya 3 konjunktivaşalazis hastaları dahil edildi ve hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 22 hastaya günde dört kez prezervansız suni gözyaşı damla (Tears Naturale Free, Alcon.) İkinci gruptaki 22 hastaya aynı dozdaki prezervansız suni gözyaşı damlaya ilave olarak günde dört kez antiinflamatuvar ajan (Acular LS, Allergan.) tedavileri verildi. Üçüncü gruptaki 22 hastaya konjunktiva elektrokoterizasyonu yapıldı.

Tüm hastalara kuru göz hastalığı ilgili testler topikal damla kullanımından en az 1 saat sonra, şu sırayla yapıldı: OSDI, gözyaşı ozmolaritesi, gözyaşı MMP-9 seviyesi (İnflammaDry testi), TBUT, OXFORD korneal floresein boyanma evrelemesi, Schirmer testi. Son olarak hastaların sağ göz konjonktivasından impresyon sitolojisi için örnek alındı.

Bütün bu muayeneler gruplara tedavi öncesi (0.ay) ve tedavinin 1. ve 3. aylarında tekrarlandı. Hastalar tedavi hakkında bilgilendirilip düzenli kontrollere çağrıldı. Muayeneler, testler ve tedavilerin hastalara verilmesi tek hekim tarafından (Ş.B) tarafından yapıldı.

### **Gözyaşı Ozmolaritesi**

Gözyaşı filmi ozmolaritesi TearLab cihazı (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA) ile ölçüldü. Ölçüm öncesi cihaz kendi kalibrasyon kartuşu ile test edildi. Gözyaşı örnekleri sağ gözden, gözler sola baktırdıktan birkaç saniye sonra dış gözyaşı menisküsünden alındı. Test, ölçüm sonuçlarının etkilenmemesi için hergün aynı saatlerde (sabah saat 9:00 ile 12:00 arasında), benzer oda sıcaklığı ve nemde gerçekleştirildi. Ozmolarite değeri mOsm/L olarak kaydedildi.

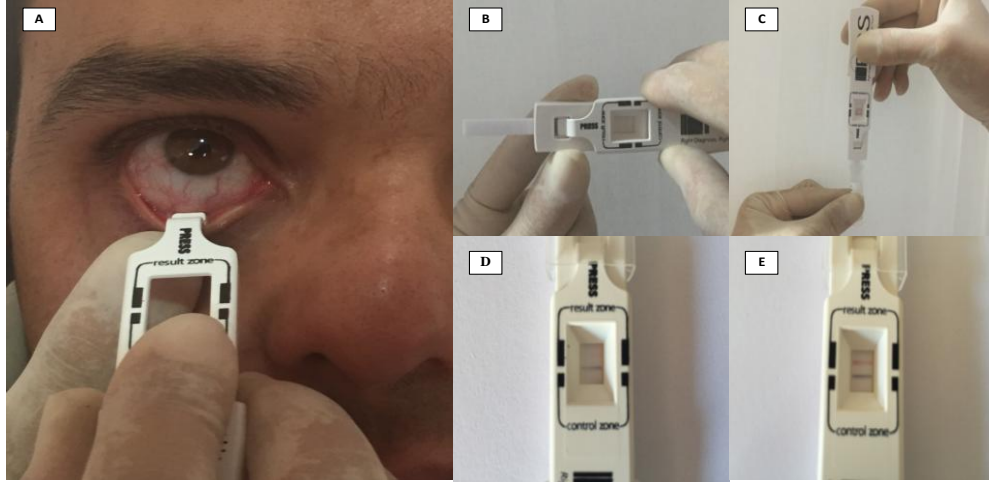
### **İnflammaDry Testi**

İnflammaDry testi steril ve tek kullanımlık bir test olduğundan her hasta için ayrı bir test kullanıldı. Test oküler anestezi, topikal boya ve ilaç uygulamasından önce yapıldı ve bu işlemler yapılmışsa 2 saat süreyle beklenildi. İnflammaDry testi, örnek toplayıcı ve test kaseti içeren 2 adet folyo poşet ve tampon flakonu içerir.

### **Örnek Alınması ve Testin Yapılması**

Hastanın yukarı bakması istenip, alt göz kapağı hafifçe dışarı çevrildikten sonra steril örnek alma yünlü kısmı, alt göz kapak iç kısmı (palpebral konjoktiva) boyunca temporalden nazal yöne giderek dokunuldu. Hastanın göz kırpmasına izin verilerek her 2-3 dokunuşta bir göz kapağı bırakıldı. 6-8 dokunuş tamamlandıktan sonra örnek toplayıcı, inferior nazal palpebral konjoktivada 5 sn bırakıldı. Yeterli örnek alındığı yünlü kısmın parlak olmasıyla veya beyaz-pembe renk almasıyla kontrol edildi. Örnek alma yünlü kısmı, test kasedi gövdesinin örnek aktarma penceresine yavaşça yerleştirildi ve sıkıca bastırıldı. Testin sağlam bir şekilde kurulduğu tıklama sesiyle kontrol edildi. Test kasedinin emici ucu tampon flakona

en az 20 sn batırıldı ve yeterli süre beklendikten sonra emici ucun koruyucu kapağı takıldı. Sonuç için, test yatay bir yüzeyde düz olarak en az 10 dk bekletildi (Resim 2).



**Resim 2: İflammaDry Test Uygulaması A- Alt palpebral konjonktivadan gözyaşı örneği toplanması B- Örnek toplayıcının test kasedine yerleştirilmesi C- Testi tampon çözeltisine daldırma D- Bir mavi çizgi =Negatif sonuç E- Bir mavi bir kırmızı çizgi =Pozitif sonuç**

### **Sonuçların Yorumlanması**

Sonuçların okunması ve yorumlanması için en az 10 dk reaksiyon süresinin tamamlanması beklendi. Bu süre sonunda sonuç penceresinde hareket eden mor bir dalga görüldüğünde veya sonuç negatif çıktığında yorumlama öncesi ek bir 10 dakika çalışma süresi eklendi. Test en fazla 6 saat içinde, aydınlık bir ortamda okundu. Testin sonuçları, sonuç penceresinde kontrol ve sonuç çizgisi takip edilerek yorumlandı. Her hastada testin doğru uygulandığını ve geçerliliğini gösteren mavi kontrol çizginin oluştuğu gözlemlendi. Mavi çizginin belirmediği testler geçersiz sayıldı ve en az 60 dk sonra yeni bir gözyaşı örneği alınarak test tekrarlandı. Kontrol bölgesinde mavi çizgi ile birlikte beliren kırmızı çizgi ise pozitif sonuç olarak yorumlandı. Düzensiz, silik veya tam olmayan kırmızı çizgiler de pozitif sonuç olarak kaydedildi ve bunun örnek alma yönünde eşit olmayan gözyaşı dağılımı

nedeniyle olduğu düşünöldü. Negatif sonuç kontrol bölgesinde sadece bir mavi çizgi görölmesi şeklinde yorumlandı (Resim 2).

### **Schirmer Testi**

Topikal anesteziik damla( %0.5 proparakain (%0.5 proparakain [Alcaine, Alcon]) inferior fornixe damlatıldıktan sonra steril Schirmer test kağıdı alt göz kapağının 1/3 dış ve orta kısmının birleştii yere gelecek şekilde alt göz kapağının iç kısmına yerleştirildi. Kağıdın korneaya değmemesine dikkat edildi. Beş dakika sonra kapak kenarından itibaren ıslanan kısım ölçüldü ve milimetre olarak kaydedildi. Beş dakikadan önce sribin tamamının ıslandığı durumlar refleks göz yaşarması olarak kabul edildi ve test geçersiz sayıldı.

### **Floresein Gözyaşı Kırılma Zamanı**

Gözyaşı kırılma zamanı (TBUT) topikal anesteziik madde damlatılması sonrası steril floresein strip alt fornixe değdirildikten sonra değerlendirildi. Hastalardan göz kırpması istendi ve prekorneal gözyaşı tabakası biyomikroskopta mavi kobalt filtre kullanılarak incelendi. Göz kırpma sonrası kornea üzerinde ilk koyu nokta veya gözyaşı tabakasında ilk devamsızlık görölene kadar geçen süre kaydedildi. Bu işlem 3 kez tekrarlandı ve ortalama değeri TBUT olarak kaydedildi.

### **Oküler Yüzey Hastalık İndeksi**

Kuru göz ile ilişkili belirtileri değerlendirmek için OSDI anketi yapıldı. OSDI 12 sorudan oluşan global bir değerlendirme ölçütüdür ve her hastanın kendisi tarafından yapılmıştır. Bu anket semptomların şiddetini ve önceki verilen tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılmıştır. OSDI puan aralığı 0 ve 100 aralığındadır. 0: kuru göz semptomu yok, 100: maksimum kuru göz semptomuna karşılık gelir (92).

### **Korneal Floresein Boyanma**

Oküler yüzey, alt fornixe floresein damlatıldıktan sonra OXFORD evreleme şeması ile değerlendirildi. OXFORD, korneal boyanmanın yoğunluğuna göre kornea ve konjoktivanın beş bölgesini değerlendirir (temporal-santal-nazal-inferior-superior). Sonuçlar noktaların sayısına göre yapılır ve 5 puanlık bir ölçektir. 0= nokta yok; 1= 1-5 nokta; 2= 6-15 nokta; 3=



16-30 nokta; 4= 30 nokta ayrıca yoğun noktaların olduğu 1 alan varsa 1 puan verilir. Yoğun noktaların olduğu  $\geq 2$  alan veya filamenter keratit varsa 2 puan eklenir (93).

### **İmpresyon Sitolojisi**

Çalışmaya katılan tüm hastaların sağ gözünden tedavi öncesi ve tedavinin 1. ve 3. aylarında oküler yüzeydeki sitolojik değişimleri incelemek amacıyla impresyon sitolojisi örnekleri alındı. İşlem %0,5'lik proparakain hidroklorid damlatılarak topikal anestezi sağlandıktan sonra uygulandı. Konjonktiva impresyon sitolojisi örnekleri için 0,22 µm por büyüklüğünde 5x5 mm kare şeklinde kesilmiş selüloz asetat filtreleri (Millipore, GSWP04700, Tullagreen, Carrigtwohill, IRL) kullanıldı. Selüloz asetat filtre, mat yüzü konjonktivaya gelecek şekilde ve alt kenarı da limbustan 2-3 mm uzakta olacak şekilde dışsuz bir penset yardımı ile saat 11 hizasında üst temporal bulber konjonktivaya yavaşça konuldu. Üzerine 3-5 saniye minimal sıvazlama tarzında bası uygulandıktan sonra nitröz asetat kağıdı yavaşça kaldırıldı. Alınan örnekler içinde %96 alkol bulunan flakonlara konarak +4°C'de saklandı. Örnekler Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda histokimyasal olarak aşağıda belirtilen basamaklar uygulanarak HE ve PAS ile boyandı.

### **HE-PAS Boyama Tekniği (94)**

1. Filtre kâğıdı %95'lik etanol ile 10 dakika fikse edilir.
2. Filtre kâğıdı %0,5'lik Periyodik Asit solüsyonu içinde 1 dakika bekletilir.
3. Filtre kâğıdı distile su içinde 4-5 defa yıkanır.
4. Filtre kâğıdı Schiff solüsyonunda 1 dakika bekletilir.
5. Filtre kâğıdı 1. distile su ile yıkanır sonra 2. distile suya daldırılıp pembeleşinceye kadar bekletilir.
6. Filtre kâğıdı Hematoksilen eozin solüsyonu içinde 30 saniye bekletilir.
7. Filtre kâğıdı musluk suyu altında hafif morarıncaaya kadar yıkanır.
8. % 96'lık alkolden 2 kez geçirildikten sonra filtre kâğıdı %96'lık alkolde 1 saat bekletilir.
9. Filtre kâğıdı 1. ksilende 4-5 kez yıkanır 2. ksilende bir gece bekletilir.

10. Filtre kâğıdı lam üzerine entellan yardımı ile yapıştırılır ve lamel ile kapatılır.

### **Işık Mikroskopunda İnceleme ve Değerlendirme**

İmpresyon sitoloji örnekleri, örneklerin hangi gruba veya kaçınıcı kontrole ait olduğunu bilmeyen, deneyimli bir patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskobu ile incelendi (kör inceleme). Örneklerde izlenen sitolojik değişiklikler Nelson Evrelemesi'ne göre değerlendirildi. Filtre kâğıtlarının tüm yüzey alanı epitelyal hücre morfolojisi, goblet hücre yoğunluğu (GHY) ve nükleusta kromatin kondansasyonunun (yılanvari kromatin) varlığı açısından değerlendirildi. Goblet hücrelerinin çok yoğun olduğu örnekler GHY=3 ve hiç goblet hücrelerinin olmadığı örnekler GHY=0 olacak şekilde derecelendirildi. Nelson evreleme sistemi Tablo 2'de açıklanmıştır (94).

#### **Tablo 2: Nelson Evreleme Sistemi**

---

**Evre 0:** Epitel hücreleri küçük ve yuvarlaktır. N/S oran 1/2'dir. Sitoplazma eozinofilik, nükleus bazofilik boyanır. Goblet hücreleri yoğundur ve şekilleri ovaldir. Goblet hücreleri PAS pozitif boyanır.

**Evre 1:** Epitel hücreleri hafif büyük ve poligonaldır. Sitoplazmaları eozinofilik boyanır. N/S oran 1/3'tür. Goblet hücre yoğunluğu azalmıştır fakat ovaldir, sitoplazması PAS pozitif boyanır.

