



BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. CENAP GÜLER

MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONUNA BAĞLI
KURU GÖZ ŞİKAYETİ OLAN HASTALARDA
MEİBOMİOGRAFİNİN KURU GÖZ
PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

DR. ESAT KARADEMİR

BALIKESİR- 2018

TEŐEKKÜR

Dr. Esat KARADEMİR

Balıkesir,ARALIK 2018



AMAÇ: Kuru göz şikayeti olan hastalarda meibomiografinin kuru göz parametreleriyle ilişkisini araştırmak.

GEREÇ ve YÖNTEM: Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine Mayıs 2018- Temmuz 2018 tarihleri arasında başvuran 60 hastanın 120 gözü çalışmaya alındı. Tüm hastalara; EİDGK ölçümü, biomikroskopik ve oftalmoskopik muayene yapılarak meibomian bez disfonksiyonu olan ve olmayan iki grup oluşturulmuştur. Grup 1 (n=30) meibomian bez disfonksiyonu olmaksızın, grup 2 (n=30) meibomian bez disfonksiyonuna bağlı kuru göz şikayeti olan katılımcılar olarak tanımlanmıştır. Sonrasında tüm hastalara sırasıyla oküler yüzey hastalığı indeksi (Ocular Surface Disease Index OSDI) anketi, gözyaşı ozmolaritesi ölçümü, Scheimplug topografi ile meibomiografi, Optik Koherans Tomografi (OKT) ile alt kapak gözyaşı menisküs yüksekliği (GMY) ölçümü, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve Schirmer testi yapıldı.

Hastaların sağ ve sol gözler meibomiografik görüntüleri meiboskala metoduyla göre 0'dan 4'e kadar 5 evreye derecelendirildi. Subgrup analizlerinde meibomian bez disfonksiyonu olan ve olmayan hastalara meibomian bez kaybı dikkate alınarak hastalık şiddetine göre düşük ve yüksek dereceli olarak gruplandırıldı. Meibomioskalaya göre evre 2 altı olanlar düşük dereceli, evre 2 ve üstü olanlar yüksek dereceli olarak gruplandırıldı. Düşük ve yüksek dereceli gruplar arasında da tüm kuru göz parametreleri değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya toplamda 25'i kadın (%41.7), 35'i erkek (%58.3) toplam 60 kuru göz hastası alınmıştır. Hastaların yaşları 19-75 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 41.97 ±14.36 yıl olduğu görülmüştür.

Çalışmaya alınan hastaların OSDI skorlarının ortalaması 39.66 ±17.02 bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen sağ gözlerin gözyaşı osmolarite ortalaması 309.08±11.90 mosml, gözyaşı kırılma zamanı ortalaması 8.97±5.62 sn, gözyaşı menisküs yükseklik ortalaması 184.60 ± 40.67 mikron, Schirmer testi ortalaması 8.68 ± 7.65 mm bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen sol gözlerin invaziv gözyaşı kırılma zamanı ortalaması 9.43±6.25 sn, gözyaşı menisküs yükseklik ortalaması 181.77 ±44.10 mikron, Schirmer testi ortalaması 8.45 ± 7.68 mm bulunmuştur.

Çalışmaya katılan meibomian bez disfonksiyonu olmaksızın kuru göz şikayeti olan ve meibomian bez disfonksiyonuna bağlı kuru göz şikayeti olan gruplar arasında yaş, OSDI, gözyaşı menisküs yüksekliği, osmolarite, gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi ortalamaları ve dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p > 0.05$)

Meibomian bez disfonksiyonu olmayan grupta subgrup analizinde sol ve sağ gözyaşı menisküs yüksekliği parametresinde anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur. Meibomian bez disfonksiyonu olmayan hastalarda sol göz yaşı menisküs yüksekliği ortalaması düşük dereceli grupta 184.40 mikron, yüksek dereceli grupta 144.80 mikron ($p = 0.04$); sağ gözyaşı menisküs yüksekliği ortalaması düşük dereceli grupta 190.58 mikron, yüksek dereceli grupta 143.00 mikron olarak bulunmuştur. ($p = 0.001$) Sağ gözyaşı kırılma zamanı ortalaması düşük dereceli grupta 9.13 sn; yüksek dereceli grupta 6.67 sn olarak bulunmuştur. ($p = 0.041$)

SONUÇ: Meibomian bez disfonksiyonu olan ve olmayan grup arasında yaş, OSDI, gözyaşı menisküs yüksekliği, osmolarite, Schirmer testi ortalamalarında anlamlı fark bulunmadı. Subgrup analizlerinde hastalık şiddeti yüksek olan grupta tüm parametreler kuru göz lehine saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark sadece meibomian bez disfonksiyonu olmayan hastalarda sol ve sağ gözyaşı menisküs yüksekliği ve sağ gözyaşı kırılma zamanı parametrelerinde saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kuru göz, meibomian bez disfonksiyonu, gözyaşı osmolaritesi, gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı menisküs yüksekliği, meibomiografi

ABSTRACT

OBJECTIVE: To investigate the relationship of meibomiography with dry eye parameters in patients with dry eye symptoms.

MATERIAL and METHODS: 120 eyes of 60 patients who applied to Balıkesir University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology between May 2018 and July 2018 were included in the study. All patients have been divided into two groups as with (Group 1, n: 30)/without (Group 2, n:30) meibomian gland dysfunction and have been examined that include best-corrected visual acuity (BCVA), slit-lamp biomicroscopic and ophthalmoscopic examination. After that, Ocular Surface Disease Index(OSDI) questionnaire, tear-osmolarity measurement, meiomography with Scheimplug topography, optical coherence tomography (OCT) and lower tear meniscus height(TMh) measurement, break-up time (BUT) and Schirmer test has been performed respectively for all participants.

Meibomiographic images of right and left eyes of the patients were graded from 0 to 4 according to meiboscale method in 5 stages. In subgroup analysis, patients with/without meibomian gland dysfunction were taken into consideration and grouped as low or high grade dry eye according to severity of disease. Patients who have been graded under stage 2 due to meiboscale has been defined as low grade and graded as 2 or more has been defined as high grade dry eye disease. Dry eye parameters have been compared in low and high grade groups.

RESULTS: A total of 60 dry eye patients were included in this study. Of the patients, 25 (41.7%) were female and 35 (58.3%) as male. The mean age was 41.97 ± 14.36 years (ranged from 19 to 75 years).

In right eyes; the mean of tear osmolarity of the right eyes was 309.08 ± 11.90 mosml and tear break-up time was 8.97 ± 5.62 sec and the mean tear meniscus height was 184.60 ± 40.67 microns and the mean Schirmer test was 8.68 ± 7.65 mm. In left eyes; the mean break-up time was 9.43 ± 6.25 sec, the mean tear meniscus height was 181.77 ± 44.10 microns and Schirmer test mean was 8.45 ± 7.68 mm.

There was no statistically significant difference between age, OSDI, tear meniscus height, osmolarity, tear break-up time, Schirmer test averages and distribution between the groups with dry eye complaint due to meibomian gland dysfunction without meibomian gland dysfunction.($p>0.05$)

A significant statistical difference was found in the left and right tear meniscus height parameters. In subgroup analysis, there was statistically significant difference between right and left tear meniscus height parameter in dry eye patients without meibomian gland dysfunction. In dry eye patients without meibomian gland dysfunction, the mean height of meniscus in the left eye was 184.40 microns in low-grade group and 144.80 microns in high-grade group ($p = 0.04$). In dry eye patients without meibomian gland dysfunction, the mean height of meniscus in the right eye was 190.58 microns in low-grade group and 143.00 microns in high-grade group ($p = 0.001$) The mean tear break-up time was 9.13 sec in low-grade group; 6.67 sec in high grade group.($p=0.041$)

DISCUSSION: There was no significant difference in age, OSDI, tear meniscus height, tear osmolarity and Schirmer test in dry eye patients with or without meibomian gland dysfunction. In subgroup analysis, there was statistically significant difference in both right and left tear meniscus height and right break-up time, although all dry eye parameters were found in favor of dry eye in the group with high disease severity

Keywords: Dry eye, meibomian gland dysfunction, tear osmolarity, tear break up time, tear meniscus height, meibomyography

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI	2
MEİBOMİAN BEZİ ANATOMİSİ	5
MEİBOMİAN BEZİ FİZYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ	8
GÖZ YAŞI FİLMİ LİPİDLERİ VE LİPİD-PROTEİN ETKİLEŞMELERİ	13
MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	15
MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU TANISI	18
MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU TEDAVİSİ	22
MATERYAL METHOD	28
BULGULAR	35
TARTIŞMA	45
KAYNAKLAR	54

GİRİŞ

Meibomian bezi disfonksiyonu (MBD), hastaların yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir etkiye sahip olan yaygın ve kronik bir hastalıktır. Meibomian bezleri oküler yüzeyde gözyaşının buharlaşmasını geciktirmeye yardımcı olan lipit sağlamada önemli bir rol oynadığı için, evaporatif kuru göz hastalığının önde gelen nedenidir ve oftalmoloji kliniğinde karşılaşılan en yaygın hastalıklardan biridir. (1,2) MBD'nin hastalar üzerindeki etkisi, yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek, üretkenlik kaybına yol açabilecek kadar şiddetli olabilmektedir.(3,4)

Bu durum milyonlarca insanın sağlığını ve refahını etkilemekle birlikte MBD'nin tanımı, sınıflandırılması, teşhisi veya tedavisi konusunda genel bir görüş birliği bulunmamaktadır. Böyle bir görüş birliğine ulaşmak için, kar amacı gütmeyen bir organizasyon olan Uluslararası Meibomian Bezi Disfonksiyonu Çalıştayı başlatılmıştır. 2011 MBD çalıştayında bir literatür güncellemesi ve hali hazırda mevcut yöntemler ve testler kullanılarak MBD'nin doğru teşhisine yönelik bir yaklaşım sunulmaktadır.

Oküler yüzey hastalıkları arasında ayırım yapmak zor olduğundan, tedavi seçeneklerini seçimi çok önemlidir, çünkü doğru tanıyı koymak zordur. Günümüzde invaziv test yöntemleri klinik tanı ve tedavi sürecinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Gözyaşı filminin stabilitesini, sekresyon miktarını ve oküler yüzeye verilen hasarın derecesini değerlendirilmektedir. Bununla birlikte bu test yöntemleri gözlerde rahatsızlığına neden olabilen oküler yüzey ile doğrudan temas gerektirmektedir. Ayrıca, bu tanısal yöntemler genellikle uygun şekilde yapılamamakta ve çelişkili sonuçlara yol açmaktadır.(5,6) Teşhis sırasında, nihai sonuç bazen testi yapan kişinin öznel yargısına bağlı olarak değişmektedir.(7)

Oküler görüntüleme yöntemleri son yıllarda ilerlemiş, göz hastalıkları konusunda daha iyi bir anlayışla göz doktorlarına yardımcı olmaya başlamıştır.

Bu çalışmayı, bu problemlerin üstesinden gelmek için noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olan meibomiografinin kuru göz parametreleriyle ilişkisini araştırarak meibomian bez disfonksiyonuna bağlı kuru göz teşhis ve tedavi takibinde daha objektif bir araç olarak kullanılmasını desteklemek amacıyla yapmış bulunmaktayız.

A-GENEL BİLGİLER

A-1- MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Meibomian bezi disfonksiyonu (MBD), terminal kanal tıkanıklığı ve / veya bezin sekresyonunda niteliksel / niceliksel değişikliklerle karakterize, meibomian bezlerinin kronik, yaygın bir bozukluğudur. (8) Gözyaşı filminde değişiklik, göz tahrişi semptomları , klinik olarak belirgin iltihaplanma ve oküler yüzey hastalığına neden olabilir. Bu tanımda kullanılan terminoloji için kanıta dayalı açıklamalar bulunmaktadır. Meibomian bezlerinin işlevi bozulduğu için fonksiyon bozukluğu terimi kullanılır. Meibomian bezlerinin çoğunluğunu içerdiği için yaygınlık terimi kullanılır. Şalazyon gibi meibomian bezlerinin lokalize tutulumu gözyaşı filmi veya oküler yüzey epitelinde anormalliklere neden olmama eğilimindedir ve bu nedenle MBD ilişkili olduğu düşünülmemektedir. Meibomian bezi orifislerinin ve terminal kanallarının tıkanması ve meibomian bezi sekresyonlarındaki niteliksel ve / veya niceliksel değişiklikler MBD'nin en belirgin yönü olarak tanımlanır. Buna ek olarak subjektif göz tahrişi semptomları tanım dahilindedir, çünkü hastaya ve genellikle klinisyene en büyük endişe verici semptomlardır. MBD tedavisinde hastanın semptomlarındaki iyileşme ana hedeftir. MBD etyolojisinde inflamasyonun rolü tartışmalı ve belirsizdir.

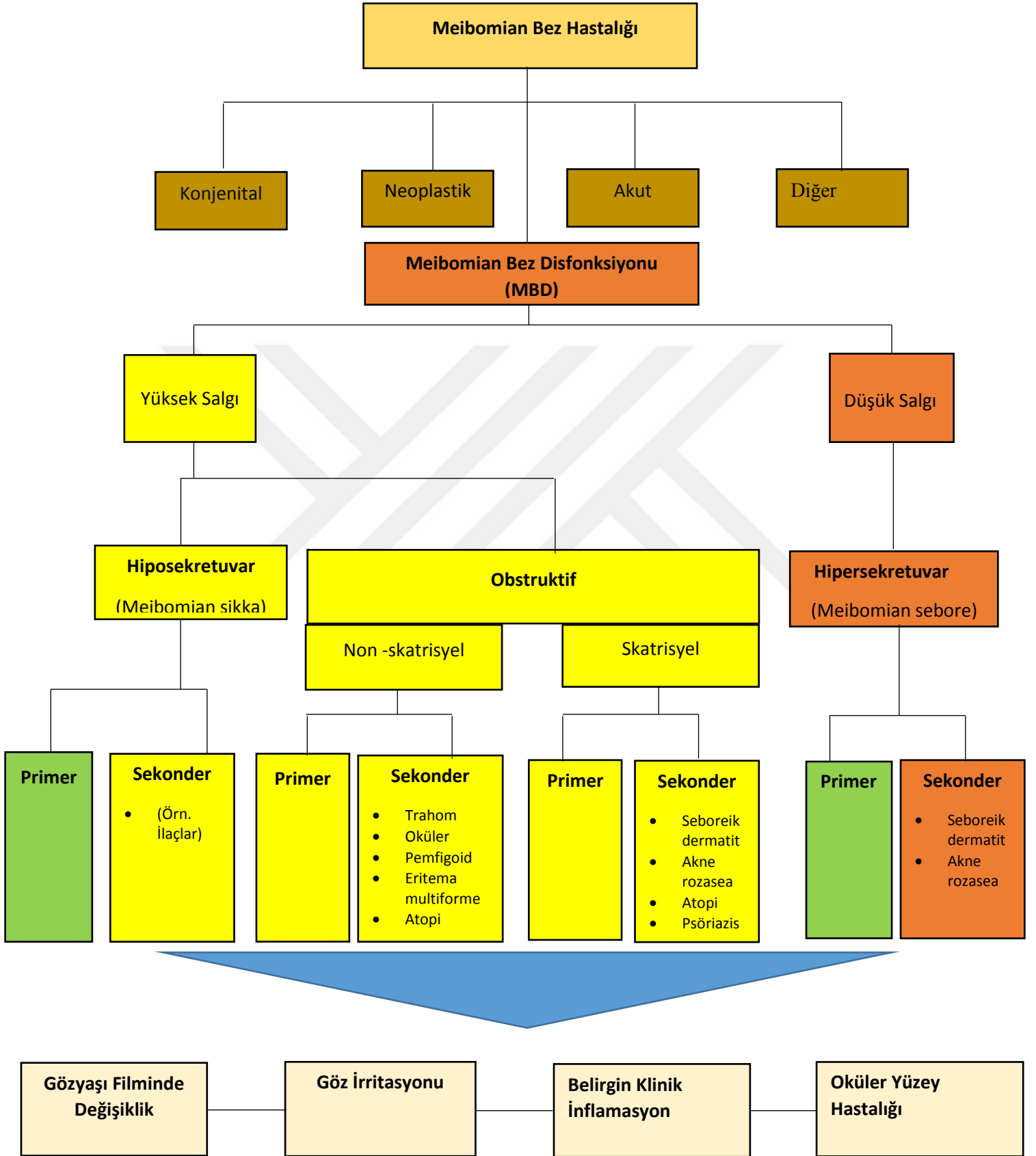
Yakın zamanlı yayınlar posterior blefarit ve MBD terimlerini aynı anlamı gibi kullanmıştır, ancak bu terimler birbirinin yerine kullanılamaz. Posterior blefarit, posterior kapak marjında olan inflamatuvar durumu tanımlarken, MBD nin yalnızca bir olası nedenidir. MBD en erken evrelerinde, posterior blefaritin karakteristik klinik bulgularıyla ilişkili olmayabilir. Bu aşamada, etkilenen kişiler semptomatik olabilir, ancak asemptomatik de olabilir. Bu durum subklinik olarak değerlendirilir. MBD ilerledikçe semptomlar gelişir ve meibum ekspresyonu ve kalitesinde değişiklikler ile kapak kenarında kızarıklık gibi kapak marjı bulguları daha görünür hale gelebilir. Bu noktada MBD'ye bağlı bir posterior blefarit mevcut olduğu düşünülür.

MBD terimi, meibomian bezlerinin fonksiyonel anormalliklerini tanımlamak için uygun kabul edilir. Meibomian bez hastalığı, neoplazi ve konjenital hastalık dahil olmak üzere daha geniş bir aralıktaki meibomian bezi bozukluklarını tanımlamak için kullanılır. Meibomit veya meibomianit gibi diğer terimler, meibomian bezlerinin iltihaplanması ile ilişkili MBD bozukluklarının bir alt grubunu tanımlamaktadır. İnflamasyon olmasına rağmen MBD'nin sınıflandırılmasında ve tedavisinde önemli olabilir, bu terimler yeterince genel değildir, çünkü iltihap her zaman mevcut değildir.

MBD anatomik değişiklikler, patofizyolojik değişiklikler veya hastalığın ciddiyetine göre sınıflandırılabilir. Herhangi bir sınıflandırma sistemi hem klinisyen hem de araştırmacı ihtiyaçlarını karşılamalıdır. Patofizyolojiye dayanan bir sınıflandırma, bu ihtiyaçları en iyi şekilde karşılamaktadır.

MBD'yi meibomian bezlerindeki sekresyon temel alınarak iki major kategoriye sınıflandırmak mümkündür, düşük salgı durumları ve yüksek salgı durumları, bunları da kendi içinde alt sınıflara ayırmak mümkündür.(9) (Tablo 1) Düşük salgı durumu ayrıca, hiposekretuar ve obstrüktif olarak sınıflandırılır; bunlarda, sikatrisyel ve sikatrisyel olmayan alt kategorilere ayrılır. Hiposekretuar MBD, meibomian bezlerin anormalliklerinden dolayı belirgin tıkanma olmaksızın azalmış meibum salgısının durumunu tanımlamaktadır. Obstrüktif MBD, terminal kanal tıkanıklığından kaynaklanmaktadır. Sikatrisyel formda kanal açıklıkları posterior alana doğru yer değiştirirken, buna karşılık nonsikatrisyel formda bu açıklıklar normal pozisyonlarında kalır. Yüksek salgılı, aşırı salınımlı MBD, kapak kenarına muayene sırasında tarsus üzerine basınç uygulamasıyla görünür hale gelen büyük bir lipit hacminin salınması ile karakterizedir. Her bir MBD kategorisinin ayrıca altta yatan belirgin sebep veya etiyolojinin olmadığı birincil nedenleri de vardır.

Tablo 1. MBD Sınıflandırılması(9)

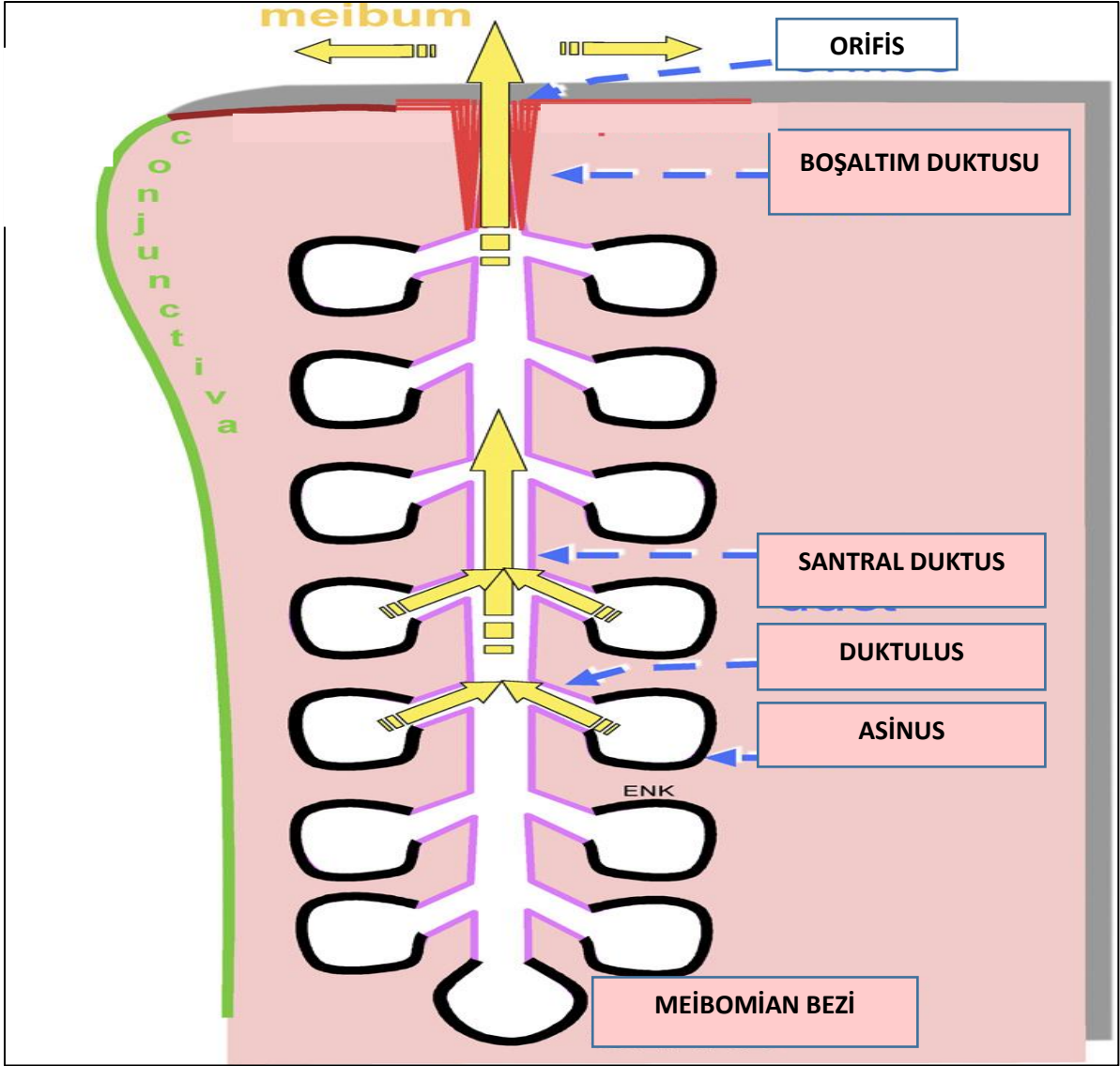


A-2- MEİBOMİAN BEZİ ANATOMİSİ

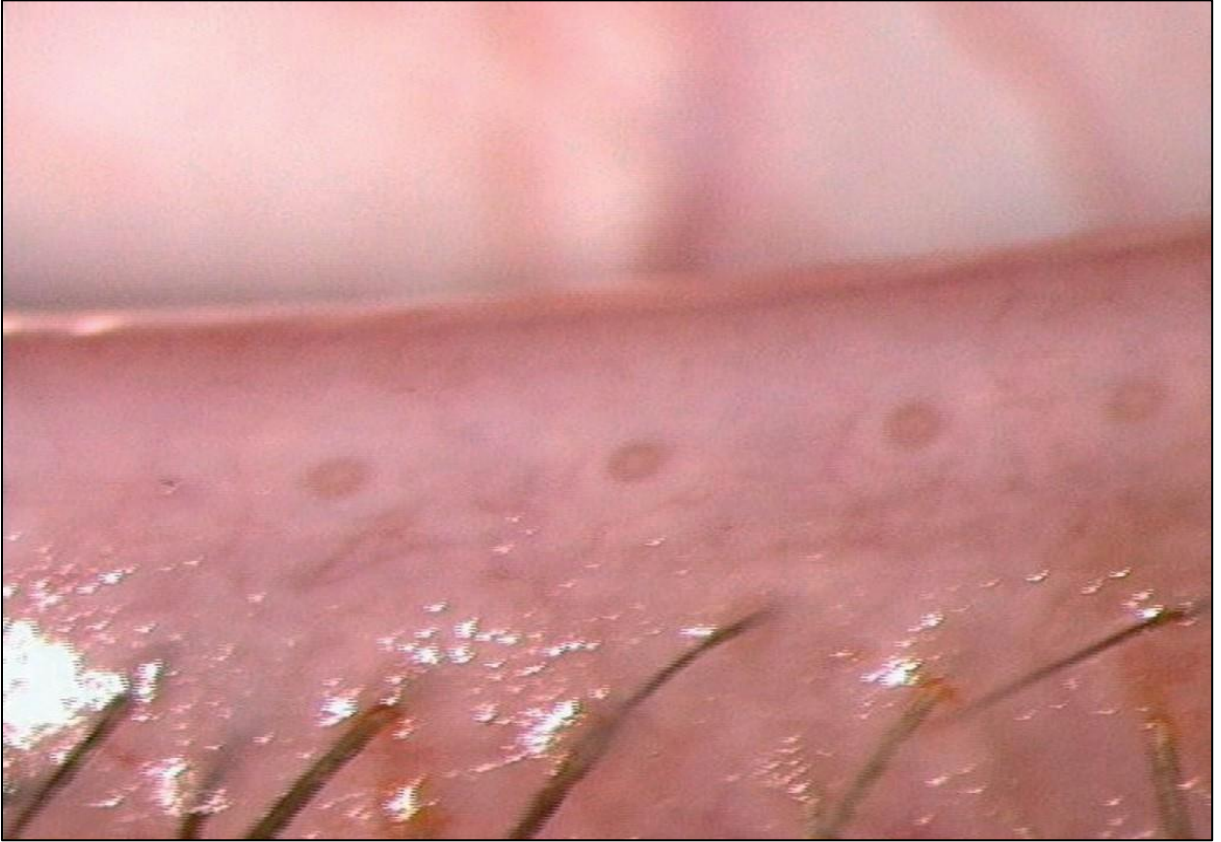
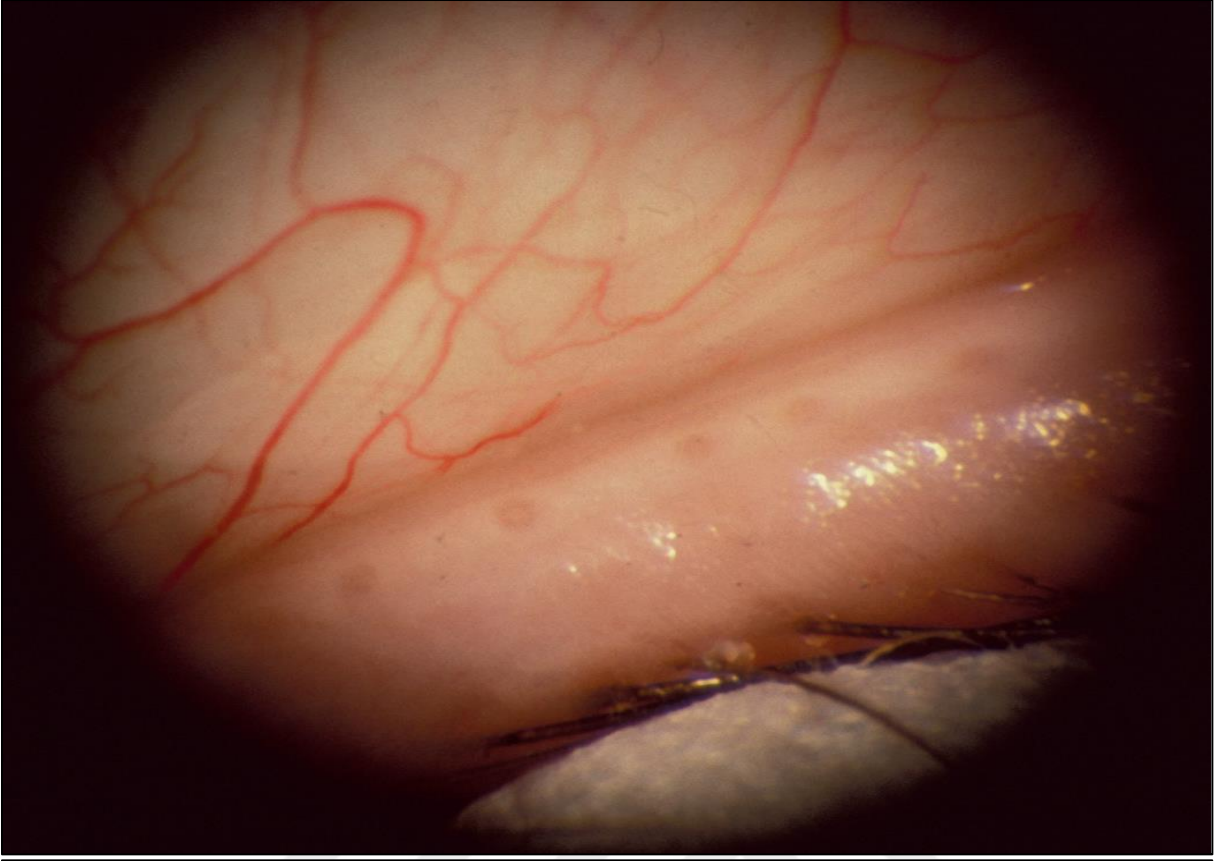
Meibomian bezleri, göz kapaklarının tarsal plaklarında bulunan büyük sebace bezlerdir. 1666 yılında ayrıntılı olarak Alman anatomist Heinrich Meibom tarafından tanımlanmıştır. Üst kapakta 30 ile 40 ve alt kapakta 20 ile 30 adet olan bezler, kapak kenarına dikey olarak tek bir sıra halinde dizilmişlerdir. Bu bezler üst ve alt göz kapağının kenarlarında mukokutanöz bileşkenin hemen önünde yer alırlar. Orifisleri kirpiklerin arkasında mukokutanöz kavşağın hemen önünde bulunmaktadır. Üst göz kapağının medialinde yer alan tek bir bezin uzunluğu yaklaşık olarak 5,5mm, alt göz kapağının medialinde yer alan tek bir bezin uzunluğu ise yaklaşık olarak 2mm olarak rapor edilmiştir, bu nedenle üst göz kapağındaki bezlerin total salgı hacmi (26µl), alt kapaktakinin (13µl) iki katı kadardır. Alt kapaktaki meibomian bezler üst kapaktaki bezlerden daha geniştir. Her bir meibomian bezi birden fazla sekretuar asini içeren meibosit, lateral kanalcıklar, merkezi bir kanal ve posterior kapak kenarına açılan bir terminal boşaltma kanalından oluşur. Meibomian bezlerinin sayısı ve hacmi, üst kapakta alt kapaktan daha fazladır, ancak üst ve alt kapak bezlerinin göz yaşı filmine fonksiyonel katkısı sabittir Ayrıca bu bezin kök hücrelerinin kaynağı veya kaynakları bilinmemektedir.