**Evre 2:** Epitel hücreleri daha büyük ve tamamen poligonaldır. Nükleus boyanması değişkenlik gösterir ve nadiren multinükleuslu goblet hücreleri görülür. N/S oran 1/4 ile 1/5 arasındadır. Goblet hücre yoğunluğu belirgin olarak azalmış, boyutları küçülmüştür. Hücre sınırları belirsizleşmiştir. Goblet hücrelerinin sitoplazmaları hafif PAS pozitif boyanır.

**Evre 3:** Epitel hücreleri belirgin olarak büyük ve poligonaldır. Sitoplazmaları bazofilik boyanır. Nükleusları küçük, piknotiktir ve çoğu hücrede mevcut değildir. N/S oranı 1/6'dan küçüktür. Goblet hücre sayıları çok azalmış veya tamamen kaybolmuştur.

---

N/S: Nükleus/Sitoplazma

---

## **Konjonktiva Koterizasyonunun Yapılması**

Konjonktiva koterizasyonu çalışmaya katılan bireylerden üçüncü gruptaki hastaların sağ gözüne aynı cerrah tarafından uygulandı (Ş.B). İşlem, topikal anestezi sonrası (% 0,5'lik proparakain hidroklorid) gevşek inferior bulber konjonktiva dokusuna tek kullanımlık düşük ısılı el koteri (Bovie Aaron Medikal, St.Petersburg, Florida, USA) kullanılarak yapıldı. Alt ve üst göz kapağının açmak için blefarosto takıldı ve biyomikroskopun slit ışığı altında işleme başlandı. Gevşek konjonktiva dokusu eğri uçlu forseps arasına alındı ve koterizasyon işlemi forseps yüzeyine doğru yapıldı. Koterizasyonun inferior limbusun yaklaşık 5 mm aşağısına, medial kantustan lateral kantusa kadar olan bölgeye çizgi şeklinde yapılmasına dikkat edildi. Konjonktiva dokusunda beyaz renk görülünceye kadar bir spot büyüklüğü aralıklarla 5-10 spot yanık dokusu elde edildi ve işlem sonlandırıldı. Koterizasyon işlemi öncesi ve sonrası tüm hastaların ön segment fotoğrafı çekildi.

İşlem sonrası tedavi olarak hastalara günde dört kez %1'lik prednisolon asetat oftalmik süspansiyon damla (Pred Forte; Allergan, Inc, Irvine, California, USA) verildi. Hastalara damlayı ilk hafta günde 4 kez, ikinci hafta günde 2 kez kullanmaları önerildi ve işlem sonrası 1. ve 3. ayda kontrole çağrıldı. Kontrollerde hastaların ön segment fotoğraflanması tekrarlandı.

## **İstatistiksel Analiz**

Hastaların verileri SPSS-16 (Statistical Package for Social Sciences, IBM, Armonk, New York, USA) istatistiksel analiz programı ile karşılaştırıldı. Grupların yaş ve cinsiyetleri için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar One-Way ANOVA yöntemi ve gruplar arasındaki ikişerli karşılaştırmalar Post-Hoc yöntemi ile değerlendirildi. Gözyaşı fonksiyon testlerinin gruplar arası ve gruplar içerisindeki değişimleri Friedman testiyle karşılaştırıldı. İnflammaDry testi sonuçlarının gruplar arası değişimini karşılaştırmak için Pearson ki-kare ve Fisher's exact testleri, grup içi karşılaştırmaları için Cochran Q ve McNemar testleri kullanıldı. Nelson evreleri ve goblet hücre yoğunluğunda tedaviyle meydana gelen değişiklikler Friedman testi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  olan değerler anlamlı  $p > 0,05$  olan değerler ise anlamsız olarak kabul edildi.

#### 4- BULGULAR

Çalışmaya 66 hasta katılırken her üç grupta da 22 hasta vardı. Suni gözyaşı damla verilen birinci gruptaki 18 kadın 4 erkek hastanın yaş ortalaması  $59,81 \pm 6,45$  yıl; suni gözyaşı damlaya ilave olarak antiinflamatuvar ajan verilen ikinci gruptaki 17 kadın 5 erkek hastanın yaş ortalaması  $59,00 \pm 5,52$  yıl; elektrokoterizasyon yapılan üçüncü gruptaki 19 kadın 3 erkek hastanın yaş ortalaması  $63,27 \pm 6,79$  yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Gruplar cinsiyet açısından da benzerlik göstermekteydi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3: Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri**

	<b>1.Grup</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	$59,81 \pm 6,45$	$59,00 \pm 5,52$	$63,27 \pm 6,79$	<b>0,06</b>
Cinsiyet				
Kadın	18	17	19	<b>0,07</b>
Erkek	4	5	3	

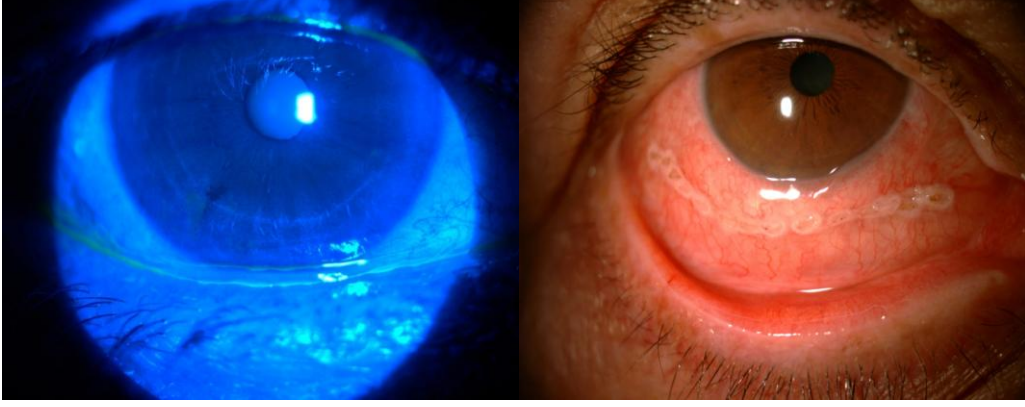
Tedaviye başlamadan önce gözyaşı ozmolaritesi, Schirmer testi, TBUT, OSDI skoru, OXFORD evrelemesi gibi gözyaşı fonksiyon testleri ölçümlerinin gruplar arasında benzerlik gösterdiği bulunmuştur (hepsi;  $p > 0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4: Tedavi Öncesi Olguların Gözyaşı Fonksiyon Testleri**

	<b>1. Grup (n=22)</b>	<b>2. Grup (n=22)</b>	<b>3. Grup (n=22)</b>	<b>P</b>
Ozmolarite ( mOsmol/L)	286,95 ± 10,15	294,31 ± 21,20	292,59 ± 14,25	<b>0,2</b>
Schirmer Test (*)	7,72 ± 4,00	10,13 ± 6,27	8,72 ± 3,38	<b>0,2</b>
TBUT (sn)	6,90 ± 1,71	7,13 ± 2,05	6,72 ± 1,72	<b>0,7</b>
OSDI	41,22 ± 23,64	48,22 ± 26,64	47,09 ± 29,90	<b>0,6</b>
OXFORD	0,95 ± 0,57	1,18 ± 0,58	1,04 ± 0,54	<b>0,4</b>

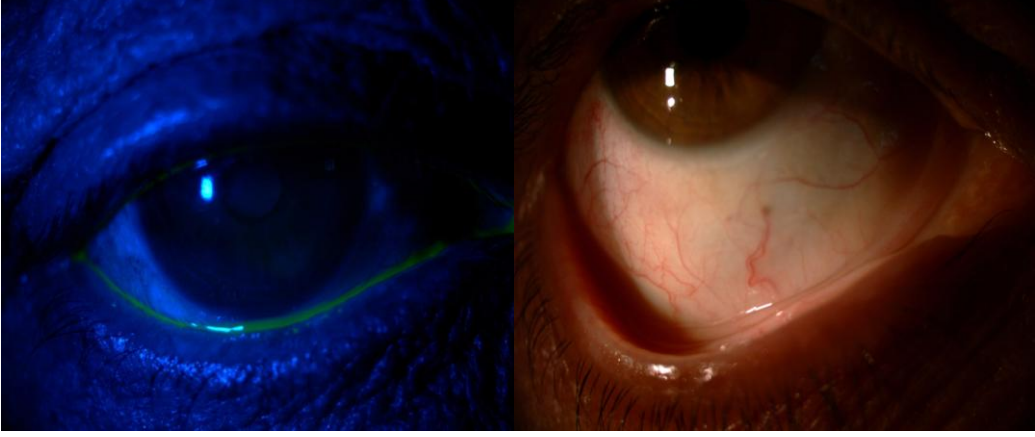
OSDI: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi, TBUT: Gözyaşı Kırılma Zamanı; \* mm/5 dk

Takipler sırasında prezervansız suni gözyaşı damla verdiğimiz birinci gruptaki tüm hastalar tedaviyi kolaylıkla tolere ederken, ilave olarak antiinflamatuvar ajan verdiğimiz ikinci gruptaki bir hastada ilaç kullanımına bağlı allerji gelişti ve bu nedenle hastanın ilacı kesilerek çalışma dışı bırakıldı. İkinci gruptaki dört hasta verilen topikal damlaları düzenli kullanamadığından, iki hasta ise düzenli kontrole gelemediğinden çalışma dışı bırakıldı. Konjonktiva koterizasyonu yaptığımız gruptaki hastaların tümünün uygulanan yöntemi kolaylıkla tolere ettiği görüldü. Bu hasta grubunda işlem esnasında subkonjonktival hemoraji, korneal hasar veya yanık gibi komplikasyonlar görülmedi. Resim 3'de gözyaşı menisküsünü oldukça bozan evre 3 konjoktivaşalazisli hastanın koterizasyon öncesi ve hemen sonraki ön segment fotoğrafı görülmektedir.



**Resim 3: Evre 3 konjunktivaşalazisli olgunun koterizasyon öncesi ve sonrası görünümü**

Koterizasyon yaptığımız hastaların hiçbirinde inferior bulber konjunktivada apse gelişimi, skatris oluşumu veya forniks yetmezliğine bağlı oküler motilite kaybı gibi komplikasyonlar görülmedi (Resim 4).



**Resim 4: Konjonktivaşalazisli bir olgunun koterizasyon sonrası 1.ay görünümü**

Tedavinin birinci ayında gruplar arasında OXFORD evrelemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,04$ ). Yapılan Post-Hoc testte hastaların korneal floresein boyanmalarının evrelendiği OXFORD derecesinin birinci ayda ikinci grupta en yüksek olduğu, birinci ve üçüncü grupta aynı olduğu görüldü.

Birinci ay kontrolünde gruplar arasında gözyaşı ozmolaritesi, Schirmer testi, TBUT ve OSDI skoru açısından anlamlı fark bulunmamıştır (hepsi;  $p>0,05$ ). Tedavinin birinci ayında hastaların semptomlarının sorgulandığı OSDI skoru gruplar arasında anlamlı farklılık göstermese de birinci grupta en düşük bulunmuştur (Tablo 5).

Tedavinin üçüncü ayında gruplar arasında gözyaşı ozmolaritesi, Schirmer testi, TBUT, OSDI skoru ve OXFORD evrelemesi ölçümlerinin benzerlik gösterdiği görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (hepsi;  $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 5: Tedavinin Birinci Ayında Gözyaşı Fonksiyon Testleri**

	<b>1. Grup (n=22)</b>	<b>2. Grup (n=22)</b>	<b>3. Grup (n=22)</b>	<b>P</b>
Ozmolarite (mOsmol/L)	288,72 ± 8,00	287,72 ± 8,07	290,04 ± 11,25	<b>0,7</b>
Schirmer Test (*)	9,95 ± 4,09	10,95 ± 4,96	10,36 ± 3,76	<b>0,7</b>
TBUT (sn)	8,13 ± 1,67	8,2 ± 1,74	8,27 ± 1,88	<b>0,9</b>
OSDI	16,72 ± 17,82	25,59 ± 26,50	23,13 ± 27,09	<b>0,4</b>
OXFORD	0,18 ± 0,39	0,50 ± 0,59	0,18 ± 0,39	<b>0,04</b>

OSDI: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi, TBUT: Gözyaşı Kırılma Zamanı; \* mm/5dk

**Tablo 6: Tedavinin Üçüncü Ayında Gözyaşı Fonksiyon Testleri**

	<b>1. Grup (n=22)</b>	<b>2. Grup (n=22)</b>	<b>3. Grup (n=22)</b>	<b>P</b>
Ozmolarite ( mOsmol/L)	288,68 ± 6,52	288,00 ± 8,07	288,90 ± 9,35	<b>0,9</b>
Schirmer Test (*)	10,31 ± 3,56	11,59 ± 4,74	11,86 ± 3,37	<b>0,3</b>
TBUT (sn)	8,18 ± 2,03	8,45 ± 1,56	8,50 ± 1,59	<b>0,8</b>
OSDI	17,09 ± 18,54	17,95 ± 18,43	16,95 ± 25,69	<b>0,9</b>
OXFORD	0,18 ± 0,39	0,22 ± 0,42	0,22 ± 0,52	<b>0,9</b>

OSDI: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi, TBUT: Gözyaşı Kırılma Zamanı; \* mm/5dk

Tedavi sonrası gözyaşı fonksiyon testlerinde meydana gelen değişimler grupların kendi içerisinde değerlendirildiğinde; birinci grupta Schirmer testinde anlamlı bir artış olduğu (p=0,01), OSDI skoru ve OXFORD korneal boyanmanın istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görülmüştür ( sırasıyla p=0.01, <0.001). Ancak gözyaşı ozmolaritesi ve TBUT ölçümündeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0.27, 0.45). İkinci grupta; gözyaşı ozmolaritesindeki değişim ve Schirmer testindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0,19, p=0,38). TBUT artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p=0,03), OSDI skorunda ve OXFORD boyanmadaki azalma istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (hepsi p<0,001). Tedavi sürecinde üçüncü grupta; sadece gözyaşı



ozmolaritesindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p=0,60$ ) Schirmer testindeki artış, TBUT ölçümündeki artış, OSDI skorundaki düşüş ve OXFORD boyanmadaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermiştir (hepsi  $p<0,001$ ) (Tablo 7, 8, 9).