Meibomian bezler diğer sebace bezlerden farklı olarak direkt kıl folikülü ile bağlantılı değildir Tek bir meibomian bezi uzun bir santral duktustan oluşmuş olup, santral duktustan birden çok kısa duktulus iki yönlü olarak çıkarlar ve her bir duktulus sekretuar bir asinus ile sonlanır, tek bir santral duktus 10 ile 15 arası asinusa sonlanmaktadır. Santral duktusun bir ucu kör olup diğer ucu ise açılıp kapanabilir özelliğe sahiptir, bu uç üst ve alt göz kapaklarının mukokutanöz birleşim yerinin uç ön kısmında yer alır ve salgısını göz yaşı film tabakasının üzerine bırakır. (10) (Şekil 1)

Bezler 30 ile 40 arası asinin birleşerek ana kanala açıldığı, sarımsı olarak görünümde salkım benzeri kümeler oluşturmaktadır. Duktuslar dört ile altı katman arasında kısmen keratinize edilmiş hücreler ile kaplanmıştır. (11) Asiner hücreler, nonkeratinizedir ve holokrin lipid sekresyonunu oluşturmak için en içteki hücreler dejenerasyon ile merkeze doğru farklılaşmaktadır. (12) Bezler, tarsusun yoğun kollajeni, fibroblastlar, lenf boşlukları ve sinir ile kan damarları ağıyla çevrilidir. Elastik doku, düz kas lifleri ve orbikularis okülünün kısımları bezler ile yakından ilişkilidir. Normal meibomian bez orifisleri şekil 2’de görülmektedir.



Şekil 1. Tek bir meibomian bezin morfolojisi



Şekil 2. Normal meibomian bez orifisleri

A-3- MEİBOMİAN BEZİ FİZYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

A-3 -1 – MEİBOMİAN BEZİ FİZYOLOJİSİ

Meibomian bezleri aktif olarak protein ve lipid salgısı ve sentezi yapmaktadır. Lipid salgı göz yaşı film tabakası üzerine yayılarak, göz yaşı film tabakasının stabilitesini artırır ve buharlaşmayı önler. Meibomian bezleri tarafından üretilen preoküler gözyaşı filminin lipid tabakası, tablo 2'de listelenen bazı önemli işlevlere sahiptir.

Tablo 2. Meibum İşlevleri

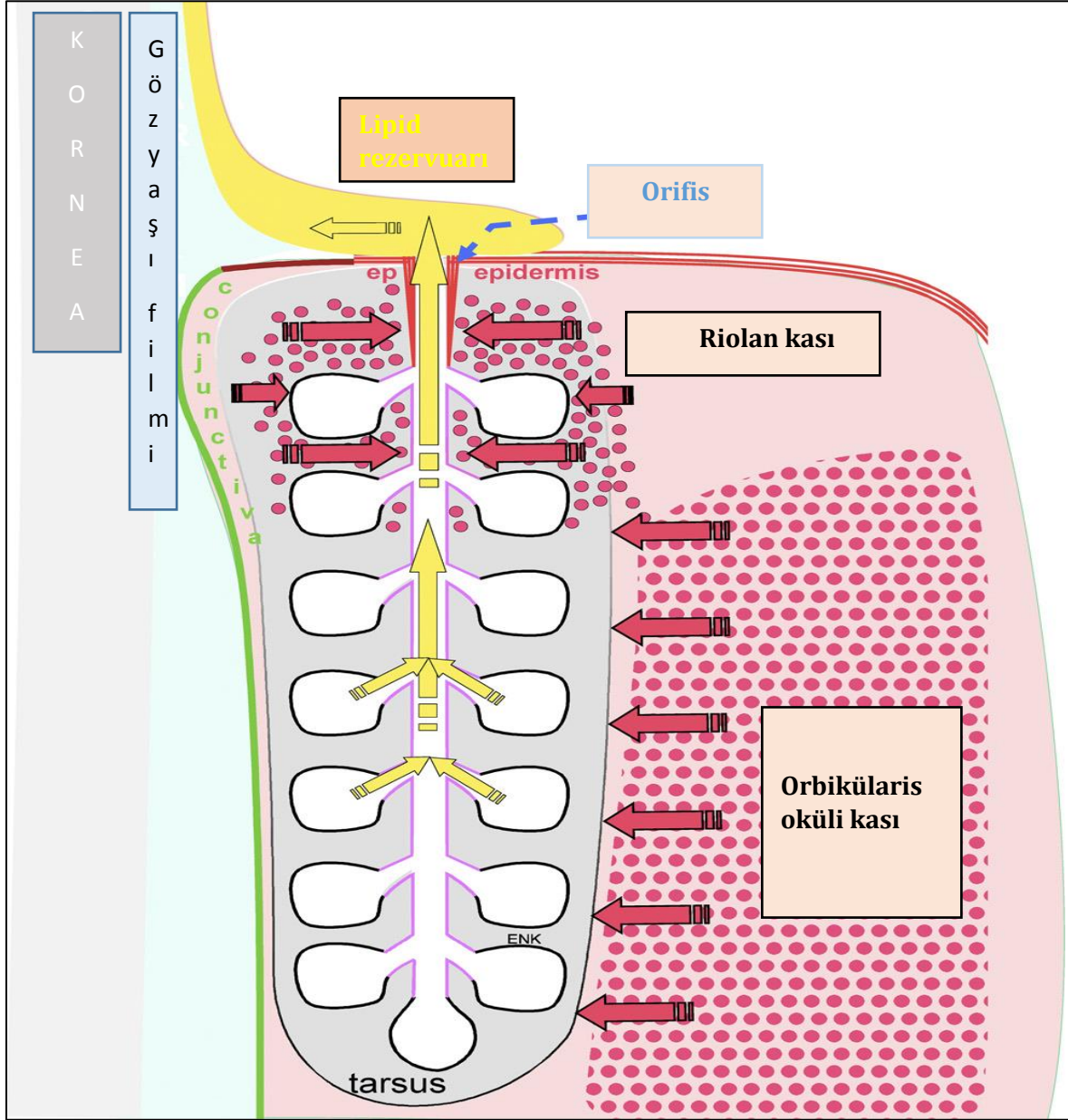
Meibum fonksiyonları
<ul style="list-style-type: none">• Gözyaşı filminde buharlaşmayı geciktirir.• Kutanöz sebum bir bariyer sağlayarak gözyaşı filminin kontaminasyonunu önler.• Gözyaşının yüzey gerilimini azaltır, böylece gözyaşı filminde su tutulur, böylece kalınlaştırır.• Uyku sırasında kapak kenarları arasında bir yalıtım sağlar.• Düzgün bir optik yüzey sağlar.• Gözyaşı filminin yayılabilirliğini ve stabilitesini artırır.

Meibum sentezinin nöroendokrin kontrol altında olduğu düşünülmektedir. Histolojik çalışmalar daha önce meibositlerde retinoik asit, androjen, östrojen ve progesterin reseptörlerini tanımlamıştır.

Ayrıca, meibositler üzerindeki asetilkolin reseptörlerinin varlığı, meibum sentezinde nöral regülasyonun da bir rolü olduğunu düşündürmektedir. (13,14) Bezler, karmaşık bir süreçle polar ve nonpolar lipidleri üretirler. Bu lipidler holokrin bir şekilde kanallara salınırlar. Kapak marjı üzerindeki meibum iletimi kapak hareketi sırasındaki kas kontraksiyonu ile oluşur.

Göz kapağındaki kasların kontraksiyonu, meibomian bezlerini sıkıştırır ve meibumu gözyaşı filmine doğru hareket ettirir.(10) On yedinci yüzyılda, Jean Riolan ilk olarak, Riolan'ın

kasları olarak bilinen meibomian bezlerini çevreleyen bir dizi kas lifini tanımladı.(15) 2002 yılında, Lipham ve ark. daha sonra, Riolan kasının histolojik analiziyle, orbikularis kasının bir bileşeni olduğunu, göz kapağının göz kırpma hareketi ile meibum ekspresyonunu sağladığını göstermiştir.(Şekil 3) Orbikularis oküli kasının, göz kırpma esnasında bezleri kontrakte ederek sekresyonu sağladığı ileri sürülmüştür.(16)



Şekil 3. Meibum sekresyonu

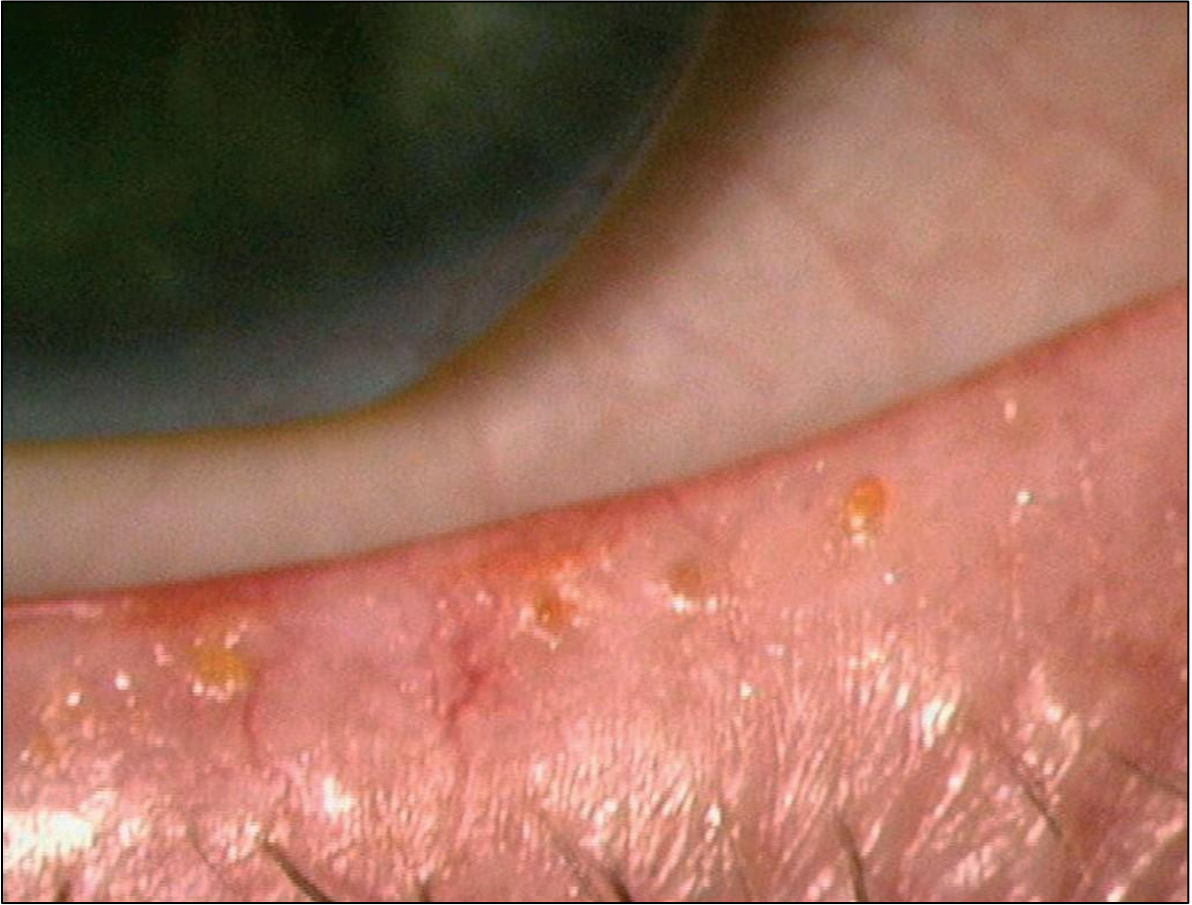
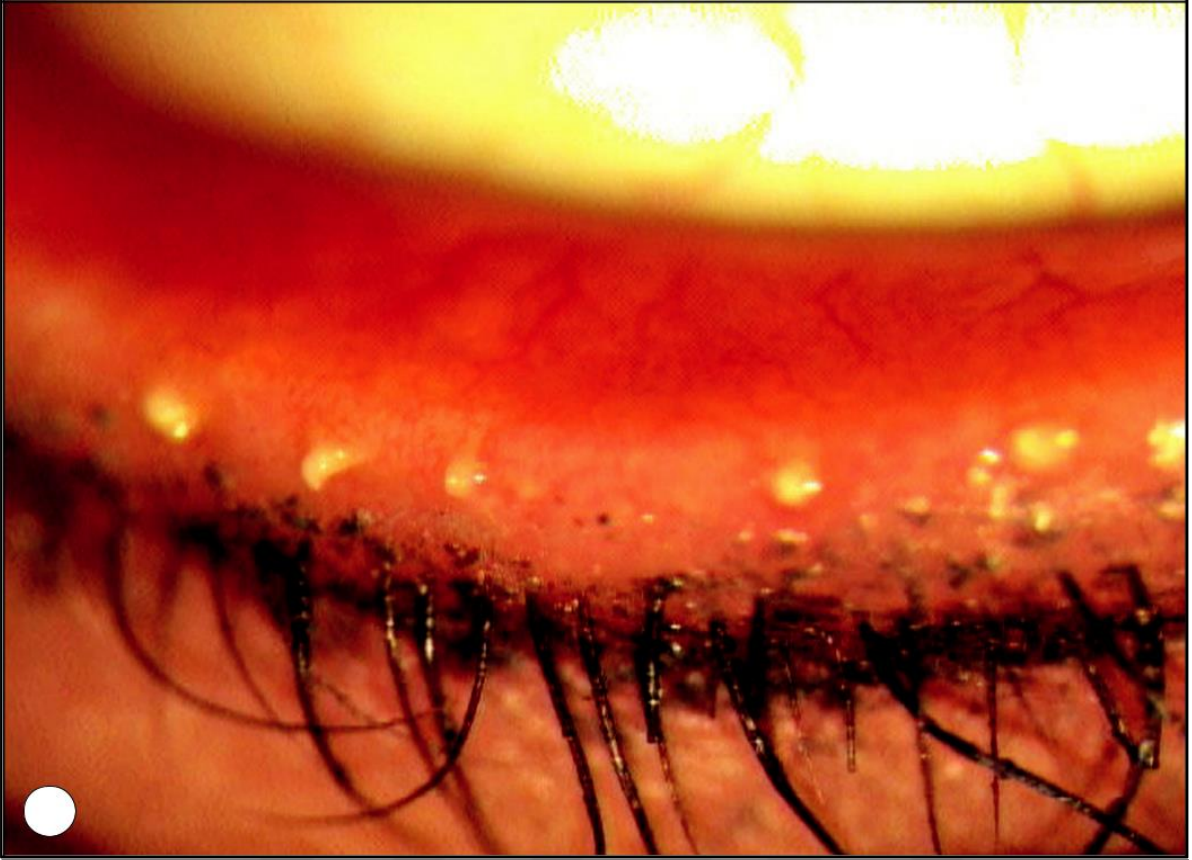
A-3 -2 – MEİBOMİAN BEZİ PATOFİZYOLOJİSİ

Meibomian bez orifislerinin tıkanması, meibomian bez disfonksiyonunun en sık nedenidir. Çalışmalar obstrüksiyonun patogeneğinde hiperkeratinizasyonun önemli olduğunu göstermektedir. (10,11,17) Epitelyal hücrelerin deskuamasyonu ile duktus lümeninin daralması glandüler obstrüksiyona ve orifilerin tıkanmasına yol açar.(Şekil 4) Asiniler dilate veya atrofiktir.

Glandüler içeriğin tıkanması, bu hücreleri düzleştirerek, asini kaplayan küboidal hücreler üzerinde artan basınca neden olur. Hareketsiz meibum kapak iltihabına ve çoğu zaman da şalazyon gelişmesine yol açar. İnflamasyonla ilişkili olmayan bezlerin kistik dejenerasyonu görülebilir.(18)

Tıkanıklık, intraglandüler kistik dilatasyon, meibosit atrofisi, bez kaybına neden olur ve tipik iltihap hücrelerini içermeyen düşük sekresyon görülür. MBD'nin sonucu meibum düzeyi kapak marjı ve gözyaşı filminde azaltılmıştır. Lipid düzeyinin yetersiz olması sonucu buharlaşma, hiperosmolarite ve göz yaşı filminin instabilitesi, kapak marjında artmış bakteri gelişimi, buharlaşmaya bağlı kuru göz ve oküler yüzeydeki iltihaplanma ve hasara yol açmaktadır.

Meibomian bezi disfonksiyonu bozukluğunun patojenezi hakkında yararlı bilgi kaynağı olan çeşitli hayvan ve insan modellerinde çoğaltılmıştır. Sistemik poliklorlu bifenil (PCB) toksisitesi, meibomian bez disfonksiyonunda görüldüğü gibi meibomian bez duktuslarında hiperkeratizasyon ve diş macunu benzeri birikime yol açmaktadır.(19) Tavşan kapaklarına topikal olarak epinefrin verildiğinde meibomian bez disfonksiyonu gelişmiştir.(20) Bu modellemede MBD, duktus epitelinin hiperkeratinizasyonuna bağlı orifislerin tıkanması, asini kaybı ve mikrokistlerin gelişmesiyle oluşmuştur. Meibomian bezlerinin orifislerinin tavşanlarda koter ile kapatılması, goblet hücre sayısında azalmaya bağlı olarak gözyaşı filminin ozmolaritesini artırmıştır.(21) Sistemik olarak alınan izotretinoin (Accutane), viskozite ve gözyaşı ozmolaritesinde artış ile birlikte meibomian bezinde atrofi ve hiposekresyon ile sonuçlanır. Meibomian bezi yapısı üzerindeki izotretinoinin tedavisi kesildiğinde durum tersine çevrilebilir.(22)



Şekil 4. Tıkanmış meibomian bez orifisleri

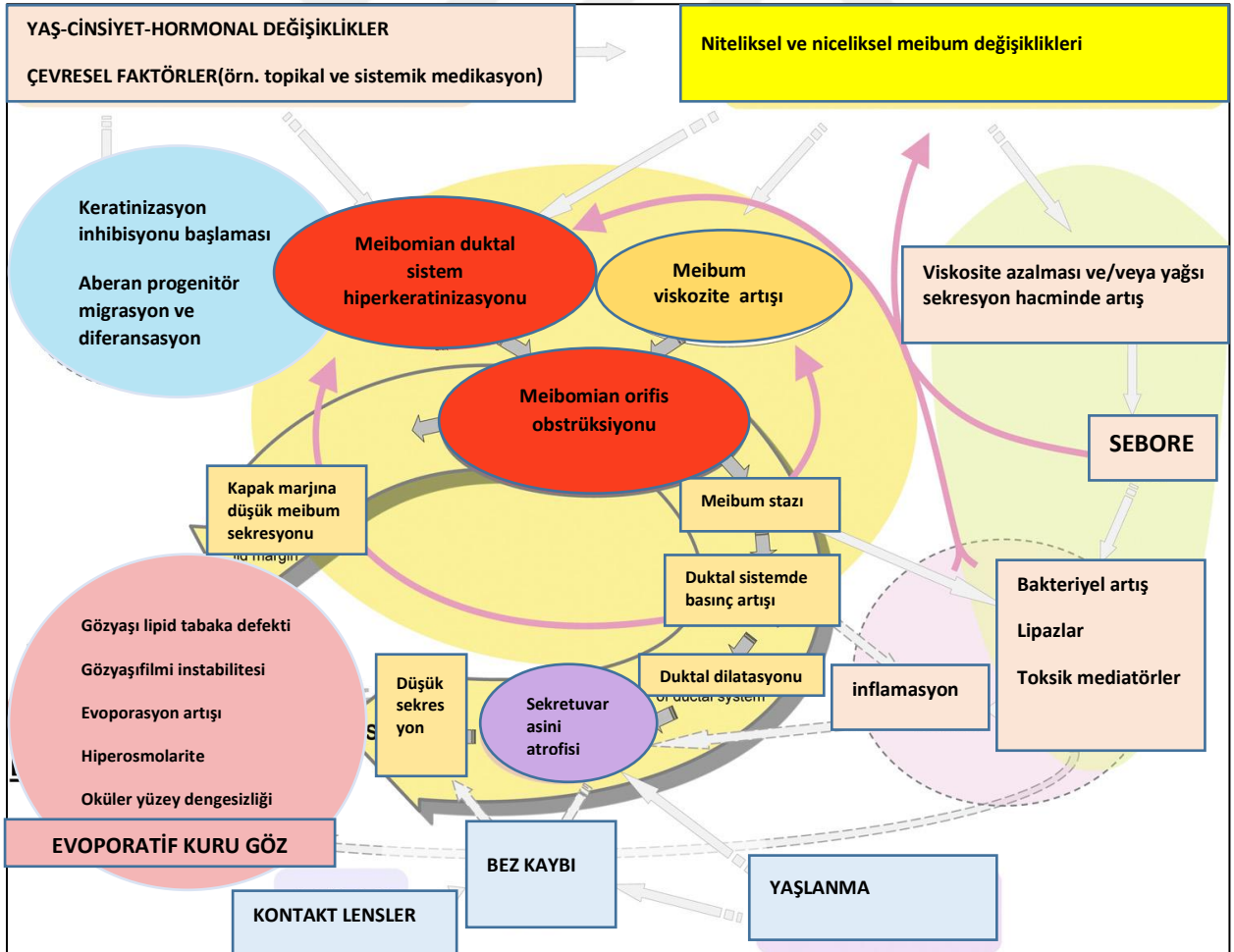
Meibomian bez disfonksiyonu modelleri, obstrüktif meibomian bezi hastalığının glandüler orifisin hiperkeratinizasyonundan kaynaklandığı görüşünü desteklemektedir. Hiperkeratinizasyon, oküler yüzey hastalığının kalıcı gelişimi ile birlikte, meibomian bezinin sekresyonunun durmasına ve gözyaşı filminin buharlaşmasının artmasına neden olur.

Göz kırpma anormalliklerin, meibomian bez disfonksiyonunun oluşumuna katkıda bulunması muhtemeldir ve uzun süreli bilgisayar kullanan kişilere yapılan çalışmalarda daha yüksek bir MBD prevalansı görülmektedir.(23)

Bez salgılaması androjenler tarafından artarken, antiandrojenler ve östrojenler ile azalmaktadır. Yakın zamandaki çalışmalar, meibomian bezinin androjen için hedef organ olduğunu, azalmış androjenlerin lipid profilini değiştirerek meibomian bezi disfonksiyonuna ve evaporatif kuru göze neden olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak obstrüktif süreç, yaş, cinsiyet ve hormonal bozukluklar gibi endojen faktörlerle birlikte topikal ilaç kullanımı gibi ekzojen faktörler tarafından da etkilenmektedir. (10)

(Şekil 5)