**Tablo 7: Birinci Grupta Gözyaşı Fonksiyon Testlerinin Tedaviyle Değişimi**

	Tedavi Öncesi (n=22)	Tedavinin 1. Ayı (n=22)	Tedavinin 3. Ayı (n=22)	P
Ozmolarite ( mOsmol/L)	286,95 ± 10,15	288,72 ± 8,00	288,68 ± 6,52	<b>0,45</b>
Schirmer Test (*)	7,72 ± 4,00	9,95 ± 4,09	10,31 ± 3,56	<b>0,01</b>
TBUT (sn)	6,90 ± 1,71	8,13 ± 1,67	8,18 ± 2,03	<b>0,27</b>
OSDI	41,22 ± 23,64	16,72 ± 17,82	17,09 ± 18,54	<b>0,01</b>
OXFORD	0,95 ± 0,57	0,18 ± 0,39	0,18 ± 2,03	<b>&lt;0,001</b>

OSDI: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi, TBUT: Gözyaşı Kırılma Zamanı; \* mm/5dk

**Tablo 8: İkinci Grupta Gözyaşı Fonksiyon Testlerinin Tedaviyle Değişimi**

	Tedavi Öncesi (n=22)	Tedavinin 1. Ayı (n=22)	Tedavinin 3. Ayı (n=22)	P
Ozmolarite ( mOsmol/L)	294,31 ± 21,20	287,72 ± 8,07	288,00 ± 7,04	<b>0,19</b>
Schirmer Test (*)	10,13 ± 6,27	10,95 ± 4,96	11,59 ± 4,74	<b>0,38</b>
TBUT (sn)	7,13 ± 2,05	8,22 ± 1,74	8,45 ± 1,56	<b>0,03</b>
OSDI	48,22 ± 26,64	25,59 ± 26,50	7,95 ± 18,43	<b>&lt;0,001</b>
OXFORD	1,18 ± 0,58	0,50 ± 0,59	0,22 ± 0,42	<b>&lt;0,001</b>

OSDI: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi, TBUT: Gözyaşı Kırılma Zamanı; \* mm/5dk

**Tablo 9: Üçüncü Grupta Gözyaşı Fonksiyon Testlerinin Tedaviyle Değişimi**

	<b>Tedavi Öncesi (n=22)</b>	<b>Tedavinin 1. Ayı (n=22)</b>	<b>Tedavinin 3. Ayı (n=22)</b>	<b>P</b>
Ozmolarite ( mOsmol/L)	292,59 ± 14,25	287,72 ± 8,07	290,04 ± 11,25	<b>0,60</b>
Schirmer Test (*)	8,72 ± 3,38	10,95 ± 4,96	10,36 ± 3,76	<b>&lt;0,001</b>
TBUT (sn)	6,72 ± 1,72	8,22 ± 1,74	8,27 ± 1,88	<b>&lt;0,001</b>
OSDI	47,09 ± 26,90	25,59 ± 26,50	23,13 ± 27,09	<b>&lt;0,001</b>
OXFORD	1,04 ± 0,57	0,50 ± 0,59	0,18 ± 0,39	<b>&lt;0,001</b>

OSDI: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi, TBUT: Gözyaşı Kırılma Zamanı; \* mm/5 dk

Tedavi öncesi grupların İnflammaDry testi ile MMP-9 seviyelerinin pozitif ve negatif değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p=0,34) (Tablo10).

**Tablo 10: Tedavi Öncesi Grupların İnflammaDry Test Sonuçları**

	<b>1.Grup (n=22)</b>	<b>2.Grup (n=22)</b>	<b>3.Grup (n=22)</b>	<b>P</b>
MMP-9 pozitif (sayı/%)	16 (72,7)	19 (86,4)	20 (90,9)	<b>0,34</b>
MMP-9 negatif (sayı/%)	6 (27,3)	3 (13,6)	2 (9,1)	

MMP: Matriks Metalloproteinaz

Tedavi sonrası MMP-9 pozitif ve negatif değerleri birinci ayda ve üçüncü ayda gruplar arasında benzer bulunmuş olup istatistiksel olarak fark görülmemiştir (sırasıyla p=0.54, 0.50) (Tablo 11,12).

**Tablo 11: Tedavinin Birinci Ayında Grupların İnflammaDry Test Sonuçları**

	<b>1.Grup</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>P</b>
	<b>(n=22)</b>	<b>(n=22)</b>	<b>(n=22)</b>	
MMP-9 pozitif (sayı/%)	10 (45,5)	18 (81,8)	8 (36,4)	<b>0,54</b>
MMP-9 negatif (sayı/%)	12 (54,5)	4 (18,2)	14 (63,6)	
MMP: Matriks Metalloproteinaz				

**Tablo 12: Tedavinin Üçüncü Ayında Grupların İnflammaDry Test Sonuçları**

	<b>1.Grup</b>	<b>2.Grup</b>	<b>3.Grup</b>	<b>P</b>
	<b>(n=22)</b>	<b>(n=22)</b>	<b>(n=22)</b>	
MMP-9 pozitif (sayı/%)	16 (72,7)	17 (77,3)	14 (63,6)	<b>0,50</b>
MMP-9 negatif (sayı/%)	6 ( 27,3)	5 (22,7)	8 (36,4)	
MMP: Matriks Metalloproteinaz				

Tedavi sonrası MMP-9 seviyesi değerlerinin grupların kendi içerisindeki değişimine bakıldığında; birinci grupta ve üçüncü grupta zaman içerisinde anlamlı bir değişim olduğu ancak ikinci gruptaki değişimin anlamlı olmadığı saptanmıştır (sırasıyla  $p=0.04$ ,  $<0.001$ ,  $0.55$ ) (Tablo 13,14,15, Grafik 1). Birinci grupta bir aylık tedavi sonrasında MMP-9 pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir azalma görülmüştür ( $p=0,07$ ). Ancak üç aylık tedavi sonucunda MMP-9 pozitifliği, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak benzerdir ( $p=0,99$ ). Üçüncü grupta tedavinin birinci ayında ve üçüncü ayında MMP-9 pozitifliğinde anlamlı düşüş olduğu izlenmiştir (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $0.03$ ).

**Tablo 13: Birinci Grupta İnflammaDry Test Sonuçlarının Tedaviyle Değişimi**

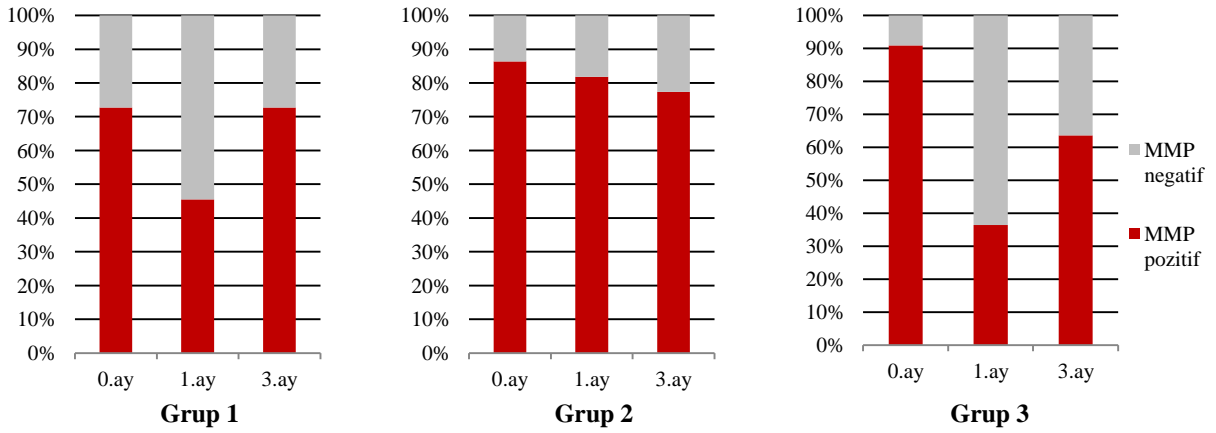
	<b>Tedavi Öncesi</b> <b>(n=22)</b>	<b>Tedavinin 1.Ayı</b> <b>(n=22)</b>	<b>Tedavinin 3. Ayı</b> <b>(n=22)</b>	<b>P</b>
MMP-9 pozitif (sayı/%)	16 (72,7)	10 (45,5)	16 (72,7)	<b>0,04</b>
MMP-9 negatif (sayı/%)	6 (27,3)	12 (54,5)	6 (27,3)	
MMP: Matriks Metalloproteinaz				

**Tablo 14: İkinci Grupta İnflammaDry Test Sonuçlarının Tedaviyle Değişimi**

	<b>Tedavi öncesi</b> <b>(n=22)</b>	<b>Tedavinin 1.Ayı</b> <b>(n=22)</b>	<b>Tedavinin 3.Ayı</b> <b>(n=22)</b>	<b>P</b>
MMP-9 pozitif (sayı/%)	19 (86,4)	18 (81,8)	17 (77,3)	<b>0,55</b>
MMP-9 negatif (sayı/%)	3 (13,6)	4 (18,2)	5 (22,7)	
MMP: Matriks Metalloproteinaz				

**Tablo 15: Üçüncü Grupta İnflammaDry Test Sonuçlarının Tedaviyle Değişimi**

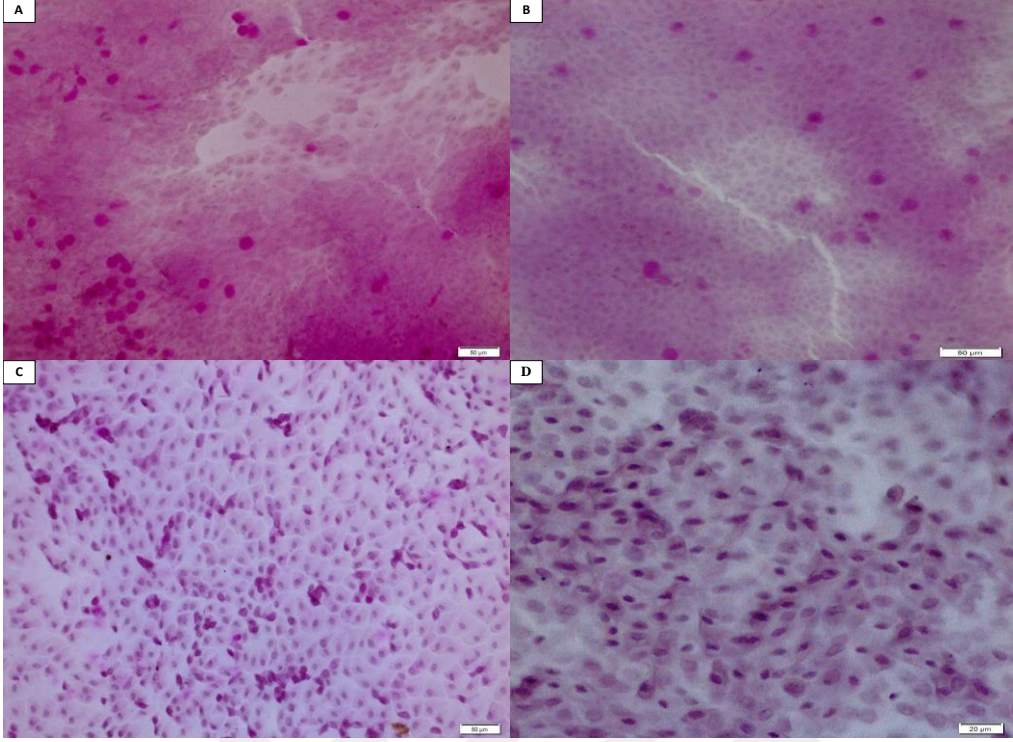
	<b>Tedavi öncesi</b> <b>(n=22)</b>	<b>Tedavinin 1.Ayı</b> <b>(n=22)</b>	<b>Tedavinin 3.Ayı</b> <b>(n=22)</b>	<b>P</b>
MMP-9 pozitif (sayı/%)	20 (90,9)	8 (36,4)	14 (63,6)	<b>0,001</b>
MMP-9 negatif (sayı/%)	2 (9,1)	14 (63,6)	8 (36,4)	
MMP: Matriks Metalloproteinaz				



**Grafik 1: Grupların İnflammaDry Test Sonuçlarının Tedaviyle Değişimi**

Üçüncü gruptaki 22 hastanın konjonktival elektrokoterizasyon yöntemi öncesi evrelerine bakıldığında 17 hastanın evre 3 (%77,3), 5 hastanın evre 2 (%22,7) konjonktivaşalazisli olgulardan oluştuğu görülmüştür. Tedavinin birinci ayında ve üçüncü ayında 10 hastada evre 1 (%45,5), 12 hastada ise evre 0 (%54,5) konjonktivaşalazis olduğu ve hastaların evrelerinde anlamlı azalma olduğu görülmüştür ( $p < 0,001$ ).