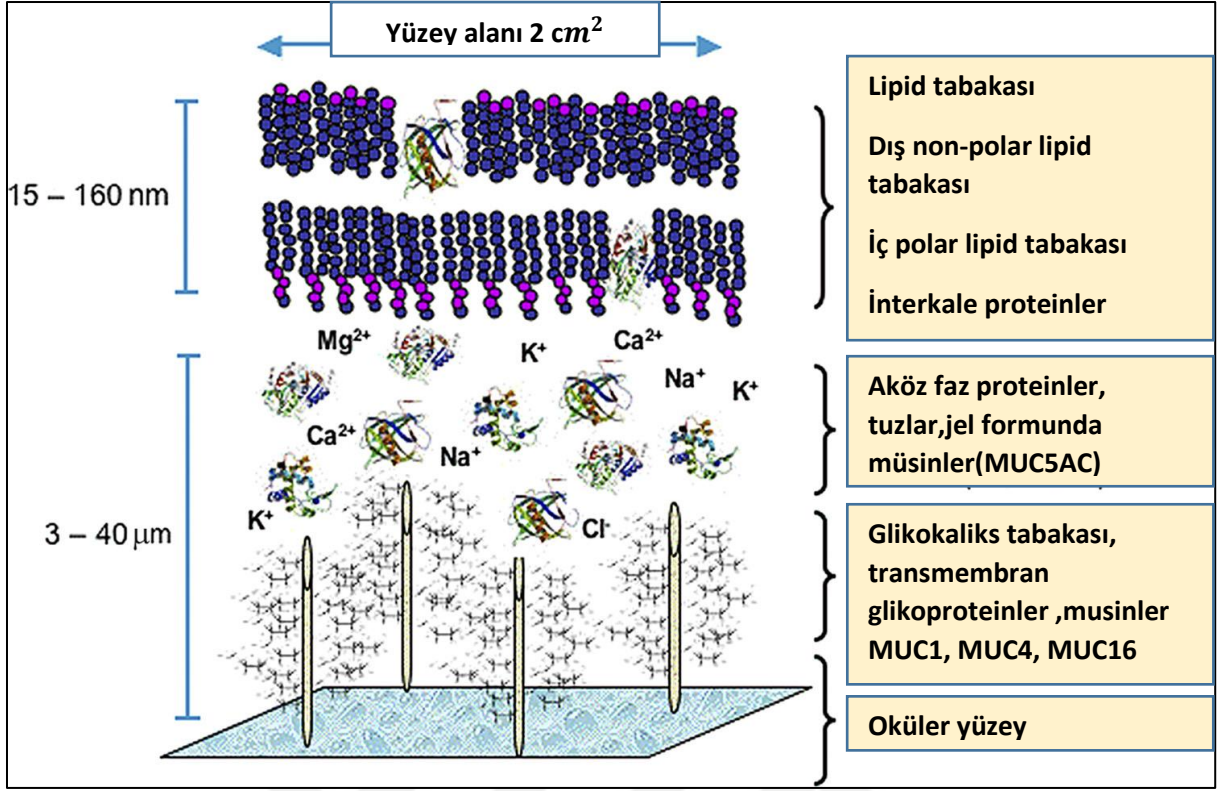


Şekil 5. Obstrüktif MBD patofizyolojisi

A-4- GÖZYAŞI FİLMİ LİPİDLERİ VE LİPİD-PROTEİN ETKİLEŞMELERİ

Meibomian bezleri, insan gözyaşı filmi için ana lipid kaynağıdır. Meibomian bezleri tarafından üretilen lipid tabakası gözyaşı filminin en dış tabakasını temsil eder ve oküler yüzeyi örten hidratlanmış jeli korur. Gözyaşı filminin açık göz çevresinde yaklaşık 7 µm kalınlığında olduğu düşünülürse, yakın zamanda yapılan bir çalışmada gözyaşı filminin 40 µm kadar kalın olabileceğini göstermektedir. Lipid tabakası yaklaşık 40-100 nm kalınlığındadır. Kalınlık, interpalpebral açıklığın genişliğinden etkilenir. Meibomian bezi salgıları, kolesterol ve mum esterleri, diesterler, triaçilgliserol, serbest kolesterol, serbest yağ asitleri ve fosfolipidleri içeren çeşitli polar ve nonpolar lipidlerin karmaşık bir karışımından oluşur. Meibum gözyaşı filmi üzerine yayılır ve aköz komponentin buharlaşmasını yavaşlatır, şeffaf optik yüzeyi sağlar ve gözü mikrobiyal ajanlardan, toz ve polen gibi organik maddeler korumak için bir bariyer oluşturur.(24)

İnsana ait gözyaşı filminin tasarlanan bir modeli Şekil 6'da gösterilmiştir. Bu model, dış lipid tabakasına yerleştirilen ve / veya adsorbe edilen proteinleri (lipokalin, lizozim, ve sürfaktan proteinleri B ve C) içermektedir. Bu protein etkileşimleri gözyaşı filmi lipid tabakasının fiziksel özelliklerini ve yüzey gerilimini etkilediği görülmektedir. Önerilen model aynı zamanda çok uzun zincirli (O-açıl) -β-hidroksi yağ asitlerine sahiptir ve bunlar, en dışındaki polar olmayan lipidler ile gözyaşı tabakasının sulu tabakası arasında ara yüzey aktif madde lipid alt tabakasının oluşumunda rol oynayabilir.



Şekil 6. Gözyaşı filmi

İnsan meibumunun lipid paternleri normal bireyler arasında birçok benzerlik gösterir, ancak MBD'si olan kişilerinkinden farklı olabilir. Bu farklılıklardan bazıları göz kapağındaki lipidleri hidrolize edebilen belirli kommensal bakteri türlerinin varlığının artmasına bağlı olabilir. Aslında, antibiyotiklerin bakteriyel lipolitik enzimleri inhibe etme kabiliyeti, MBD'nin tedavisinde farmasötiklerin etkinliğini kısmen açıklayabilir.

Meibomian bez salgılanması büyük ölçüde nötral sterol ve daha az miktarda polar lipid, diester, triester, trigliserit, serbest yağ asidi ve serbest sterol içeren balmumu esterlerinden oluşur.(25) Meibomian bez disfonksiyonu olan hastalarda kontrol gruplarına kıyasla meibomian bez sekresyonunun her bir bileşeninde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur.(26,27) İlginçtir ki, meibomian bez disfonksiyonu olan hastalarda kolesterol esterleri her zaman mevcuttur, oysa normal bireylerde ise meibomian bez sekresyonunda kolesterol esterleri bulunan ve bulunmayan olmak üzere iki grup mevcuttur.(28) Meibomian sekresyonlarında kolesterol esterleri bulunan normal bireylerde, bulunmayan normal bireylere göre meibomian sekresyonlarında koagülaz-negatif stafilokok (KN-S) ve staphylococcus aureus suşlarında iki kat fazla kolesterol ester lipaz aktivitesine mevcuttur. Kolesterol varlığı

S. aureus'un bakteriyel büyümesini teşvik etmektedir.(29) Raporlar, normal bireyler arasında lipit bileşiminde önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir.(30) Bununla birlikte, normal kişilerdeki lipid bileşiminin, meibomian bez disfonksiyonu olan hastalardakinden büyük ölçüde farklılık gösterdiğine dair şüphe yoktur. Gelişmiş spektroskopik çalışmalar, normal kişilerde meibumun faz geçiş sıcaklığındaki kademeli bir düşüş olduğunu ancak MBD'de faz geçiş sıcaklığındaki belirgin bir artışı göstermektedir. Bu değişiklikler lipid sekresyonunun viskozitesinin artmasına neden olmaktadır.

Meibomian bez salgısının aksine sebum daha fazla trigliserit ve serbest yağ asidi içerir. Önemli ölçüde daha az sterol ester içerir.(31) Balmumu ester oranı her iki sekresyonda da benzerdir. Genel olarak sebum meibuma kıyasla polardır ve gözyaşı filmini daha çok kontamine eder. Son zamanlardaki kanıtlar, evaporatif gözyaşı eksikliğinin, meibum sekresyonunda spesifik lipit değişiklikleriyle ilişkili olduğunu, fosfatidiletanolamin ve sfingomiyelinin azaldığını göstermektedir. (32)

A-5-MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Her ne kadar MBD'nin etiyolojisi aköz defekte bağlı kuru göz hastalığından (lakrimal bezin yetersiz üretimi nedeniyle) farklılık gösterebilir, iki durumun göz yüzeyinde tahriş semptomları, görsel dalgalanma, değişmiş gözyaşı filmi stabilitesi içeren klinik özellikleri ortaktır. MBD'nin şiddeti yeterli derecede olduğunda, kuru göz hastalığının ikinci büyük alt tipine, buharlaşmaya bağlı kuru göze neden olabilir. Bu alt tipler birbirine karşıt değildir.

MBD'nin epidemiyolojik araştırması sınırlıdır, çünkü tanım konusunda herhangi bir görüş birliği bulunmadığı gibi bu hastalığın karakterize ettiği standart bir klinik değerlendirme de bulunmamaktadır.

MBD'nin doğal geçmişi, sebep olduğu fiili süreçler veya hastalık sürecinde semptomların gerçekte ne zamanda geliştiği hakkında kanıtlar azdır. MBD semptomlarının, meibom bezinin hasarının başlangıcında veya sonrasında başlayıp başlamadığı, meibumun iletiminin değişip değişmediği, başka oküler yüzey dokularına olan daha sonraki zararlardan sonra kaynaklanıp kaynaklanmadığı da belirsizdir.

MBD'nin bildirilen prevalansı çok değişkenlik göstermektedir. MBD yaygınlığının, nüfus ve klinik tabanlı çalışmalarda %0.39'dan %69.3'e kadar değiştiği tahmin edilmektedir. (33,34) Çalışmaların karşılaştırıldığında, MBD'nin Asya popülasyonlarında en fazla (%46.2-ö69.3),

Kafkas popülasyonlarında en az (%3.5-19.9) olduğu görülmektedir. (34,35,36) MBD prevalansı Asya nüfuslarında çok daha fazla olduğu görülmektedir ve bu prevalans çoğunlukla farklı Asya nüfus tabanlı çalışmalarda %60'ın üzerindedir. Tersine Kafkasyalılardaki yaygınlık %3.5'den %19.9'a kadar uzanmaktadır (Tablo 3).

MBD' nin klinik bulguları olan birçok insan da kuru göz hastalığının semptomları ile örtüşmektedir. MBD patogeneziyle birlikte çeşitli oftalmik, sistemik ve ilaçla ilişkili faktörler bir arada bulunabilir veya buna katkıda bulunabilir.

Oftalmik faktörler, ön blefarit, kontakt lens takılması, Demodex follikulorum ve kuru göz hastalığını içermektedir. MBD'yi destekleyen sistemik faktörler, androjen eksikliği, menoz, yaşlanma, Sjogren sendromu, kolesterol düzeyleri, psoriyazis, atopi, rozasea, hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisini (BPH) içerir.

MBD patogeneziyle ilişkili ilaçlar arasında antiandrojenler, BPH'yi tedavi etmek için kullanılan ilaçlar, postmenopozal hormon tedavisi (örn. östrojenler ve progestinler), antihistaminikler, antidepresanlar ve retinoidler bulunmaktadır. Omega-3 yağ asitleri koruyucu olabilir.(37)

Özetle, MBD yaygın bir sorun gibi görünmektedir ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Bununla birlikte, prevalansı, demografik ve coğrafik dağılımları, risk faktörleri ve göz sağlığı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri hakkında temel bilgiler henüz ortaya çıkmaya başlamıştır.

Tablo 3. MBD prevalansı tahminlerini veren popülasyon tabanlı çalışmalar

Çalışma	Katılımcı Sayısı	Etnisite	Parametre	Prevalans	Yaş (yıl)
Beijing Göz Çalışması	1957	Ana kıta Çinli	Telenjektazi (asemptomatik) Telenjektazi (kuru göz için semptomatik)	%68 %69,3	> 40
Japon Çalışması	113	Japon emekliler	Bez kaybı, eksprese edilebilirliği, meibum sekresyonunun yapısı	%61,9	>60
Shihpa Göz Çalışması	1361	Tayvanlı Çinli	Telenjektazi veya meibomian bez orifislerinin tıkanması	%60,8	> 65
Melbourne Görsel Bozukluk Projesi	926	Beyaz ırk	Gözyaşı kırılma zamanı < 1 SD (10 sn) Gözyaşı kırılma zamanı < 1,5 SD (8 sn)	%19,9 %8,6	40-97
Salisbury Göz Değerlendirmesi	2482	Beyaz Irk	Meibomian bez tıkanması veya kollaretler (evre 2,3)	%3,5	> 65

A-6- MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU TANISI

Hastalarda yanma, tahriş, kaşıntı, kırmızı göz, azalmış veya dalgalı görmeyi içeren nonspesifik semptomlar mevcuttur. Genellikle kuru göz semptomlarına benzerdirler. Muayenede bulgular, en hafiften en ağır forma kadar değişir ve sıklıkla semptomların şiddeti ile korelasyon gözlenmez. Kapak marjında kalınlaşma, eritem, hiperkeratizasyon, vaskülarizasyon, telanjiektazi veya çentiklenme olur.(38)

Orifis sayısında bir artış veya azalma görülebilir. Orifisler daha sıklıkla posteriora doğru yer değiştirebilir. Orifisin katılaşmış salgı veya epitel ile kaplanması sıklıkla mevcuttur. Kapak kenarına basınç uygulanarak, görünüşte anormal olan çok az salgı veya atılımı açığa çıkarır. Salgı berrak olması gerekirken, bulanık,tanecikli veya dış macununa benzemektedir.

MBD tanısı, ister tek başına olsun, ister oküler yüzey hastalığı veya kuru gözle ilişkili olsun, herhangi bir oküler yüzey hastalığının teşhisi konması bağlamında görülmeli ve testler sonraki testlerin kapsamını minimuma indirecek şekilde bir sıralama kullanılarak yapılmalıdır. MBD ve MBD ile ilişkili bozuklukların evaporatif kuru göz dahil olmak üzere tanısında kullanılacak bir önerilen test dizisi Tablo 4’de sunulmaktadır.

Tablo 4. MBD ve MBD ile ilişkili hastalık için spesifik ve nonspesifik testler

Test Kategorisi	Spesifik testler	Genel klinik için testler	Özel birim için testler
SEMPTOMLAR	Soru Formları	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED vs.	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED vs.
BULGULAR MEİBOMİAN FONKSİYONU	Kapak morfolojisi Meibomian bezi yoğunluğu Bezin eksprese edebilirliği; Eksprese edilen lipid kalitesi ve hacmi Kapak kenarı rezervuarı Gözyaşı Filmi Lipid Tabakası Kalınlığı, Yayılma süresi, Yayılma hızı	Biyomikroskopi Biyomikroskopi İnterferometri Biyomikroskopi	Biyomikroskopi, Konfokal mikroskopi Meibomiografi Biyomikroskopi Meibometri İnterferometri Biyomikroskopi Video interferometri
GÖZYAŞI EVAPORASYONU OSMOLARİTE STABİLİTE	Evaporimetri Ozmolarite Gözyaşı filmi Gözyaşı filmi lipid tabakası	TearLab cihazı, diğer TFBUT; Oküler koruma indeksi Yayılma süresi	Evaporimetri TearLab cihazı, diğer TFBUT; Oküler koruma indeksi İnterferometri; yayılma hızı; patern
SEKRESYON VE HACİM İNDEKSLERİ	Gözyaşı sekresyonu Gözyaşı hacmi Gözyaşı hacmi Gözyaşı klirensi	Schirmer 1 Mevcut değil Menisküs yüksekliği Gözyaşı filmi indeksi	Florofotometri/ Floresin klirens hızı Florofotometri ile hacim ölçümü Menisküs kurvatür yarıçapı; meniskometri Gözyaşı filmi indeksi
OKÜLER YÜZEY İNFLAMASYONU	Oküler yüzey boyanması Biyomarkerler	Oxford şeması; NEI/Endüstri şeması	Oxford şeması; NEI/Endüstri şeması Mikrodiziler; Kütle spektrometrisi; sitokinler ve diğer mediatörler; interlökinler; matriks metalloproteinazlar

A-6-1- MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU TANISI TESTLERİ

Semptomsuz yetişkinlerde, asemptomatik, belirgin olmayan MBD'yi saptamak için, bez ekspresyonunun (alt kapağın orta kısmına ılımlı dijital basınç uygulayarak) hastanın rutin muayenesine dahil edilmesi uygundur.

MBD'nin teşhisi, hastanın oküler yüzeyindeki hasar ve göz kuruması için uygun tanı tekniklerinin kullanılmasına rağmen daha fazla değerlendirilmeyi gerektirmektedir.

Oküler yüzey semptomları veya MBD'nin morfolojik kapak bulguları olan hastalarda (örneğin orifislerin tıkanması ve diğer orifis veya kapak marjı bulguları), meibomian bezi işlevselliği alt ve üst kapakların santral (+/- nazal) üçte birlik kısmına dijital basınç uygulanarak MBD'nin kapsamını ve ciddiyetini belirlemeyi sağlar (ekspresyon ve salgılama kalitesi).

Muayene ılımlı düzeyde dijital basınçla ve standartlaştırılmış bir teknikle yapılmalıdır. Hastaya oküler yüzey hasarı ve kuru göz bulguları için daha fazla değerlendirme yapılmalıdır.

MBD ile ilişkili kuru göz tanısına iki kademeli bir yaklaşım önerilmektedir. İlk adımda, normal kuru göz tipi (jenerik kuru göz) hastalarından ayırt edilmelidir. İkinci adımda, MBD'ye bağlı evaporatif kuru göz ve aköz eksikliğe bağlı kuru gözün ayırıcı tanısını içerir.

İki yaklaşım önerilmektedir: biri genel klinikte çalışan pratisyenlere, diğeri ise alanında ihtisaslaşmış birimlerdeki araştırmacılar için uygundur. Önerilen testlerin kanıta dayalı temelleri klinik düzeye göre değişir.

Oküler yüzey hastalıkları belirtileri ile başvuran hastalarda MBD ile ilişkili hastalığın tanısı için genel bir kliniğin gerçekleştirilmesi için uygun bir test dizisi aşağıda belirtilmiştir:

1. Semptom anketinin uygulanması;
2. Göz kırma oranının ölçülmesi ve göz kırpa aralığının hesaplanması;
3. Alt gözyaşı menisküs yüksekliğinin ölçümü;
4. Gözyaşı osmolaritesinin ölçümü (mevcutsa);
5. Floreseinli damla ile gözyaşı filmi parçalanma zamanının ölçümü ve Oküler Koruma İndeksi ölçümü ;
6. Korneal ve konjonktival floresein boyanmanın derecelendirilmesi;
7. Schirmer testi veya alternatif test (fenol kırmızısı iplik testi).

Testler 1, 4, 5 ve 6'da pozitif (anormal) sonuçlar, aköz-eksikliğe veya evaporatif ayırımı yapmaksızın jenerik kuru göz varlığının kısmi kanıtını sağlar.

Aköz yetersizliğe bağlı kuru gözün kanıtı, gözyaşı akışını ölçmek veya gözyaşı menisküs yüksekliği veya Schirmer testi ile aköz hacmin değerlendirilmesi ile elde edilebilir.(39)

8. MBD karakterize edilmemişse (bir önceki ziyarette semptomatik / asemptomatik ise, o zaman bu dizinin sonunda aşağıdaki şekilde değerlendirilebilir:
 - a. Morfolojik kapak özelliklerinin nicelleştirilmesi
 - b. Ekspresyon: meibum ekspre edilebilirliği ve kalitesinin nicelleştirilmesi
 - c. Meibomiografi: kayıp miktarının belirlenmesi.

Test sonuçları jenerik kuru göz tanısını düşündürürse, gözyaşı akışı ve hacim testleri normalse o zaman evaporatif kuru göz düşünülür. Tedavi sırasında hastalığı izlemek amacıyla her test için derecelendirilmiş skorlar kullanılabilir.

Kornea uzmanları veya klinik araştırmalar yapan araştırmacılar için "ideal" veya kapsamlı bir test serisinde, daha geniş kapsamlı tanı ekipmanlarına erişimi olan klinikler için önerilir.

Listelenen testlerden bazıları alternatiftir ve daha çok araştırmaya dayalıdır. Teşhisin iki aşamada yapılması önerilir: önce jenerik kuru göz tanısı konulup daha sonrasında MBD derecesine sahip alt tip belirlenmelidir.

Bu test serisi, gözyaşlarının osmolaritesi, salgılanması, hacmi, stabilitesi ve buharlaşması ölçümleri, semptom değerlendirmesi (örneğin Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi [OSDI] ve Kuru Göz Anketi [DEQ]) den oluşur. Korneal ve konjunktival boyama gibi oküler yüzey hasarının testleri de tanı serisine dahil edilmiştir.

İnflamatuar mediatörler testleri, inflamatuvar hücre belirteçlerinin varlığı ve diğer proteomik ve lipidomik kütle spektrometri analizlerinin sonuçları, genel oküler yüzey inflamasyonu ile ilgili bilgi sağlamak amacıyla değerlendirilebilmesine rağmen, MBD ile olan bağlantısı şu anda bilinmemektedir.

A-7- MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU TEDAVİSİ

MBD tedavisinde farklı kıtalarda göz tedavileri arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Yetersiz raporlama, uygulama prosedürlerini doğru bir şekilde değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır, ancak çoğu klinisyen yetersiz tanı konmasının yaygın olduğunu ve klinik takibin düzensiz yapıldığını kabul etmektedir.

MBD'nin klinik şiddeti için bir evreleme sistemi için genel olarak kabul edilen tanımlama olmayınca, hastalık aşamasına dayalı bir tedavi planı önermek sıkıntılıdır. Göz klinisyenleri arasında tutarlı biçimde, mantıksal, kanıta dayalı bir tedavi yaklaşımı için hastalık evreleme özeti (Tablo 5) ve aşamalı tedavi algoritması (Tablo 6) önerilmiştir.

Hastalığın evrelemesinde, MBD'nin etkilerini ve aköz eksikliğin oküler yüzey üzerindeki etkilerini ayırmanın klinik olarak zor olduğu bilinmektedir. Ek olarak, komorbid hastalıklar sıklıkla mevcuttur. Bu nedenle, Tablo 5, evrelendirilmiş hastalığın klinik görünümlerini temsil etmektedir. Artı hastalık olarak tanımlanan komorbid durumlar, standart bakım protokollerine göre eř zamanlı tedavi gerektirebilir.

Tablo 5. Tedaviyi yönlendirmek için kullanılan MBD evrelendirmesinin klinik özeti

Evre	MBD evresi	Yakınmalar	Kornea Boyanması
1	+ (minimum değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Yok	Yok
2	++ (hafif değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Minimum- Hafif	Yok-sınırlı
3	+++ (orta derecede değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Orta	Hafif - orta; genelde periferel
4	++++(şiddetli derecede değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Belirgin	Belirgin; ayrıca santral
“ARTI” HASTALIK Mevcut veya birlikte oküler yüzey ve/veya göz kapağı bozukluğu			

Tablo 6, MBD'nin yönetimine kanıta dayalı bir yaklaşımı yansıtmaktadır. Her tedavi seviyesinde, tedaviye yanıt eksikliği tedaviyi bir sonraki seviyeye taşır. A +/- işaret, bu düzeyde tedavinin kullanımını destekleyici kanıtların sınırlı veya gelişmekte olduğu anlamına gelir, dolayısıyla kullanımının klinik yargıya dayandırılması gerekir. A+ işaret, tedavinin kanıtlarla desteklendiğini gösterir.

Meibum eksprese edilebilirliği ve meibum ekspresyonunun kalitesi, MBD'nin klinik değerlendirmesindeki temel özelliklerdir.

Tablo 6'da belirtildiği gibi, alt kapağın orta üçte birlik kısmının sekiz bezinin her birinde meibum kalitesi değerlendirilir ve meibum eksprese edilebilirliği alt veya üst kapaktaki beş bezde değerlendirilir.

Sayısal boyanma skorları, açıktaki kornea ve konjonktivanın toplam skoruna işaret eder. Topikal olarak uygulanan floresein ile korneal boyanmanın normal olgularda sporadik olarak meydana gelebilmektedir. Bu nedenle patolojik boyanma, korneanın aynı veya komşu kısımlarının tekrar tekrar boyanması olarak tanımlanmalıdır.

Her sistemik ilaçla birlikte, sistemik yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Tablo 6'daki tedavi algoritması göz önüne alındığında, sistemik tetrasiklin türevlerinin neden olduğu fototoksiste özel bir endişe kaynağıdır. Çocuklarda diş minesini anormalliklerine neden olduğu ve oral kontrasepsiyona neden olduğu için, bu antibiyotikleri hamilelik sırasında alınması konusunda üreme çağındaki kadın hastaları uyarmak önemlidir. Esansiyel yağ asitlerinin (EYA) antikoagülan etkileri mevcuttur. EYA'lar çok fazla dikkat çeken besin takviyeleridir, ancak MBD'de etkinliğini destekleyen klinik çalışmalar sınırlıdır. Bu aynı zamanda, etkinlikle ilgili yayınlanmış hiçbir klinik çalışma bulunmayan seks hormonlarının kullanımı için de geçerlidir ve lisanslı bir ürün bulunmamaktadır.

Topikal steroidler candida süperenfeksiyonu ve diğer oküler yan etkilerden dolayı bilinçli olarak kullanılmalıdır. Topikal siklosporin A kullanımı posterior blefaritte göz kapağı iltihaplanmasını azalttığı savunulmuştur. (40,41) Topikal azitromisin de inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir. (42,43) Uzamış topikal kortikosteroid tedavisinin (örneğin katarakt indüksiyonu ve yüksek göz içi basıncı) riskleri iyi bilinmektedir. Sonuç olarak, bu tür ilaçların kullanımı MBD'de akut alevlenmelerin tedavisi için ayrılmalıdır ve uzun süreli tedavi için önerilmez. Topikal kortikosteroid kullanımıyla beraber göz içi basıncının düzenli olarak izlenmesi zorunludur.

Artı hastalık koşullarının yönetimi, bakım standardını takip etmeli ve Tablo 6'da listelenen tedavilerle sınırlı değildir. Eğer sekonder bir neden varsa öncelikle tedavi edilmelidir. (44)Düşük konsantrasyonlu hint yağı veya metastabil yağ emülsiyonu içeren yağlayıcıların kullanımını detaylandıran diğer raporlar gözyaşı filmini stabilize etmede cesaret verici sonuçlar ortaya koymaktadır. Ayrıca topikal N-asetilsistein MBD tedavisinde etkili bulunmuştur.(45)

Tablo 6. MBD tedavi algoritması

Evre	Klinik tanım	Tedavi
1	<p>Aseptomatik</p> <p>Oküler rahatsızlık semptomu, kaşıntı veya fotofobi yok</p> <p>Bez ekspresyonu temelinde MBD klinik bulguları Minimum değişmiş sekresyon:evre\geq2-4 Eksprese edilebilirlik: 1 Oküler yüzey boyanması yok</p>	<p>Hastaya MBD , diyetin olası etkisi ve işyeri / ev ortamının gözyaşı buharlaşması üzerine etkisi ve bazı sistemik ilaçların olası kurutucu etkisi konusunda bilgi verin</p> <p>± Aşağıda tanımlandığı şekilde sıcak pansuman / ekspresyonu içeren göz kapağı hijyeni düşünün</p>
2	<p>Minimal - Hafif göz rahatsızlığı semptomu, kaşıntı veya fotofobi</p> <p>Minimal - Hafif MBD klinik bulguları Dağınık göz kapağı marjı özellikleri Hafif değişmiş sekresyon:evre \geq 4-8 Eksprese edilebilirlik: 1</p> <p>Yok -sınırlı oküler yüzeyi boyanması: DEWS evre 0-7; Oxford evre 0-3</p>	<p>Hastanın çevre nemini arttırma, iş yerlerinde optimizasyon ve diyetle omega 3 yağ asidi alımını arttırma (\pm) önerileri verin.</p> <p>Göz kapağı hijyeni ve göz kapağı sıcak pansumanı (günde bir veya iki kez minimum dört dakika) ve sonrasında ılımlı masaj ve MB sekresyonunun ekspresyonunu başlatın (+).</p> <p>Yukarıdakilerin tümü ± Yüzeysel lubrikanlar (sık kullanım için tercihen koruyucu madde içermeyen) ± Topikal lubrikan veya lipozomal sprey ± Topikal azitromisin ± Oral tetrasiklin türevlerini düşünün</p>

Evre	Klinik tanım	Tedavi
3	<p>Orta derecede göz rahatsızlığı semptomu, kaşıntı veya fotofobiyle aktivitelere sınırlanma</p> <p>Orta derecede MBD klinik bulguları</p> <p>↑ Kapak kenarı özellikleri: tıkanma, vaskülarite artışı</p> <p>Orta derecede değişmiş sekresyonlar: evre \geq 8-13</p> <p>Eksprese edilebilirlik: 2</p> <p>Hafif ila orta derecede konjonktival ve periferik korneal boyanma, sıklıkla infirorda: DEWS evre 8-23; Oxford evre 4-10</p>	<p>Yukarıdakilerin tümü, artı:</p> <p>+ Oral tetrasiklin türevleri</p> <p>± Gece yatarken lubrikan merhem</p> <p>± Endike olduğu durumda kuru göz için antiinflatuar tedavi</p>
4	<p>Belirgin derecede göz rahatsızlığı semptomu, kaşıntı veya fotofobiyle aktivitelere kesin sınırlanma</p> <p>Şiddetli derecede MBD klinik bulguları</p> <p>↑ kapak kenarı özellikleri (kayıplar, yer değiştirme)</p> <p>Şiddetli derecede değişmiş sekresyonlar: evre \geq 13</p> <p>Eksprese edilebilirlik: 3</p> <p>Artmış konjonktival ve korneal boyanma, merkezi boyanma dahil: DEWS 24-33; Oxford 11-15</p> <p>↑ Enflamasyon bulguları: örn. orta derecede konjonktival hiperemi, fliktenüller</p>	<p>Yukarıdakilerin tümü, artı:</p> <p>+ Kuru göz için antiinflatuar tedavi</p>
<p>Meibum kalitesi ; alt kapağın orta 1/3 lük kısmındaki 8 bezin her biri 0 ile 3 arasındaki bir skala ile 0; saydam, 1; bulanık, 2; granüler, 3; dış macunu kıvamı (total skor aralığı 0-24)</p> <p>Eksprese edilebilirlik; üst ve alt kapaktaki beş bezin ekspresyon sayısına göre 0 ile 3 arasındaki bir skala ile 0; bütün bezler, 1; 3-4 bez, 2; 1-2 bez, 3; bez yok ile değerlendirilmektedir. Oxford boyama skoru aralığı, 1-15; DEWS boyama skoru aralığı, 0-33.</p>		

“ARTI HASTALIK” Herhangi bir evrede oluşan ve tedavi gerektiren spesifik durumlar anlamına gelir. MBD ‘nin nedeni veya buna sekonder olabilirler veya tesadüfi olarak bulunabilirler.