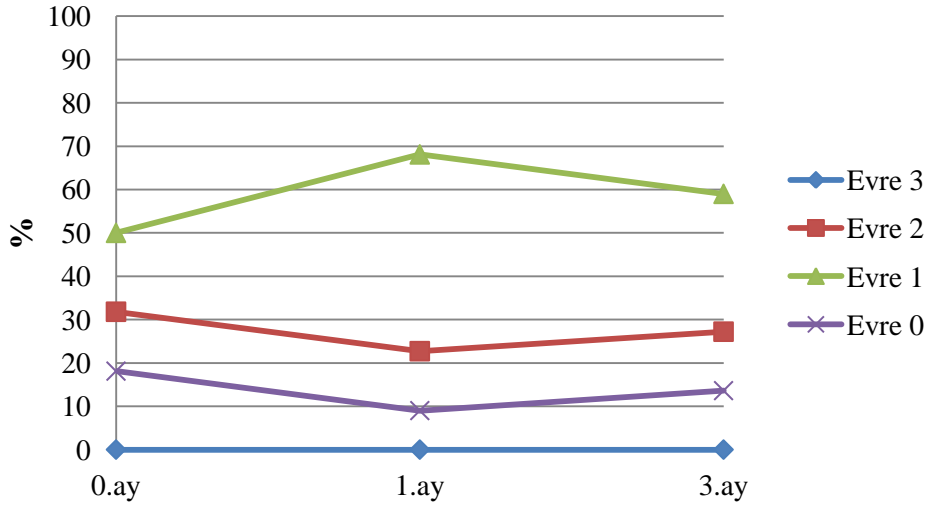
Konjoktival epitel hücreleri ve goblet hücre yoğunluğundaki değişim ışık mikroskobu ile incelendiğinde; tedavi öncesi grupların büyük çoğunluğunun Nelson evre 1 ve evre 2 ile uyumlu sitolojik bulgular gösterdiği, evre 0 ve evre 3 ile uyumlu olguların az oranda görüldüğü saptanmıştır (Resim 5, Tablo 16). Grupların tedavi öncesi Nelson evreleri dağılımına bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak fark olduğu görülmüştür ( $p=0,01$ ). Tedaviyle grupların Nelson evrelerinde meydana gelen değişimler incelendiğinde her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,09, 0,50, 0,99$ , Tablo16, Grafik 2,3,4).



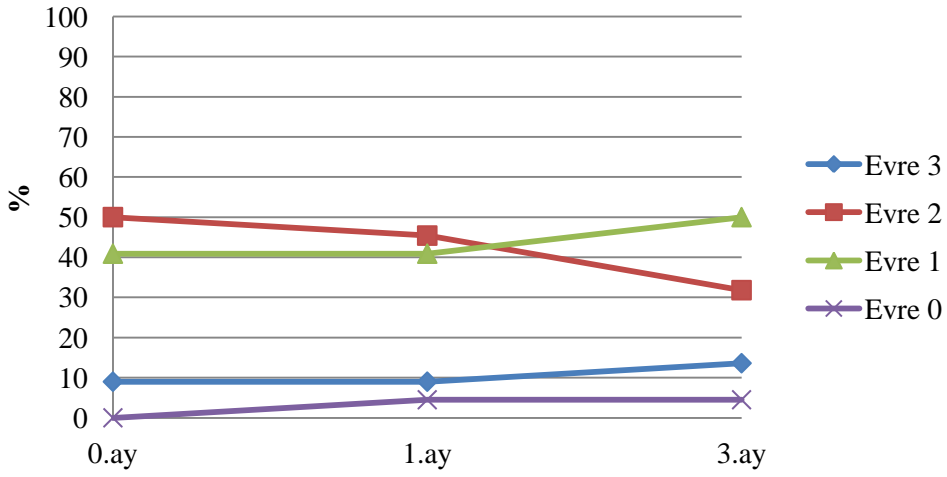
**Resim 5: Nelson evreleri ile uyumlu epitel hücrelerinin görünümü A- Nelson evre 0, B- Nelson evre 1, C- Nelson evre 2, D- Nelson evre 3 (HE-PAS boyası, x200).**

**Tablo 16: Nelson Evrelerinin Tedaviyle Değişimi**

<b>Grup 1</b>	<b>Evre 3</b>	<b>Evre 2</b>	<b>Evre 1</b>	<b>Evre 0</b>	<b>P</b>
	(n/%)	(n/%)	(n/%)	(n/%)	
<b>Tedavi öncesi</b>	0 (0,0)	7 (31,8)	11 (50,0)	4 (18,1)	
<b>Tedavinin 1. Ayı</b>	0 (0,0)	5 (22,7)	15 (68,1)	2 (9,0)	<b>0,09</b>
<b>Tedavinin 3. Ayı</b>	0 (0,0)	6 (27,2)	13 (59,0)	3 (13,6)	
<b>Grup 2</b>					<b>P</b>
<b>Tedavi öncesi</b>	2 (9,0)	11 (50,0)	9 (40,9)	0 (0,0)	
<b>Tedavinin 1. Ayı</b>	2 (9,0)	10 (45,4)	9 (40,9)	1 (4,5)	<b>0,50</b>
<b>Tedavinin 3. Ayı</b>	3 (13,6)	7 (31,8)	11 (50,0)	1 (4,5)	
<b>Grup 3</b>					<b>P</b>
<b>Tedavi öncesi</b>	0 (0,0)	8 (36,3)	14 (63,6)	0 (0,0)	
<b>Tedavinin 1. Ayı</b>	0 (0,0)	8 (36,3)	14 (63,6)	0 (0,0)	<b>0,99</b>
<b>Tedavinin 3. Ayı</b>	0 (0,0)	8 (36,3)	14 (63,6)	0 (0,0)	

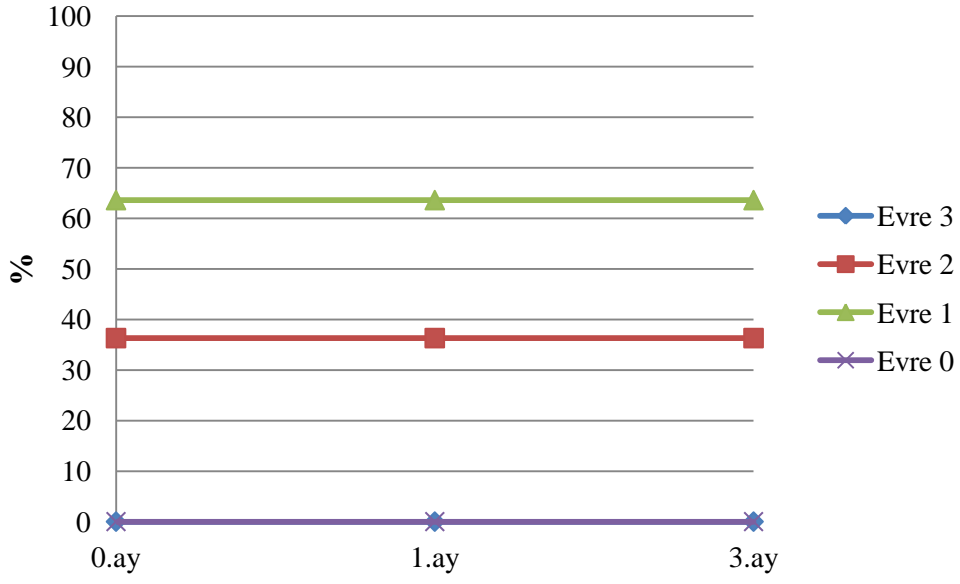


**Grafik 2: Birinci Grupta Nelson Evrelerinin Tedaviyle Değişimi**



**Grafik 3: İkinci Grupta Nelson Evrelerinin Tedaviyle Değişimi**





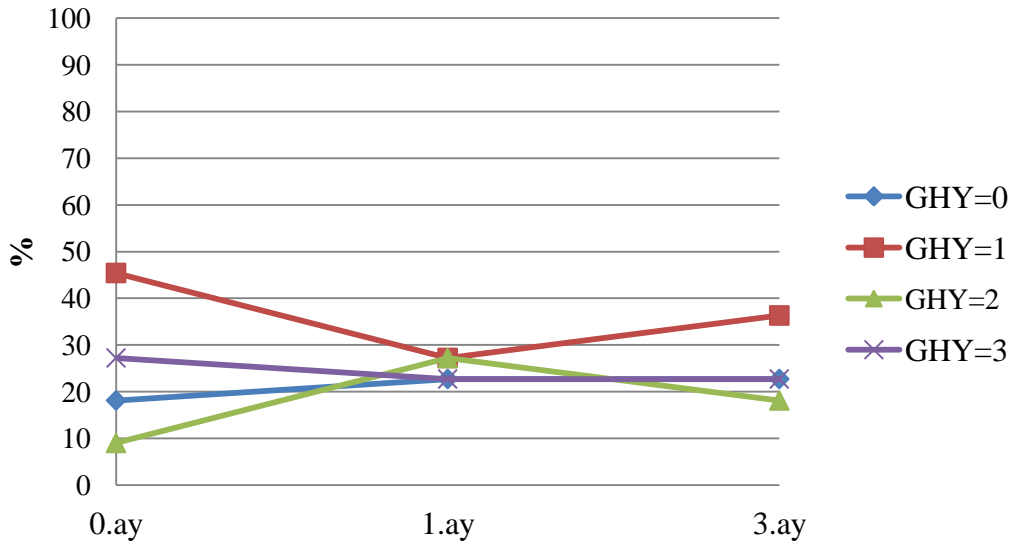
**Grafik 4: Üçüncü Grupta Nelson Evrelerinin Tedaviyle Değişimi**

Tedavi öncesi grupların goblet hücre yoğunluklarının benzer olduğu görülmüştür ( $p=0,7$ ). Grupların tedaviyle goblet hücre yoğunluğundaki değişim değerlendirildiğinde her üç grupta da zaman içerisinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (sırasıyla  $p=0,8$ ,  $0,3$ ,  $0,07$ , Tablo 17, Grafik 5,6,7).

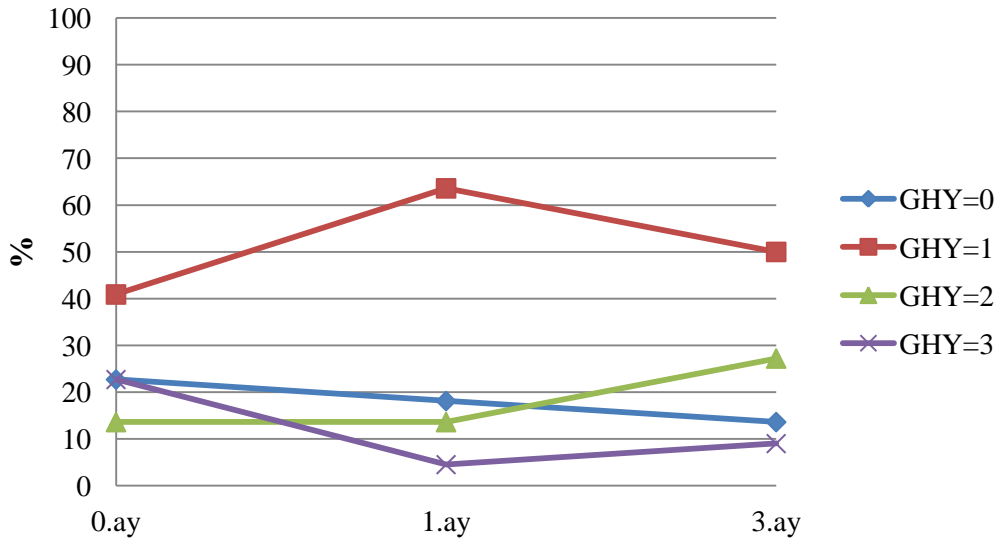
**Tablo 17: Goblet Hücre Yoğunluğunun Tedaviyle Değişimi**

<b>Grup 1</b>	<b>(GHY=0)</b>	<b>(GHY=1)</b>	<b>(GHY=2)</b>	<b>(GHY=3)</b>	<b>P</b>
	(n/%)	(n/%)	(n/%)	(n/%)	
<b>Tedavi öncesi</b>	4 (18,1)	10 (45,4)	2 (9,0)	6 (27,2)	
<b>Tedavinin 1. Ayı</b>	5 (22,7)	6 (27,2)	6 (27,2)	5 (22,7)	<b>0,8</b>
<b>Tedavinin 3. Ayı</b>	5 (22,7)	8 (36,3)	4 (18,1)	5 (22,7)	
<b>Grup 2</b>					<b>P</b>
<b>Tedavi öncesi</b>	5 (22,7)	9 (40,9)	3 (13,6)	5 (22,7)	
<b>Tedavinin 1. Ayı</b>	4 (18,1)	14 (63,6)	3 (13,6)	1 (4,5)	<b>0,3</b>
<b>Tedavinin 3. Ayı</b>	3 (13,6)	11 (50,0)	6 (27,2)	2 (9,0)	
<b>Grup 3</b>					<b>P</b>
<b>Tedavi öncesi</b>	2 (9,0)	10 (45,4)	5 (22,7)	5 (22,7)	
<b>Tedavinin 1. Ayı</b>	8 (36,3)	5 (22,7)	6 (27,2)	3 (13,6)	<b>0,07</b>
<b>Tedavinin 3. Ayı</b>	5 (22,7)	11 (50,0)	5 (22,7)	1 (4,5)	

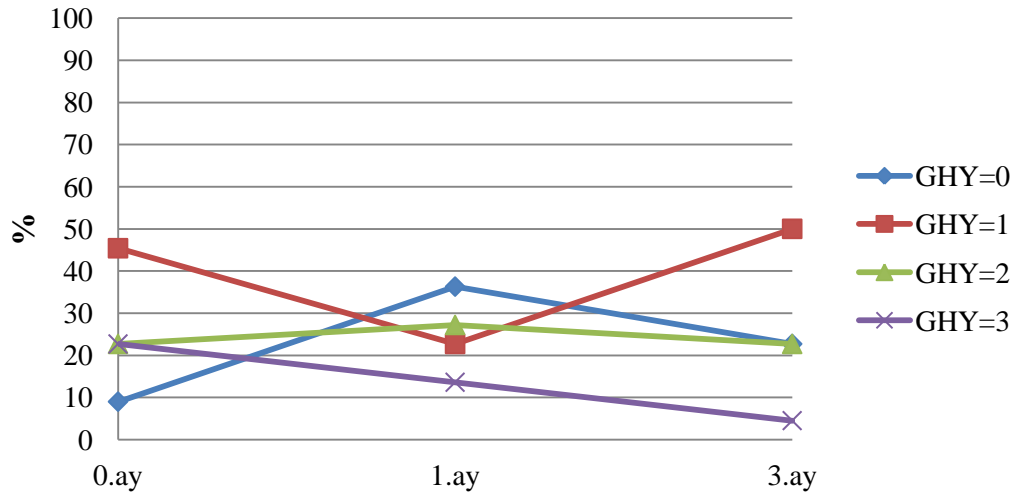
GHY: Goblet Hücre Yoğunluğu



**Grafik 5: Birinci Grupta Goblet Hücre Yoğunluğunun Tedaviyle Değişimi**

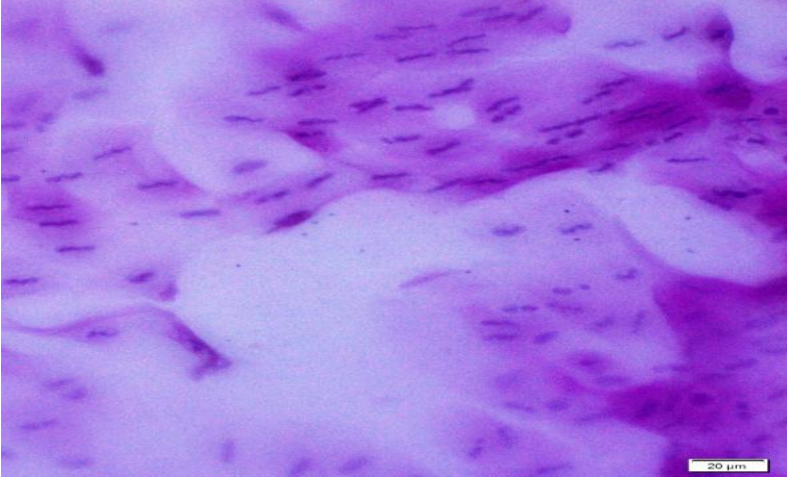


**Grafik 6: İkinci Grupta Goblet Hücre Yoğunluğunun Tedaviyle Değişimi**



**Grafik 7: Üçüncü Grupta Goblet Hücre Yoğunluğunun Tedaviyle Değişimi**

Epitel hücrelerinin yapısal özellikleri değerlendirildiğinde birinci gruptaki iki olguda, ikinci gruptaki dört olguda ve üçüncü gruptaki üç olguda yılanvari nükleus olduğu görülmüştür (Resim 6). Tedavi öncesi grupların yılanvari nükleus görülme oranı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ( $p=0,6$ ). Tedaviyle grupların yılanvari nükleus görülme oranındaki üç aylık değişime bakıldığında birinci grupta yılanvari nükleus görülme oranında bir artış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,3$ ). İkinci gruptaki değişim benzer bulunmuş, üçüncü grupta yılanvari nükleus oranı azalsa da değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (her iki grup için  $p=0,5$ ).



**Resim 6: Ondulan şekilli “yılanvari nükleus”lara sahip epitel hücreleri, (HE-PAS boyası,x400).**

## 5- TARTIŞMA

Bu çalışmada semptomatik konjonktivaşalazis olgularına prezervansız suni gözyaşı damla (Grup1), prezervansız suni gözyaşı damlaya ilave olarak antiinflamatuvar ajan (Grup 2) ve elektrokoterizasyon tedavisi (Grup 3) verilerek bu tedavilerin etkinliği değerlendirilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde konjonktivaşalazis olgularında medikal tedavinin etkinliğini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Yine konjonktivaşalazisli olgularda medikal tedavi ile invaziv bir yöntem olan konjonktivanın elektrokoterizasyonunu karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda medikal tedavi ile konjonktival elektrokoterizasyon yönteminin etkinliği İnflammaDry testi, impresyon sitolojisi ve diğer gözyaşı fonksiyon testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmamız, konjonktivaşalazisli hastaların gözyaşı MMP-9 seviyesini İnflammaDry testi ile değerlendiren ilk çalışmadır.

Birçok çalışmada konjonktivaşalazisin yaşla ilişkili bir durum olduğu gösterilmiştir (4,6,36). Gümüş ve Pflugfelder Fourier-Domain optik kohorens tomografi ile konjonktivaşalazis insidansının yaşlı popülasyonda arttığını göstermişlerdir. Aynı zamanda artan yaşla beraber hastalığın şiddetinin de arttığını bildirmişlerdir (95). Zhang ve ark. 60 yaş ve üstü 2110 hastayı dahil ettikleri epidemiyolojik çalışmada konjonktivaşalazis insidansını % 44,8 olarak bulmuşlar ve hastalığın yaşa bağlı bir göz hastalığı olduğunu belirtmişlerdir (35). Çalışmamıza katılan 66 hastanın yaş ortalaması  $60,59 \pm 6,46$  (44-75) idi ve bu veri literatürle uyumlu olarak hastalarımızın büyük kısmının ileri yaş grubunda olduğunu göstermektedir. Bu sonuç konjonktivaşalazisin yaşla birlikte sıklığının arttığını desteklemektedir.

Konjonktivaşalazisle ilgili çalışmalarda katılımcıların büyük kısmı kadın cinsiyette olsa da hastalığın kadın cinsiyette sık görüldüğüne dair net bir bilgi yoktur (1,3,45,66). Mimura ve ark. 1416 konjonktivaşalazis hastasını dahil ettikleri çalışmada kadınlarda konjonktivaşalazisin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek evrelerde olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun çalışma kapsamındaki kadın hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olması ve kadınlarda konjonktiva ve tenon kapsülünün elastikiyetinin farklı oluşu ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (36). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın % 81,8' ni kadın

hastalar (54 olgu), % 18,2' ni erkek hastalar (12 olgu) oluşturmaktaydı ve Mimura ve ark. nın çalışmasını destekleyecek şekilde olgularımızın büyük kısmı kadın hastalardan oluşmaktaydı.

Konjunktivaşalazis hastalarında gevşek konjunktiva dokusu alt göz kapağı kenarında birikerek gözyaşı dağılımını ve gözyaşı temizlenmesini bozmaktadır. Ayrıca bu fazla konjunktiva dokusu, göz kırpma hareketiyle kornea ve konjunktiva arasında sürtünme oluşturarak oküler yüzey inflamasyonu oluşturur ve sonuç olarak kuru göz sendromu bulguları ortaya çıkar (6,34). Yapılan bir çalışmada LİPCOF derecesine göre keratokonjunktivitis sikka riskinin arttığı belirtilmiştir (31). Konjunktival dokudaki bu fazlalık mekanik etki ile kapak kenarında inflamasyona neden olur. Kapak kenarındaki enflamasyon meibomian bez disfonksiyonu ve gözyaşı lipid tabakası eksikliğine sebep olarak gözyaşı kırılma zamanında azalma, gözyaşı dağılımında bozukluğa neden olabilmektedir (34). Gözyaşı içeriği ve dağılımındaki bozukluk sonucu kornea ve konjunktival dokuda boyanma olduğu gösterilmiştir (5,44). Tüm bu bilgiler ışığında biz de çalışmamızda üç farklı konjunktivaşalazis tedavisinin oküler yüzey üzerine olan etkisini en sık kullanılan gözyaşı fonksiyon testleri olan gözyaşı ozmolaritesi, Schirmer testi, TBUT, OSDI anketi, OXFORD korneal boyanma evrelemesi ile değerlendirdik.

Yaptığımız çalışmada tedavinin üçüncü ayında her üç grupta da gözyaşı ozmolaritesinde anlamlı bir değişiklik olmadığını, Schirmer testinin birinci ve üçüncü grupta anlamlı artış gösterdiğini ancak ikinci grupta değişmediğini, TBUT'ın birinci grupta değişim göstermezken ikinci ve üçüncü grupta anlamlı artış gösterdiğini, OSDI skoru ve korneal boyanmayı gösteren OXFORD evrelemesinin her üç grupta da anlamlı azalma gösterdiğini tespit ettik.

Konjunktivaşalazisde konjunktival katlantılar alt gözyaşı menisküsünün bozulmasına bu da gözyaşı akımının azalmasıyla inflamasyonun tetiklenmesine yol açabilir. Yüksek konsantrasyonda pro-inflamatuvar sitokin içeren bu " toksik gözyaşı" hiperozmolariteye neden olabilir (96). Fodor ve ark. şiddetli konjunktivaşalazis olgularında ozmolaritenin arttığını ancak hafif ve orta şiddetteki olgularda normal kontrol grubuyla benzer değerlerde olduğunu göstermişlerdir (96). Literatürde konjunktivaşalazisli olgularda medikal veya cerrahi tedavi sonrası gözyaşı ozmolaritesinin değişimine dair bir bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda üç tedavi grubunda da gözyaşı ozmolaritesinin anlamlı değişmemesini olguların tedavi öncesi ortalama ozmolarite değerlerinin ( grup 1= 286,95 ± 10.15, grup 2= 294,31 ± 21.20, grup 3=

292,59 ± 14,25) kuru göz tanısı için önerilen eşik değerden (308 mOsm/L) düşük olmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz (83).

Kuru göz hastalarının dahil edilmediği bir çalışmada nazal konjunktivaşalazisli hastalarla sağlıklı gözler karşılaştırılmış ve Schirmer testi ölçümleri iki grup arasında benzer bulunmuştur (5). Fodor ve ark. başka bir çalışmada sağlıklı gözler ile çeşitli evrelerdeki konjunktivaşalazis olgularını inflamasyon belirteci olan HLA-DR ekspresyonu ve Schirmer testi sonuçlarıyla karşılaştırmışlardır. İleri evre konjunktivaşalazis olgularında HLA-DR ekspresyonu artışının korelasyon gösterdiğini ancak evre artışı ile Schirmer testi sonuçlarının korele olmadığını belirtmişlerdir (97). Literatürde konjunktivaşalazis hastalarında medikal tedavi ve konjunktiva koterizasyonu sonrası Schirmer testi sonuçlarının artışına dair bir bilgi bulunmazken cerrahi tedavi ile Schirmer testi ölçümlerinin arttığı bilgisi yer almaktadır (98). Diğer taraftan Hara ve ark. yaptıkları çalışmada konjunktival rezeksiyon sonrası Schirmer testinde anlamlı artış olmadığını bulmuşlar ve gözyaşı miktarında artma olmadan gözyaşı kararlığında iyileşme olmasını ilginç bulmuşlardır. Cerrahi sonrası iyileşen gözyaşı kararlılığının gözyaşı menisküsü içerisinde artan gözyaşı ve lipidlerin oküler yüzeye olan etkisiyle açıklanabileceğini belirtmişlerdir (99). Yaptığımız çalışmada prezervansız suni gözyaşı verilen grup ve koterizasyon yaptığımız grupta Schirmer testi ölçümlerinin artışını oküler yüzeydeki inflamasyonun, konjunktival katlantıların yarattığı mekanik travma etkisinin gözyaşı preparatlarının lubrikan etkisiyle azalmasına ve koterizasyonla konjunktival katlantıların ortadan kalkmasıyla ortaya çıktığını düşündük. İkinci grupta ilave antiinflamatuvar ajan kullanımına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasını; tedavi öncesi gruplar arasında Schirmer testi ölçümleri benzer olsa da en yüksek ölçüm ikinci gruba ait olduğundan bu grupta tedavi sonucunda artış olsa da bu farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı şeklinde düşündük.