Alevlenmiş inflamatuvar oküler yüzey hastalığı	Endike olduğu şekilde puls tarzında hafif steroidler
Mukoza keratinizasyonu	Bandaj kontakt lens/skleral kontakt lens
Fliktüenli keratit	Steroid tedavisi
Trikiasis (örn. sikatrisyel konjonktivit ,oküler sikatrisyel pemfigoid	Epilasyon,kriyoterapi
Şalazyon	İntralezyonel steroid veya eksizyon
Anterior blefarit	Topikal antibiyotik veya antibiyotik/steroid
Demodex ilişkili anterior blefarit,silindir tarzında kepeklenme	Çay çiçeği yağı ile silme

B - MATERYAL VE METHOD

Bu araştırma Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile (proje no: 2018/104) Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde yürütülmüştür.

Mayıs 2018 - Temmuz 2018 tarihleri arasında 18-75 yaş aralığında daha önce kuru göz öyküsü olan veya kuru göz semptomları ile (batma, yanma, sulanma, yabancı cisim hissi) başvuran ve kuru göz tedavisi için ilaç kullanmayan hastalar dahil edildi. Aktif oküler enfeksiyonu olanlar, aktif oküler alerjisi olanlar, göz kapağı deformitesi veya hareket bozukluğu olanlar, gebe ve emzirenler, oküler ve lakrimal stenoz cerrahisi geçirmiş olanlar, sistemik hastalığı ve dermatolojik hastalığı olan katılımcılar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

30 Meibomian bez disfonksiyonuna bağlı kuru göz şikayeti olan ve 30 Meibomian bez disfonksiyonu olmaksızın kuru göz şikayeti olan toplamda 60 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların her iki gözü (120 göz) de değerlendirildi.

Hastalar çalışmaya gönüllülük esasına dayanarak dahil edildiler ve yapılacak testler hakkında bilgilendirildiler ve aydınlatılmış onam formları alındı.

Çalışmamız, meibomian bez disfonksiyonuna bağlı kuru göz tanısında kullanılan meibomiografinin kuru göz parametreleriyle ilişkisini değerlendiren prospektif bir çalışmadır. Hastalara EİDGK ölçümü yapıldıktan sonra biomikroskopik ve oftalmoskopik muayene yapılarak meibomian bez disfonksiyonu olan ve olmayan iki grup oluşturuldu. Sonrasında hastalara sırasıyla OSDI anketi, gözyaşı ozmolaritesi, meibomiografi, alt kapak menisküs yüksekliği ölçümü, gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi uygulandı.

Hastalara OSDI anketindeki sorular yöneltildi. OSDI kuru göze bağlı oküler irritasyon semptomlarını ve bunların görme ile ilgili fonksiyonlarını değerlendiren 12 sorulu bir ankettir. (Şekil 7) Sorular oküler semptomlar, çevresel uyarılar ve görme ile ilgili fonksiyonları kapsamaktadır. Olgu etkilenme şiddeti 0'dan (hiçbir zaman) 4'e (her zaman) kadar olan bir ölçekte işaretlendi.

Çalışmamızda anket sonucunda her olgunun toplam OSDI skoru şu şekilde hesaplandı. (Schiffman et al. 2000) (OSDI anketi) $OSDI = \frac{[(\text{cevaplanan tüm soruların toplam skoru}) \times 100]}{[(\text{cevaplanan toplam soru sayısı}) \times 4]}$. OSDI skorunun max. değeri 100 olarak min. 0 olarak elde edildi. (Schiffman et al. 2000) (OSDI anketi)

OSDI ANKETİ

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

GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?

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

1 - 5 numaralı sorulara cevapların alt toplamı

A

*Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapmalıdır

GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?

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

6 - 9 numaralı sorulara cevapların alt toplamı

B

GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?

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

10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı

C

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

D

Cevaplanan toplam soru sayısı (Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)

E

OSDI= (Dx25)/E

Şekil 7. OSDI anketi

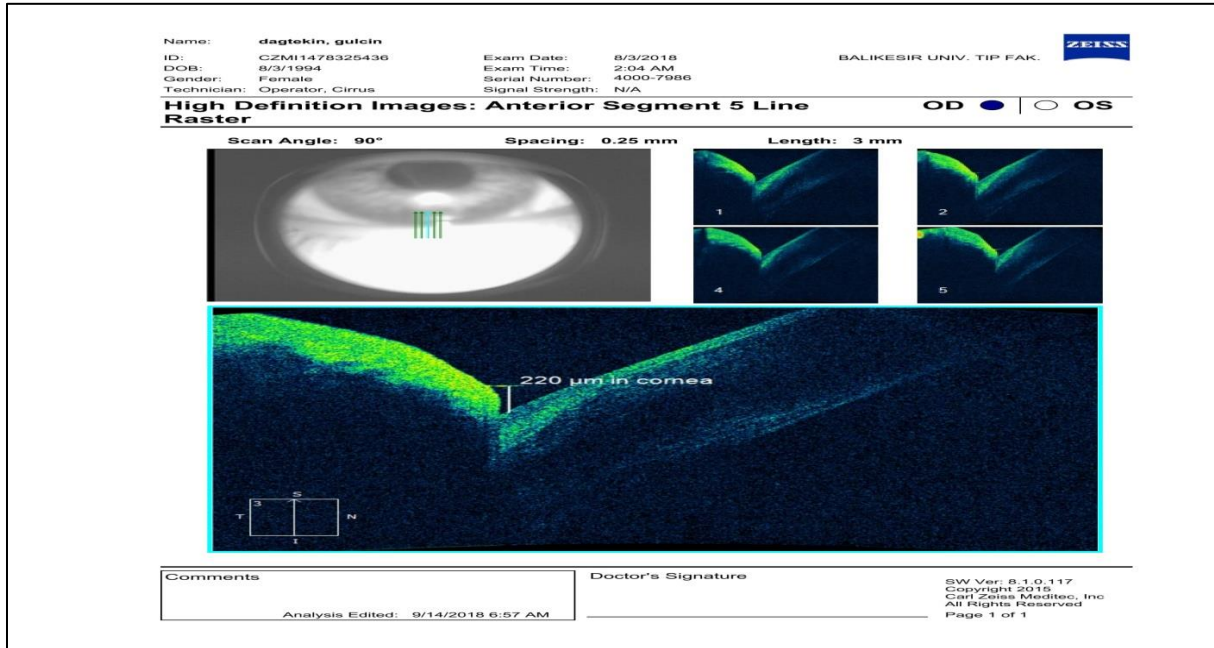
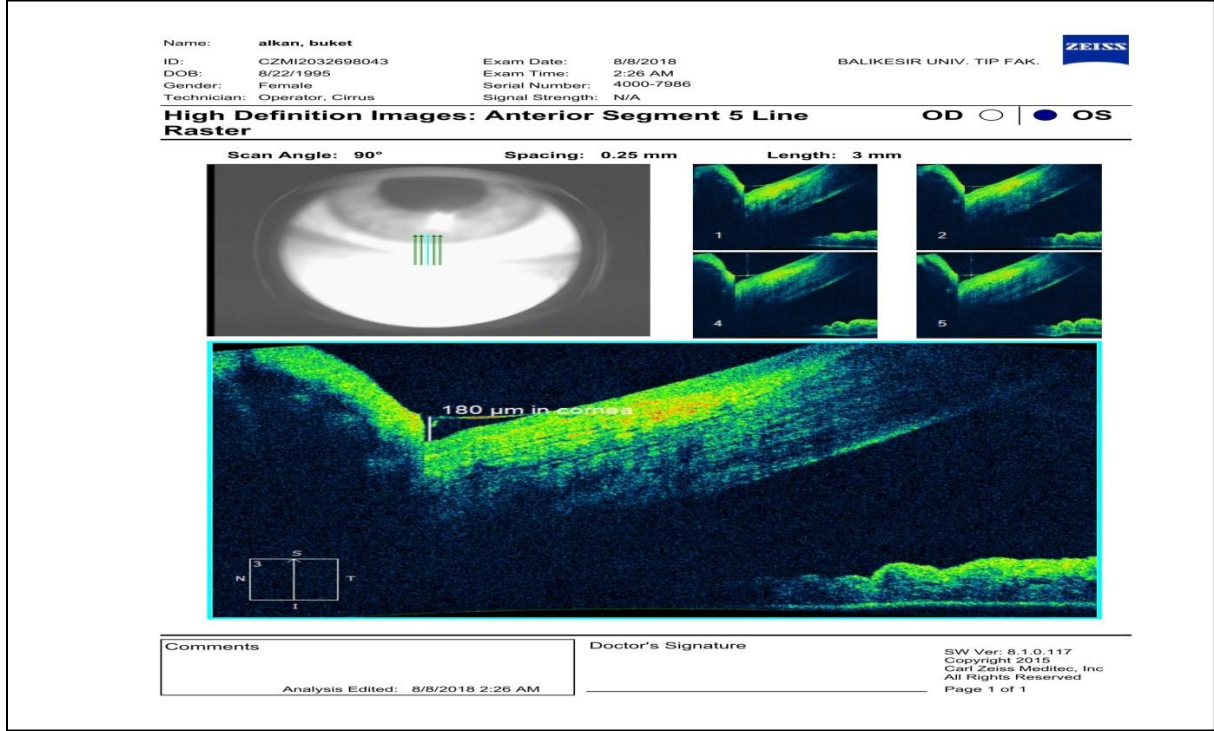
Biyomikroskopik muayenede, göz kapak kenarında kalınlaşma veya düzensizlik, göz kapağı arka kenarında eritem, meibomian bezlerin etrafında telanjiyektazi ve kan damarlarında genişleme, bez orifislerine digital basınçla, çok yoğun, bulanık, köpüklü ve kıvamlı salgı görülmesi ve meibomian bezlerin orifislerinde genişleme görülmesi, MBD tanı kriterleri olarak kullanıldı.

Hastaların alt kapak lateral gözyaşı menisküsünden gözyaşı örneği alındı ve gözyaşı osmolaritesi, Tear lab cihazı (TearLab Osmolarity System (TearLab Corporation, San Diego, CA) ile ölçüldü. (Şekil 8) Tear lab cihazı, göze dokunmadan, sadece lateral menisküsten 50nL gözyaşı alarak çalışır ve gözyaşının elektrik iletkenliğini ölçerek osmolariteyi hesaplar.



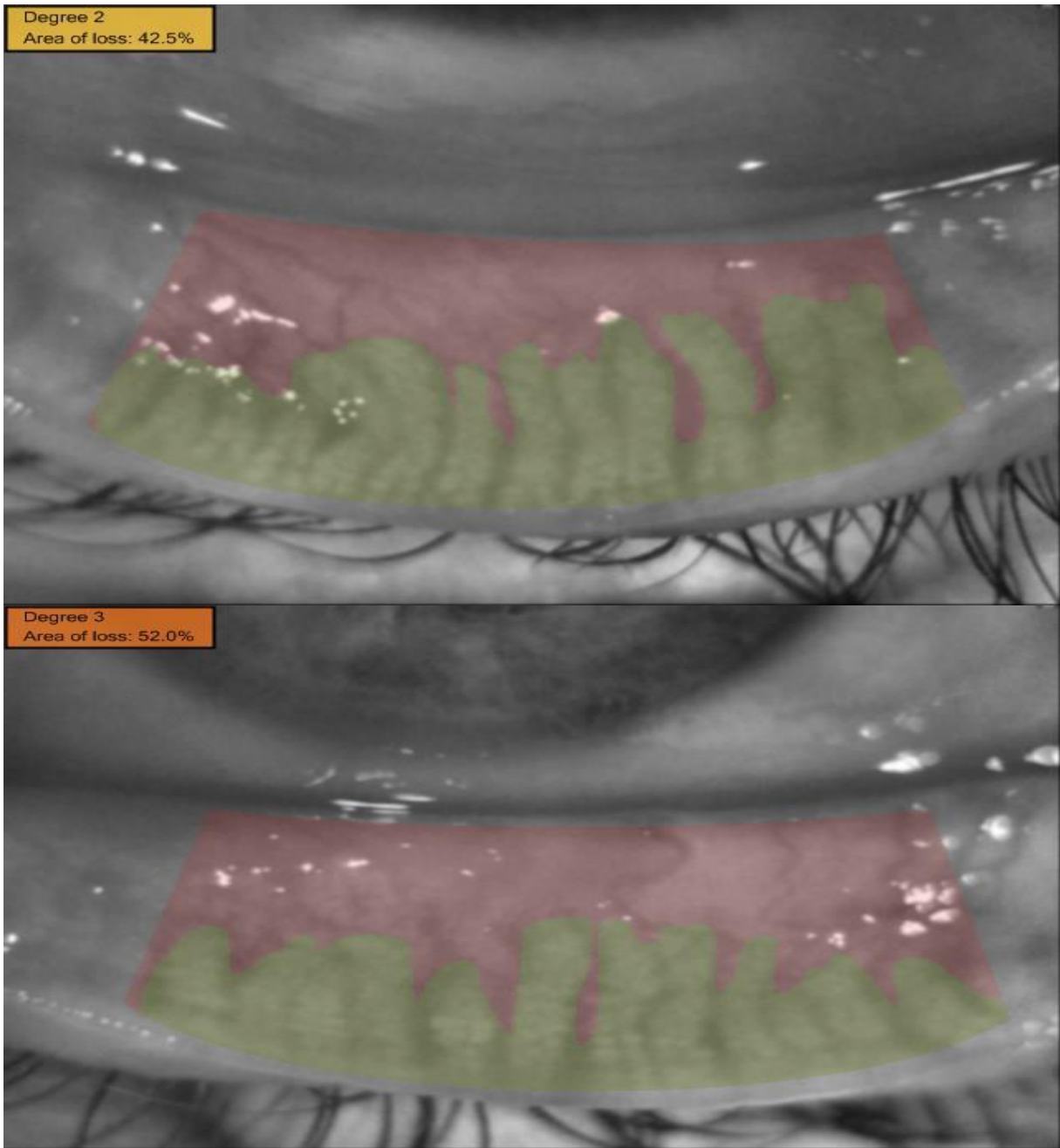
Şekil 8. Tear lab cihazı

Gözyaşı menisküs yüksekliği(GMY), hasta gözünü kırptıktan hemen sonra Optik koherans tomografi cihazı (OKT) (Cirrus HD-OKT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) ile alt kapaktaki gözyaşı menisküs nonkontakt ölçülerek kaydedildi. Hasta ölçüm alımı öncesinde primer pozisyonda bir hedefe baktırıldı, her bir ölçüm öncesinde hastalardan göz kırpmaları istenerek her göz için üç kez ölçüm alındı. Ölçüm için alt göz kapak santrali ve alt korneadan geçen vertikal kesitler alındı. Alt göz kapağı ve korneanın birleştiği noktadan vertikal olarak gözyaşı yüksekliği (μm) olarak hesaplandı. Üç ölçümün mikron cinsinden ortalaması alındı.(Şekil 9)