TBUT, konjunktivaşalazisli hasta gruplarında sağlıklı gözlere göre azaldığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (5,96). Bu azalmaya neden olarak fazla konjunktival doku tarafından alt gözyaşı menisküsünün bozulması, kapak kenarı inflamasyonu nedenli meibomian bez fonksiyon bozukluğu, oluşan inflamasyon nedenli oküler yüzey kararsızlığı gösterilmiştir (6,34). Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi medikal tedavi sonrası TBUT artışı bulunmamakla birlikte cerrahi tedavi ile TBUT artışı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (98,99). Çalışmamızda her üç grupta da TBUT tedavi sonrası artmıştır ve bu



sonuç bize konjunktivaşalazisli hastalarda suni gözyaşı tedavisinin gözyaşı film tabakasını yenileyerek ve lubrikan etkiyle, antiinflamatuvar ajanların inflamasyonun baskılanmasına yaptığı katkıyla, koterizasyon tedavisinin konjunktival katlantıları ortadan kaldırmasıyla TBUT artışına neden olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan birçok çalışmada konjunktivaşalazis ve diğer oküler yüzey hastalıklarında gerek hastalığın şiddetini gerekse tedaviye yanıtı değerlendirmek için OSDI skorlaması kullanılmıştır (32,68). Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada konjunktivaşalazisli hastalara elektrokoagülasyon (grup1) ve kresent rezeksiyon (grup 2) cerrahi yöntemini uygulamışlar ve preoperatif ve postoperatif oküler yüzey septomlarını OSDI skoru ile değerlendirmişlerdir. Postoperatif ikinci haftada değerlendirilen OSDI skorunun grup 1' de düşük oluşunu bu yöntemde kesi veya sütürle ilişkili komplikasyonlardan dolayı ağrı olmamasına bağlamışlardır. Ayrıca her iki grupta postoperatif sekizinci haftadaki OSDI değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı azaldığını göstermişlerdir (68). Biz çalışmamızda her ne kadar cerrahi yöntemleri değil de medikal tedavi ile elektrokoter tedavisini karşılaştırmış olsak da benzer şekilde elektrokoter uyguladığımız hastalarda birinci ve üçüncü ayda OSDI skorlarını tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulduk. Konjunktival katlantıların ortadan kalmasıyla göz kırpma ve kapama sırasında sıkışan konjunktival dokununun neden olduğu yabancı cisim hissinin azalması ve gevşek konjunktival dokunun gözyaşı menisküsünü ve gözyaşı kararlılığını bozarak neden olduğu kuru göz semptomlarının hafiflemesi OSDI skorundaki düşüşün nedeni olabilir. Çalışmamızda ayrıca birinci ve ikinci gruptaki hastaların OSDI skorlarında da tedaviyle anlamlı düşüş görülmüştür. Bu durum suni gözyaşı damlasıyla oküler yüzeyde lubrikasyon oluşmasına, gözyaşı film tabakasının yenilemesine; antiinflamatuvar ajan kullanımıyla oküler inflamasyonun neden olduğu irritasyonun hafiflemesine bağlı olabilir.

Konjunktivaşalazis hastalarında epitel hasarına bağlı olarak kornea ve konjunktivada boyanma olduğu gösterilmiş ve bu boyanmanın kuru göz hastalarında olduğu gibi kapak aralığına uyan maruziyet zonunda değil serbest kapak kenarı komşuluğunda yoğunlaştığı vurgulanmıştır (5,49). Ward ve ark. konjunktivaşalazisli hastalarda yaptıkları çalışmada gözyaşında artan inflamatuvar sitokin miktarının floresein ve Rose-Bengal boyaları ile gösterilen korneal ve konjunktival boyanmayla korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (40). Yokoi ve ark. inferior konjunktival rezeksiyon uyguladıkları hastalarda cerrahi öncesi yüksek olan korneal floresein boyanma skorlarının cerrahi sonrası anlamlı olarak azaldığını

göstermişlerdir. Çalışmayla konjonktivaşalazisin oküler yüzey üzerine büyük bir etkisi olduğu ve cerrahiye oküler yüzey hasarının anlamlı oranda azaldığını bildirmişlerdir (45). Çalışmamızda korneal floresein boyanmanın, tedavi verdiğimiz üç grupta da anlamlı azalmış olmasını grup 1'deki hastalarda lubrikan etki ile gözyaşı menisküsünün düzensizliği ve gözyaşı film tabakasındaki incelmeye azalmasına, grup 2'deki hastalarda hem lubrikan hem de anti-inflamatuar nedenlerle oküler yüzey hasarının azalmış olmasına bağlı diye düşündük (45,49). Grup 3'teki hastalarda koterizasyon yöntemiyle konjonktival katlantılar ortadan kaldırılarak göz kapağı ve bulber konjonktiva arasındaki sürtünme azaltılmış hem de gözyaşı menisküsünün yeniden düzenli bir şekilde oluşumu sağlanmıştır diye yorumladık.

Kuru göz hastalarının gözyaşında IL-1 alfa ve beta ile MMP-9 ekspresyonunun artmış olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (100). Bu pro-inflamatuar moleküller, oküler yüzeyde inflamasyonu başlatan IL-1 b ile ilişkilidir ve bu molekül MMP-9 başta olmak üzere proteazlar tarafından aktive edilir. Özellikle MMP-9, IL-1 b yi aktif forma dönüştürerek inflamatuvar süreçte anahtar rol oynar (8,101). Önceki çalışmalarda MMP-9, kuru göz hastalarında inflamasyon belirteci olarak tedavi ve takip sürecinde kullanılmıştır. Gürdal ve ark. tiroid orbitopati ilişkili kuru göz hastalarında konjonktival epitel hücrelerinde MMP-9 ekspresyonunu değerlendirmişler ve iki aylık topikal siklosporin tedavisi sonucu konjonktival epitel hücrelerinde MMP-9 ekspresyonunun inhibe olduğunu göstermişlerdir (79).

Yapılan çalışmalarda konjonktivaşalazisli hastaların hem doku örneklerinde hem de gözyaşında inflamatuvar mediyatörlerin ve matriks metalloproteinazların artış gösterdiği bildirilmiştir (5,7,41). Acera ve ark. konjonktivaşalazisli hastaların gözyaşında IL- $\beta$ , IL-6 ve pro-MMP-9 seviyelerinin sağlıklı gözlere göre yüksek olduğunu göstermişlerdir (76). Poyraz ve ark. yine gözyaşı örneklerinde IL-6 ve IL-8 seviyelerini yüksek bulmuşlar ve konjonktivaşalazis evresinin artışıyla korele olduğunu göstermişlerdir (7). Li ve ark. sağlıklı gözlere göre konjonktivaşalazisli hastaların konjonktival fibroblast kültürlerinde MMP-1 ve MMP-3 ekspresyonunun artmış olduğunu ve bu artışın proteolitik aktiviteyi gösteren protein seviyeleriyle korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (41). Diğer taraftan bizim çalışmamıza benzer şekilde konjonktivaşalazisli hastalarda tedavi ile gözyaşı MMP-9 seviyesinin değişimini değerlendiren çalışmalar da vardır. Acera ve ark. konjonktivaşalazisli hastalarda ELISA yöntemiyle pro-MMP-9 seviyesini normal gözlere göre daha yüksek bulmuşlardır. Konjonktival rezeksiyon yaptıkları bu çalışmada, cerrahi sonrası birinci ayda pro-MMP-9 seviyesinin anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir (8). Biz çalışmamızda 3. gruptaki

hastalarımızın aktif ve inaktif MMP-9 seviyesini İnflammaDry test ile % 83,3 oranında pozitif bulduk. Çalışmamızda farklı bir yöntem uygulamakla birlikte elektrokoterizasyon yaptığımız grupta tedavi sonrası birinci ayda MMP-9 pozitifliğinin % 90,9'dan % 36,4'e düştüğünü tespit ettik. Ancak medikal tedavi verdiğimiz grup 1 ve grup 2 hastalarımızda 3 aylık tedavi sonucunda MMP-9 seviyesinde anlamlı bir değişiklik saptamadık. Bu durumun lubrikan tedavi ve/veya antiinflamatuvar ajanlara bağlı olarak konjonktival katlantılara bağlı sürtünmeden dolayı oluşan mekanik etkinin ve dolayısıyla inflamasyonun bütünüyle ortadan kalkmamasına bağlı olabileceğini düşündük. Lubrikan tedaviyle gözyaşı menisküsünde yenilenme olması ve göz kapağı ve bulber kojonktiva arasındaki fazlalık konjonktiva dokusunun sürtünme etkisinin azalmasıyla MMP-9 seviyeleri bir aylık tedaviyle düşüş gösterse de üç aylık tedaviyle anlamlı bir değişiklik olmadığını gördük. Kuru göz sendromunda inflamasyon patogenezinde IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar moleküller ilişkili bulunsa da laktoferin gibi anti-inflamatuvar endojenik proteinlerin de azaldığı gösterilmiştir (102). Bu nedenle oküler yüzey inflamasyonuna neden olan mekanizmlar tam olarak net değildir. Anti-inflamatuvar tedavi eklediğimiz grupta MMP- 9 seviyesinde anlamlı bir değişiklik olmaması non-steroid antiinflamatuvar ajanların siklooksijenaz yoluyla prostaglandin inhibisyonu yapması dolayısıyla matriks metalloproteinaz yollarını etkilememesi nedeniyle olabilir (103). Ayrıca her ne kadar antiinflamatuvar ajan verdiğimiz grupta klinik olarak hastalar yan etki tariflemeseler ve biz de muayene bulgularında allerjik reaksiyon ve punktat epitelyopati bulguları gözlemlemesek de non-steroid antiinflamatuvar ajanların oküler ağrı yapıcı ve uzun dönemde korneal yara iyileşmesini bozarak ülser ve melting yapıcı etkisi bilinmektedir bu nedenle bu olgularda subklinik oküler ağrının inflamasyon tetikleyici etkisiyle veya yara iyileşmesi üzerine yaptığı olumsuz etkiyle MMP-9 seviyelerinde bir azalma görülmemiş olabilir (104). Çünkü MMP-9 yara iyileşmesinde anahtar rol oynayan proteinlerden biridir ve yara iyileşmesinde subklinik olarak oluşan bir aksama MMP-9' un seviyesinin azalmamasına neden olmuş olabilir (70,71).

İnflammaDry cihazı gözyaşında aktif ve inaktif MMP-9 seviyesini kalitatif olarak ölçen bir testtir ve birçok çalışmada kuru göz hastalarında artmış MMP-9 seviyesini tespit etmek ve tedaviyle değişimini takip etmek için kullanılmıştır. Chotikavanich ve ark. yaptıkları çalışmada MMP-9 seviyesinin kuru göz sendromu şiddetiyle birlikte orantılı olarak arttığını hatta kuru göz bulgularından daha hassas bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada kuru göz olmayan hastalarda MMP-9 değeri ortalama 8 ng/ml olarak belirlenirken,

kuru göz şiddetiyle MMP-9 değerinin, evre 1 hastalarda 36 ng/ml iken evre 4 hastalarda 381 ng/ml olarak progresif artış gösterdiği belirtilmiştir (69). MMP-9 seviyelerindeki bu artış İnflammaDry testinde > 40 ng/ml sınır değer alınarak pozitif sonuç ile gösterilmiştir (83). Sambursky ve ark. kuru göz semptom ve bulguları gösteren 143 hasta ile 63 sağlıklı kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmada İnflammaDry testini klinik bulgularla birlikte değerlendirmişler ve sensitivitesini %85, spesifitesini %95 bulmuşlardır ve kuru göz hastalarında MMP-9 seviyesinin tanı, evreleme ve inflamasyon takibinde yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir (77). Schargus ve ark. daha önceden kuru göz tanısı olmayan hastaların Schirmer testi, TBUT, gözyaşı ozmolaritesi, korneal floresein boyanma, ELISA yöntemi ile pro-MMP-9 değeri ve inflammaDry testi ile total MMP-9 seviyesinin korelasyonunu incelemişlerdir. Çalışmada kuru göz şiddetiyle bu testlerin herbirinin korele olduğunu göstermişlerdir (83).

Yapılan birçok çalışmada oküler yüzey hastalıklarında meydana gelen inflamatuvar değişiklikler, konjonktiva epitel morfolojisi, nükleostoplazmik oran ve goblet hücre yoğunluğu impresyon sitolojisi ile incelenmiştir (87,88). Goblet hücre yoğunluğu oküler yüzey hastalıklarında inflamasyona duyarlı bir belirteçtir ve apoptozis sonucu azalmaktadır (105,106). Kuru göz sendromu görülen allerjik konjonktivit, vernal keratokonjonktivit, pterijium ve konjonktivaşalazis gibi birçok oküler yüzey hastalığında goblet hücre yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir (43,107).

Wang ve ark. nazal konjonktivaşalazisli hastalarla nazal şalazis olmayan ve sağlıklı gözlerin goblet hücre yoğunluğu ve skuamöz metaplazi evresini (Nelson) değerlendirmişlerdir. Skuamöz metaplazi evresini nazal konjonktivaşalazisli hastalarda yüksek bularlarda (ortalama: 0,92) her üç grup arasında anlamlı fark olmadığını bulmuşlar ve bu durumun daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (43). Bizim çalışmamızda ise sağlıklı gözlerden oluşan kontrol grubu yoktu ancak tedavi öncesi olgularımızın ortalama Nelson evresi 1,65 idi ve bu değer yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmada normal sağlıklı gözlerle göre goblet hücre yoğunluğu ve MUC5AC mRNA pozitif boyanma seviyesinde azalma, Rose-Bengal boyanma skorunda ise artış olduğunu göstermişlerdir. Böylece nazal konjonktivaşalazis olgularında punktum tıkanıklığı ve gecikmiş göz yaşı akımının oküler yüzey inflamasyonunu belirginleştirdiğini düşünmüşlerdir (43). Goblet hücre yoğunluğunu evrelendirerek değerlendirdiğimiz çalışmamızda biz de benzer olarak olgularımızda goblet hücre yoğunluğunu düşük bulduk (ortalama: 0,28) ve bu durumun

konjunktivaşalazisin oküler yüzey üzerine olan inflamatuvar etkisi sonucu oluştuğunu düşünmekteyiz. Yokoi ve ark. yedi hastayı dahil ettikleri olgu serisinde, SLK bulguları gösteren superior konjunktivaşalazisli hastalarda skuamöz metaplaziyi değerlendirmişler ve nükleostoplazmik oranın (N/S) 1:16-1:8 oranında ılımlı olduğunu goblet hücrelerinin de bulunmadığını belirtmişlerdir. Konjunktival rezeksiyon sonrası N/S oranının normale döndüğünü ve goblet hücrelerin oluştuğunu göstermişlerdir (39). Bizim çalışmamızda ilginç olarak tüm gruplarda tedavi sonrası Nelson evresinde ve goblet hücre yoğunluğunda değişim olmamıştır. Bu durumun nedeni olarak üçüncü grup için konjunktivada yeterli matürasyon için takip zamanımızın 3 ay gibi görece az bir zaman olması (108) veya medikal tedavi verdiğimiz gruplarda konjunktival katlantılar hala devam ettiği için konjunktiva üzerinde mekanik stresin dolayısıyla inflamasyonun devam etmiş olabileceğini düşündük.

Bizim çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Bu sınırlılıklardan birincisi tedavi ve takip sürecinin üç ay gibi görece kısa bir süre oluşu, ikincisi ise hasta gruplarının 22 kişi gibi az sayıda olmasıdır. Bu sınırlılıklara rağmen, biz inanıyoruz ki bu çalışma konjunktivaşalazisli hastalarda prezervansız suni gözyaşı, antiinflamatuvar ajan kullanımı ve elektrokoter tedavisinin oküler yüzey ve gözyaşı inflamasyonu üzerine etkisi hakkında bilgi verebilir.

## 6- SONUÇLAR

- 1- Konjunktivaşalazis gözyaşı menisküsünü bozarak ve gözyaşı akımını geciktirerek kuru göz bulgularına neden olmaktadır.
- 2- Konjunktivaşalazisli hastaların gözyaşı ozmolaritesinde belirgin bir artış görülmemiştir ve tedavi sonrası ozmolarite değişmemektedir.
- 3- Konjunktivaşalazis tedavisinde uygulanan suni gözyaşı damla, antiinflamatuvar ajan ve elektrokoterizasyon yöntemi hastaların semptomlarında azalmaya neden olmaktadır.
- 4- Konjunktivaşalazisli olgularda gözyaşı total MMP-9 seviyesi artmış olarak bulunmuş olup hastalık oküler yüzey inflamasyonuna neden olmaktadır.
- 5- Birinci grupta bir aylık tedavi sonrası MMP-9 pozitifliğinde düşüş gözlenirse de üç aylık tedavi sonucunda anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür.
- 6- Elektrokoterizasyon yöntemi hem gözyaşı fonksiyon testlerinde hem de MMP-9 seviyesinde anlamlı bir iyileşme sağlamaktadır.
- 7- Evre 2 veya 3 konjunktivaşalazisli olgularda tedaviyle Nelson evresinde ve goblet hücre yoğunluğunda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

## 7- ÖZET

### **Konjunktivaşalazisin Gözyaşı MMP-9 ve Oküler Yüzey Üzerine Etkisi**

**Amaç:** Grade 2 veya 3 konjunktivaşalazisli hastalarda farklı tedavi yöntemlerinin gözyaşı MMP-9 ve oküler yüzey üzerine etkisini değerlendirmek.

**Yöntem:** Bu prospektif çalışmaya Yokoi evrelemesine göre grade 2 veya 3 semptomatik konjunktivaşalazisi bulunan 66 hasta alındı. Bireyler aldıkları tedavi yöntemine göre üç gruba ayrıldılar. Birinci gruptaki 22 hastaya prezervansız suni gözyaşı damla (Tears Naturele Free, Alcon), ikinci gruptaki 22 hastaya prezervansız suni gözyaşına ilaveten antiinflamatuvar ajan (Acular LS, Allergan), üçüncü gruptaki 22 hastaya konjunktiva elektrokoterizasyonu tedavisi verildi. Bireylerin tedavi öncesi, tedavinin birinci ve üçüncü ayında gözyaşı ozmolaritesi, gözyaşı MMP-9 seviyesi (İnflammaDry test), Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (TBUT), oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) anketi, korneal floresein boyanma (OXFORD) evrelemesi ve sağ göz konjunktivasından impresyon sitolojisi için örnek alındı.

**Bulgular:** Tedavi öncesi gruplar arasında yaş, cinsiyet, gözyaşı fonksiyon testleri; gözyaşı ozmolaritesi, Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (TBUT), oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) anketi, korneal floresein boyanma (OXFORD) evrelemesi açısından fark yok idi (hepsi,  $p>0,05$ ). Tedavi öncesi gruplar arasında MMP-9 seviyesi açısından fark bulunmazken ( $p>0,05$ ) impresyon sitolojisi ile değerlendirilen Nelson evreleri gruplar arasında farklı bulundu ( $p<0,05$ ). Tedavilerin birinci ayında gruplar arasında gözyaşı fonksiyon testlerinden sadece korneal floresein boyanmada anlamlı azalma vardı ( $p<0,05$ ). Tedavinin üçüncü ayında gözyaşı fonksiyon testleri gruplar arasında benzerdi ( $p>0,05$ ). Birinci grupta üç aylık tedavi sonucunda OSDI skoru ve korneal floresein boyanmada anlamlı azalma, Schirmer testinde anlamlı artış vardı ( $p<0,05$ ). İkinci grupta TBUT ve Schirmer testinde anlamlı artış varken OSDI skorunda anlamlı azalma vardı ( $p<0,05$ ). Üçüncü grupta sadece gözyaşı ozmolaritesinde anlamlı değişiklik saptanmazken Schirmer testinde ve TBUT'da anlamlı artış, OSDI skorunda ve korneal floresin boyanmada anlamlı azalma olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Tedavilerin birinci ve üçüncü ayında MMP-9 pozitif ve negatif oranlarına bakıldığında gruplar arasında fark yok idi ( $p>0,05$ ). Üç aylık tedavi sonucunda birinci grupta ve ikinci grupta MMP-9 seviyesi anlamlı değişim göstermezken üçüncü grupta MMP-9 pozitifliği

istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi ( $p<0,05$ ). Grupların tedavi sonrası Nelson evrelemesinde her üç grupta da anlamlı bir değişiklik bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Konjunktivaşalazise bağlı kuru göz bulguları ve oküler yüzey inflmasyonu görölmektedir. Konjunktival elektrokoterizasyon tedavisinin konjunktival katlantıların ortadan kaldırılmasıyla kuru göz semptomları ve inflamasyonu baskılamada medikal tedaviye göre daha etkin olduğu düşünölmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Konjunktivaşalazis, MMP-9, İnflammaDry, impresyon sitolojisi, elektrokoterizasyon.





## 8- ABSTRACT

### The effect of Conjunctivochlasis on Tear MMP-9 Level and Ocular Surface

**Purpose:** To assess the effect of different treatment methods on tear MMP-9 level and ocular surface in patients with grade 2 or 3 conjunctivochlasis.

**Methods:** 66 patients with grade 2 or 3 symptomatic conjunctivochlasis according to Yokoi grading method included in this study. Individuals were divided into three groups according to the treatment method. 22 patients in group 1 were treated with preservative-free artificial tear drops (Tears Naturale Free, Alcon), 22 patients in group 2 were treated with preservative-free artificial tear drops and ophthalmic anti-inflammatory agent (Acular LS, Allergan), and 22 patients in group 3 were treated with conjunctival electrocauterization method. Tear osmolarity measurement, tear MMP-9 level (InflammaDry test), Schirmer test, fluorescein break-up time (BUT), ocular surface disease index questionnaire (OSDI), corneal fluorescein staining (OXFORD) and conjunctival impression cytology procedure (right eye) were carried out before treatment and at the first and third month of the treatment.

**Results:** Before treatment there was no difference between the groups according to age, sex, and tear function tests including tear osmolarity test, Schirmer test, tear break-up time test (TBUT), OSDI questionnaire, corneal fluorescein staining (OXFORD) (all,  $p>0.05$ ). While there was no difference in MMP-9 level before the treatment ( $p>0.05$ ), the difference in Nelson's grading system of conjunctival impression cytology procedure was significant between the groups ( $p<0.05$ ). At the first month of treatment there was no significant difference in tear function tests except corneal fluorescein staining ( $p<0.05$ ). The results of the dry eye tear tests were similar between the groups at the third month of the treatment ( $p>0.05$ ). There was a significant reduction in OSDI score and corneal fluorescein staining and significant increment in Schirmer test results of the first group at the third month of the treatment (all,  $p<0.05$ ). The TBUT and Schirmer test results were significantly increased whereas OSDI score was significantly decreased in the second group (all,  $p<0.05$ ). There was no significant alteration in the result of tear osmolarity test whereas TBUT and Schirmer test results were significantly increased and OSDI score and corneal fluorescein staining score were found to be decreased in the third group ( $p<0.05$ ). There was no difference in the MMP-9 positive and MMP-9 negative patients ratio between the groups at the first and third month

of treatment ( $p>0.05$ ). After three month treatment no significant difference was occurred in the levels of MMP-9 in the first and second group, but there was a significant decrease in the level of MMP-9 positive patients in the third group ( $p<0.05$ ). No significant difference was seen in Nelson grading scores of all groups during the treatment ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Dry eye signs and ocular surface inflammation caused by conjunctivochalasis can be seen. Conjunctival electrocauterization treatment method thought to be more efficacious than used medical treatment methods in reducing the dry eye symptoms and inflammation via elimination of the conjunctival folds.

**Keywords:** Conjunctivochalasis, MMP-9, InflammaDry, impression cytology, electrocauterization.



## 9- KAYNAKLAR

- 1- Balcı, O. Clinical characteristics of patients with conjunctivochalasis. *Clinical ophthalmology* (Auckland, NZ) 2014; 8: 1655.
- 2- Prabhasawat P, Tseng SCG. Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(6): 666–675.
- 3- Erdogan-Poyraz C, Mocan MC, Irkeç M, Orhan M. Delayed tear clearance in patients with conjunctivochalasis is associated with punctal occlusion. *Cornea* 2007; 26(3): 290-293.
- 4- Hughes WL. Conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 48–51.
- 5- Meller D, Li DQ, Tseng SC. Regulation of collagenase, stromelysin, and gelatinase B in human conjunctival and conjunctivochalasis fibroblasts by interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(10): 2922-2929.
- 6- Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 1998; 43(3): 225-232.
- 7- Erdogan-Poyraz C, Mocan MC, Bozkurt B, Gariboglu S, Irkeç M, Orhan M. Elevated tear interleukin-6 and interleukin-8 levels in patients with conjunctivochalasis. *Cornea* 2009; 28: 189-93.
- 8- Acera A, Vecino E, Duran JA. Tear MMP-9 levels as a marker of ocular surface inflammation in conjunctivochalasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 8285-91.
- 9- Georgiadis NS, Terzidou CD. Epiphora caused by conjunctivochalasis: treatment with transplantation of preserved human amniotic membrane. *Cornea* 2001; 20(6): 619-621.
- 10- Goodman RL. Cornea and conjunctiva. In Goodman RL, ed. *Ophtho Notes: The Essential Guide*. New York, NY: Thieme, 2003. p. 35.
- 11- Efron N, Al-Dossari M, Pritchard N. In vivo confocal microscopy of the bulbar conjunctiva. *Clin Exp Ophthalmol* 2009; 37(4): 335-344.

- 12- Nelson JD, Cameron JD. The conjunctiva: anatomy and physiology. In Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ eds. Cornea Second Ed. Vol. 1. Philadelphia: Mosby, 2005. p. 37-44.
- 13- Pfister RR. The normal surface of conjunctiva epithelium: a scanning electron microscope study. Invest Ophthalmol Vis Sci 1975; 14: 267-279.
- 14- Aydın P, Akova AY. Temel Göz Hastalıkları. Günes Kitapevi, Ankara. 2001. s. 122-187.
- 15- Nishida T. Basic Science: Cornea, sclera and ocular adnexia anatomy, biochemistry, physiology and biomechanics. In Krachmer HJ, Mannis JM, Holland JE. Cornea Second Ed. Philadelphia: Mosby, 2005. p. 3-43.
- 16- Tenon JR. Anatomical observations on some parts of the eye and eyelids. Strabismus 2003; 11(1): 63-68.
- 17- Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The Diagnosis and Management of Dry Eye. Cornea 2000; 19: 644-649.
- 18- Argüeso P, Balaram M, Michaud SS, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased Levels of the Goblet Cell Mucin MUC5AC in Tears of Patients with Sjogren Syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43:1004-1011.
- 19- Tu EY, Rheinstorm S. Kuru göz. Editör: Bavbek T. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. Hayat Tıp Kitapçılık, İstanbul. 2004. s. 520-526
- 20- Watanabe H. Significance of mucin on the ocular surface. Cornea 2002; 21: 17-22.
- 21- Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008; 8: 477-483.
- 22- Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. Exp Eye Res 2004; 78: 379-388.
- 23- McClellan KA. Mucosal defense of the outer eye. Surv Ophtalmol 1997; 42(3): 233-46.
- 24- Friedlaender MH. Allergy and immunology of the eye, 2. ed. Raven Press, New York. 1993. p. 1-325.
- 25- Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. Curr Eye Res 2003; 26: 89-94.

- 26- Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol* 2008; 43: 170–179.
- 27- Elschmig A. Beitrag zur aetiologie und therapie der chronischen konjunktivitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1908; 34: 1133–1155
- 28- Braunschweig P. Ueber faltenbildung der conjunctiva bulbi. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1921; 66: 123–124.
- 29- Duke-Elder S. Conjunctival hyperplasia. *System of ophthalmology. Vol XIII: The ocular adnexa.* Kimpton, London. 1974. p. 609.
- 30- Liu D. Conjunctivochalasis: a cause of tearing and its management. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1986; 2(1): 25-28.
- 31- Bosniak SL, Smith BC. Conjunctivochalasis. *Adv Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1984; 3: 153–155.
- 32- Rieger G. Das trockene auge. Symptomatik, ursache-diagnose,therapie. *Spektr Augenheilkd* 1990; 6: 481–16.
- 33- Grene RB. Conjunctival pleating and keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1991; 10: 367–368.
- 34- Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW: Lidparrallele konjunktivale Falten (LIPCOF) sind ein sicheres diagnostisches Zeichen des trockenen Auges. *Ophthalmologe* 1995; 92: 802–808.
- 35- Zhang X, Li Q, Zou H, Peng J, Shi C, Zhou H, Li Y. Assessing the severity of conjunctivochalasis in a senile population: a community-based epidemiology study in Shanghai, China. *BMC public health* 2011;11: 198.
- 36- Mimura T, Mori M, Obata H, Usui T, Yamagami S, Funatsu H, Amano S. Conjunctivochalasis: associations with pinguecula in a hospital-based study. *Acta ophthalmologica* 2012; 90(8): 773-782.
- 37- Mimura T, Usui T, Yamamoto H, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Amano S. Conjunctivochalasis and contact lenses. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(1): 20-25.

- 38- De Almeida SFF, De Sousa LB, Vieira LA, Chiamollera MI, De N Barros J. Clinicocytologic study of conjunctivochalasis and its relation to thyroid autoimmune diseases: prospective cohort study. *Cornea* 2006; 25(7): 789-793.
- 39- Yokoi N, Komuro A, Maruyama K, Tsuzuki M, Miyajima S, Kinoshita S. New surgical treatment for superior limbic keratoconjunctivitis and its association with conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(3): 303-308.
- 40- Ward SK, Wakamatsu TH, Dogru M, Ibrahim OM, Kaido M, Ogawa Y, Schnider C. The role of oxidative stress and inflammation in conjunctivochalasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(4): 1994-2002.
- 41- Li DQ, Meller D, Liu Y, Tseng SC. Overexpression of MMP-1 and MMP-3 by cultured conjunctivochalasis fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(2): 404-410.
- 42- Guo P, Zhang SZ, He H, Zhu YT, Tseng SC. TSG-6 controls transcription and activation of matrix metalloproteinase 1 in conjunctivochalasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(3): 1372-1380.
- 43- Wang Y, Dogru M, Matsumoto Y, Ward SK, Ayako I, Hu Y, Tsubota K. The impact of nasal conjunctivochalasis on tear functions and ocular surface findings. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(6): 930-937.
- 44- Watanabe A, Yokoi N, Kinoshita S, Hino Y, Tsuchihashi Y. Clinicopathologic study of conjunctivochalasis. *Cornea* 2004; 23: 294-298.
- 45- Yokoi N, Komuro A, Nishii M, Inagaki K, Tanioka H, Kawasaki S, Kinoshita S. Clinical impact of conjunctivochalasis on the ocular surface. *Cornea* 2005; 24(8): 24-S31.
- 46- Zhang XR, Cai RX, Wang BH, Li QS, Liu YX, Xu Y. [The analysis of histopathology of conjunctivochalasis]. *Zhonghua yan ke za zhi. Chin J Ophthalmol* 2004; 40(1): 37-39.
- 47- Francis IC, Chan DG, Kim P, Wilcsek G, Filipic M, Yong J, Coroneo MT. Case-controlled clinical and histopathological study of conjunctivochalasis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(3): 302-305.

- 48- Hirotsu Y, Yokoi N, Komuro A, Kinoshita S. Age-related changes in the mucocutaneous junction and the conjunctivochalasis in the lower lid margins. *Jpn J Ophthalmol* 2003;107:363-368.
- 49- Di Pascuale MA, Espana EM., Kawakita T, Tseng SCG. Clinical characteristics of conjunctivochalasis with or without aqueous tear deficiency. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(3): 388-392.
- 50- Mimura T, Usui T, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Honda N, Amano S. Subconjunctival hemorrhage and conjunctivochalasis. *Ophthalmology* 2009; 116(10): 1880-1886.
- 51- Yamamoto Y, Yokoi N, Ogata M, Shiraishi A, Yamaguchi M, Uno T, Ohashi Y. Correlation Between Recurrent Subconjunctival Hemorrhages and Conjunctivochalasis by Clinical Profile and Successful Surgical Outcome. *Eye Contact Lens* 2015; 41(6): 367-372.
- 52- Meller D, Maskin SL, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for symptomatic conjunctivochalasis refractory to medical treatments. *Cornea* 2000; 19(6): 796-803.
- 53- Fernández-Hortelano A, Moreno-Montañés J, Heras-Mulero H, Sadaba-Echarri LM. Amniotic Membrane Transplantation With Fibrin Glue As Treatment Of Refractory Conjunctivochalasis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 571-574.
- 54- Murube J. Characteristics and etiology of conjunctivochalasis: historical perspective. *Ocul Surf* 2005; 3(1): 7-12.
- 55- Serrano F, Mora LM. Conjunctivochalasis: a surgical technique. *Ophthalmic surgery* 1989; 20(12): 883-884.
- 56- Petris CK, Holds JB. Medial conjunctival resection for tearing associated with conjunctivochalasis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2013; 29(4): 304-307.
- 57- Brodbaker E, Bahar I, Slomovic AR. Novel use of fibrin glue in the treatment of conjunctivochalasis. *Cornea* 2008; 27(8): 950-952.

- 58- Otaka I, Kyu N. A new surgical technique for management of conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol* 2000; 129(3): 385-387.
- 59- Maskin SL. Effect of ocular surface reconstruction by using amniotic membrane transplant for symptomatic conjunctivochalasis on fluorescein clearance test results. *Cornea* 2008; 27(6): 644-649.
- 60- Dua HS, Gomes JA, King AJ, Maharajan VS. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 51-77.
- 61- Kheirkhah A, Casas V, Blanco V, Li W, Hayashida Y, ChenYT, Scheffer CGT. Amniotic Membrane Transplantation with Fibrin Glue for Conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 311–313.
- 62- Kheirkhah A, Casas V, Esquenazi S, Blanco G, Li W, Raju VK, Tseng SC. New surgical approach for superior conjunctivochalasis. *Cornea* 2007; 26(6): 685-691.
- 63- Shin KH, Hwang JH, Kwon JW. New approach for conjunctivochalasis with argon laser photocoagulation. *Can J Ophthalmol* 2012; 47(4): 380-382.
- 64- Yang HS, Choi S. New approach for conjunctivochalasis using an argon green laser. *Cornea* 2013; 32(5): 574-578.
- 65- Youm DJ, Kim JM, Choi CY. Simple surgical approach with high-frequency radio-wave electrosurgery for conjunctivochalasis. *Ophthalmology* 2010; 117(11): 2129-2133.
- 66- Gumus K, Crockett CH, Pflugfelder SC. Anterior segment optical coherence tomography: a diagnostic instrument for conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol* 2010; 150(6): 798-806.
- 67- Kashima T, Akiyama H, Miura F, Kishi S. Improved subjective symptoms of conjunctivochalasis using bipolar diathermy method for conjunctival shrinkage. *Clin Ophthalmol* 2011; 5(9): 1391-1396.
- 68- Zhang XR, Zhang ZY, Hoffman MR. Electrocoagulative surgical procedure for treatment of conjunctivochalasis. *Int J Surg* 2012; 97(1): 90-93.



- 69- Chotikavanich S, de Paiva CS, Chen JJ, Bian F, Farley WJ, Pflugfelder SC. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(7): 3203-3209.
- 70- Ollivier FJ, Gilger BC, Barrie KP, Kallberg ME, Plummer CE, O'Reilly S, Brooks DE. Proteinases of the cornea and preclear tear film. *Vet Ophthalmol* 2007; 10(4): 199-206.
- 71- Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, Selzer M, Lokeshwar B, Pflugfelder SC. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1 $\alpha$  concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(11): 2506-2512.
- 72- Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(12): 4293-301.
- 73- Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 337-342
- 74- Yuan X, Mitchell BM, Wilhelmus KR. Expression of matrix metalloproteinases during experimental *Candida albicans* keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 737-742.
- 75- Yang SF, Lin CY, Yang PY, Chao SC, Ye YZ, Hu DN. Increased expression of gelatinase (MMP-2 and MMP-9) in pterygia and pterygium fibroblasts with disease progression and activation of protein kinase C. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(10): 4588-4596.
- 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- Sambursky R, Davitt III WF, Friedberg M, Tauber, S. Prospective, multicenter, clinical evaluation of point-of-care matrix metalloproteinase-9 test for confirming dry eye disease. *Cornea* 2014; 33(8): 812-818.
- 78- Kaufman HE. The practical detection of MMP-9 diagnoses ocular surface disease and may help prevent its complications. *Cornea* 2013; 32(2): 211-216.

- 79- Gürdal C, Genç İ, Saraç Ö, Gönül İ, Takmaz, T, Can İ. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression. *Curr Eye Res* 2010; 35(9): 771-777.
- 80- Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J, Pasternack A, Hurme M, Pöllänen P, Lehtimäki T. (2004). Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) gene polymorphism and MMP-9 plasma levels in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2004; 43(12): 1476-1479.
- 81- Sambursky R, O'Brien TP. MMP-9 and the perioperative management of LASIK surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22(4): 294–303.
- 82- Sambursky R, Davitt WF, Latkany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, McDonald M. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(1): 24-28.
- 83- Schargus M, Ivanova S, Kakkassery V, Dick HB, Joachim S. Correlation of Tear Film Osmolarity and 2 Different MMP-9 Tests With Common Dry Eye Tests in a Cohort of Non-Dry Eye Patients. *Cornea* 2015; 34(7): 739-744.
- 84- De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp eye Res* 2006; 83(3): 526-535.
- 85- Smith VA, Cook SD. Doxycycline—a role in ocular surface repair. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(5): 619-625.
- 86- Egbert PR, Lauber S, Maurice D.M. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 798-801.
- 87- Thatcher RW, Darougar S, Jones BR. Conjunctival impression cytology. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 678-681.
- 88- Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988; 7(1): 71-81.
- 89- Kim J. The use of vital dyes in corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11: 241–247.

- 90- Calonge M, Diebold Y, Sáez V, de Salamanca AE, García-Vázquez C, Corrales, RM, Herreras JM. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res* 2004; 78(3): 457-472.
- 91- Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impression cytology of the ocular surface. Dry eye state. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1869–1872.
- 92- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL, Jacobsen GEA. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(5): 615-621.
- 93- Lemp A. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *Eye Contact Lens* 1995; 21(4): 221-232.
- 94- Soker S. İmpresyon sitolojisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34: 220–225
- 95- Gumus K, Pflugfelder SC. Increasing prevalence and severity of conjunctivochalasis with aging detected by anterior segment optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(2): 238-242.
- 96- Fodor E, Kosina-Hagyó K, Bausz M, Németh J. Increased tear osmolarity in patients with severe cases of conjunctivochalasis. *Curr Eye Res* 2012; 37(1): 80-84.
- 97- Fodor E, Barabino S, Montaldo E, Mingari MC, Rolando M. Quantitative evaluation of ocular surface inflammation in patients with different grade of conjunctivochalasis. *Curr Eye Res* 2010; 35(8): 665-669.
- 98- Wang S, Ke M, Cai X, Chen X, Yu A, Dai H, Wen X. An improved surgical method to correct conjunctivochalasis: conjunctival semiperitomy based on corneal limbus with subconjunctival cauterization. *Can J Ophthalmol* 2012; 47(5): 418-422.
- 99- Hara S, Kojima T, Ishida R, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, Tsubota K. Evaluation of tear stability after surgery for conjunctivochalasis. *Optom Vis Sci* 2011; 88(9): 1112-1118.
- 100- Pflugfelder SC, Solomon A, Dursun D, Li DQ. Dry eye and delayed tear clearance: “a call to arms.” In: *Adv Exp Med Biol* 2002; 506: 739–743.

- 101- Lee JC, Laydon JT, McDonnell PC, Gallagher TF, Kumar S, Green D, McLaughlin MM. A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature* 1994; 372: 739-745.
- 102- McCollum CJ, Foulks GN, Bodner B, Shepard J, Daniels K, Gross V, Cavanagh HD. Rapid assay of lactoferrin in keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1994; 13(6): 505-508.
- 103- Kim, SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2010; 55(2): 108-133.
- 104- Perry HD, Donnenfeld ED. An update on the use of ophthalmic ketorolac tromethamine 0.4%. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(1): 99-107.
- 105- Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA. Goblet cell density in ocular surface disease. A better indicator than tear mucin. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1284 –1287.
- 106- Tseng SC, Hirst LW, Maumenee AE, Kenyon KR, Sun TT, Green WR. Possible mechanisms for the loss of goblet cells in mucin-deficient disorders. *Ophthalmology* 1984; 91: 545–552.
- 107- Doughty MJ. Goblet cells of the normal human bulbar conjunctiva and their assessment by impression cytology sampling. *Ocul Surf* 2012; 10(3): 149-169.
- 108- Tseng SH, Chen YT, Cheng HC, Huang FC, Lee SC, Chen FK. Impression cytology study of conjunctival epithelial phenotypes on the healing ocular surface after pterygium excision. *Cornea* 2001; 20(3): 244-250.