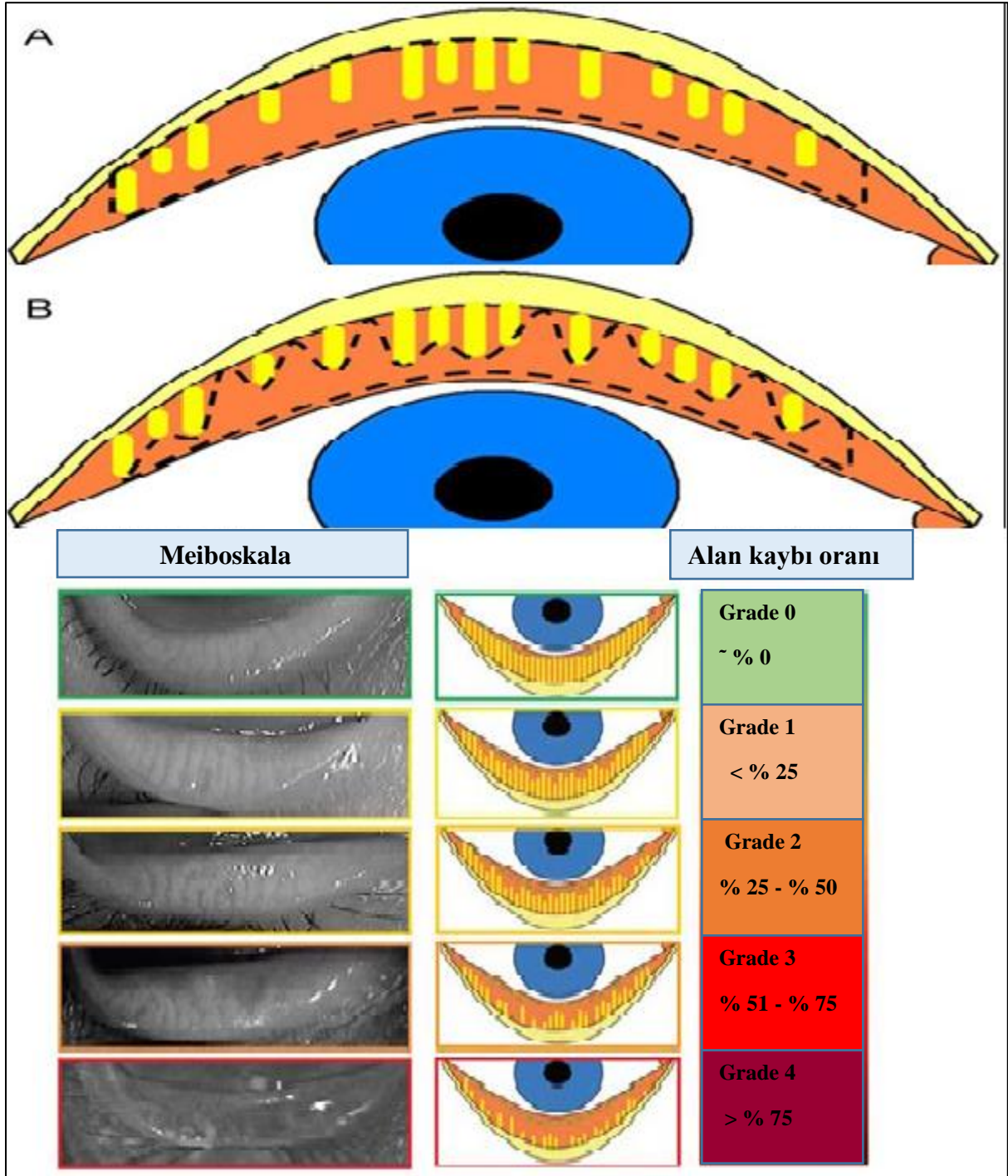


Şekil 9. Optik koherans tomografi ile gözyaşı menisküs yüksekliği

Hastaya Sirius topografi (Sirius Scheimpflug kamera sistemi, Schwind, Kleinostheim, Germany) cihazında ikinci bir ölçüm ile meibomian bez disfonksiyonu değerlendirildi. Hastanın alt kapağı çevrilerek infrared ışık ile meibomian bezleri görüntülendi. (Şekil 10) Tarsal bölge siriustaki program ile işaretlenip, meibomian bezlerinin olduğu bölgeler tekrar işaretlendi. Bu iki alanın oranı yüzde olarak kaydedilerek bez kaybı oranına göre meiboskala yöntemi ile 5 evreye göre derecelendirildi.(Şekil 11)



Şekil 10. Sirius topografi ile alt kapak meibomian bezlerinin görüntülenmesi



Şekil 11. Meiboskala derecelendirilmesi

Hastaya gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) geleneksel yöntem olan gözyaşı floresein ile boyanması ile belirlendi. Floresein hidrofilik bir boyadır. Hastanın gözünü bir defa kırpması sonra kapatmaması için uyarıldı. Kobalt mavisi ışığıyla biomikroskopta kornea izlendi. Son kırpma ile kornea üzerinde oluşan ilk siyah kuru nokta arasındaki zaman gözyaşı filmi kırılma zamanı olarak kaydedildi. Bu sürenin 10 saniyenin altında olması patolojiktir.

Hastaya anestezi uygulanmadan yapılan Schirmer I testi ile refleks ve bazal sekresyon değerlendirildi. 5x35 mm boyutlarındaki filtre kağıtları, hastanın alt kapağının 1/3 orta ile 1/3 dış hattının birleştiği bölgeye, alt konjonktival fornikse yerleştirildi. 5 dakika sonra ıslaklık miktarı ölçülerek değerlendirildi.

Çalışmanın klinik verilerinin toplanması işlemi bir kişi tarafından (Dr.EK) tarafından gerçekleştirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel İncelemeler Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı veriler kategorik değişkenler için sayı, oran, yüzde; sürekli veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum ile kullanılarak değerlendirildi.

Sürekli verilerin karşılaştırılmasında normallik varsayımları karşılaştırılmasında Student t test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi uygulandı. Meibomian bez disfonksiyon şiddetiyle kuru göz parametrelerini ilişkisini ortaya koymak için pearson korelasyon analizi uygulandı.($R \geq 0,40$) Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

C-BULGULAR

Meibomian bez disfonksiyonu olmaksızın kuru göz şikayeti olan katılımcılar Grup 1 (n=30) Meibomian bez disfonksiyonuna bağlı kuru göz şikayeti olan katılımcılar Grup 2 (n=30) olarak tanımlanmıştır. (Tablo 7)

Tablo 7. Grupların katılımcı sayısına göre dağılımları

Grup	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bez Hastalığı Olmayan (Grup 1)	30	50.0
Bez Hastalığı Olan (Grup 2)	30	50.0
Toplam	60	100

Meibomian bez disfonksiyonu olmaksızın kuru göz şikayeti olup çalışmaya katılan 30 hastanın 20'si kadın (%66.7) , 10'u erkek (%33.3) ; hastaların yaşları 19-70 arasında değişmekte ve ortalama yaş 38.70 ± 15.61 idi. (Tablo 8,9)

Meibomian bez disfonksiyonuna bağlı kuru göz şikayeti olup çalışmaya katılan 30 hastanın 15'i kadın (%50.0) , 15'i erkek (%50.0) ; hastaların yaşları 25-75 arasında değişmekte ve ortalama yaş 45.23 ± 12.40 idi. (Tablo 8,9).

Çalışmaya toplamda 25'i kadın (%41.7), 35'i erkek (%58.3) toplam 60 kuru göz hastası alınmıştır. Bu 60 hastanın toplam 120 gözü değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalamasının 41.97 ± 14.36 yıl olduğu görülmüştür.(Tablo 9 ve grafik 1)

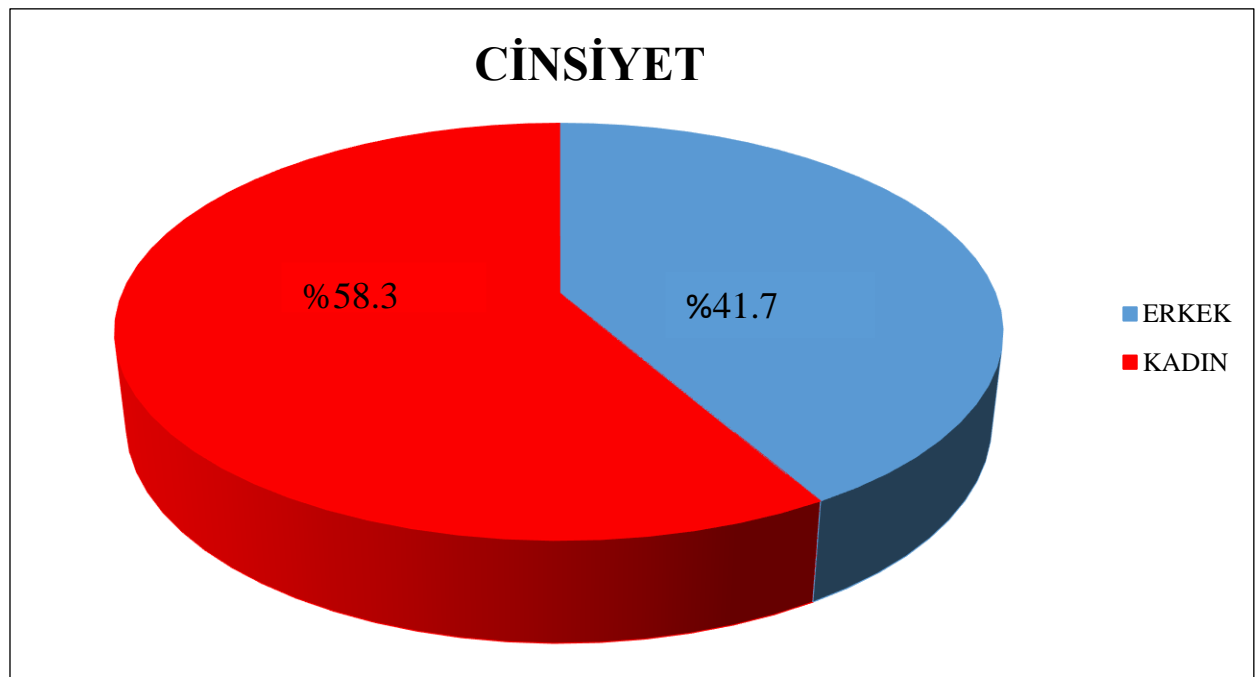
Tablo 8. Katılımcıların gruplara göre cinsiyet dağılımları

Değişkenler	Grup 1		Grup 2	
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)
Kadın	20	66.7	15	50.0
Erkek	10	33.3	15	50.0
Toplam	30	100	30	100

Tablo 9. Katılımcıların gruplara göre yaş ortalamaları

Grup	Ortalama (\bar{X})	Sayı (n)	Std. Sapma (St.)
Bez Hastalığı Olmayan	38.70	30	15.61
Bez Hastalığı Olan	45.23	30	12.40
Toplam	41.97	60	14.36

Grafik 1. Katılımcıların cinsiyete göre dağılımları



Tüm hastalara; EİDGK ölçümü, biomikroskopik ve oftalmoskopik muayene yapılarak meibomian bez disfonksiyonu olan ve olmayan iki grup oluşturulmuştur. Grup 1 (n=30) Meibomian bez disfonksiyonu olmaksızın kuru göz şikayeti olan katılımcılar olarak tanımlanmıştır. Grup 2 (n=30) Meibomian bez disfonksiyonuna bağlı kuru göz şikayeti olan katılımcılar olarak tanımlanmıştır. Sonrasında hastalara sırasıyla OSDI anketi, gözyaşı ozmolaritesi ölçümü, meibomiografi, alt kapak gözyaşı menisküs yüksekliği, gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi ölçümü yapılmıştır.

Hastaların sağ ve sol gözler meibomiografik görüntüleri meiboskala metoduyla göre 0'dan 4'e kadar 5 evreye derecelendirilmiştir. Tablo 10 ve 11 de sağ ve sol gözlerin evrelemeye göre sayı ve yüzde dağılımları görülmektedir. Ayrıca sağ ve sol göz meibomioskalaya göre evre 2 altı olanlar düşük dereceli, evre 2 ve üstü olanlar yüksek dereceli olarak gruplandırılmıştır. Sağ gözlerin meiboskalaya göre evre 2 altı olanların oranı %66.7 evre 2 ve üstü olanların oranı %33.3; sol gözlerin meiboskalaya göre evre 2 altı olanların oranı %65.0 evre 2 ve üstü olanların oranı % 35.0 idi. (Tablo12)

Tablo 10. Sağ gözlerin meiboskala derecelemesine göre dağılımı

Sağ göz	Sayı(n)	Yüzde(%)
Evre 0	23	38.3
Evre 1	17	28.3
Evre 2	13	21.7
Evre 3	5	8.3
Evre 4	2	3.3
Total	60	100.0

Tablo 11. Sol gözlerin meiboskala derecelemesine göre dağılımı

Sol göz	Sayı(n)	Yüzde(%)
Evre 0	19	31.7
Evre 1	20	33.3
Evre 2	13	21.7
Evre 3	8	13.3
Total	60	100.0

Tablo 12. Meiboskalaya göre düşük ve yüksek dereceli gruplar

Değişkenler	Meiboskala derecesi	Sayı(n)	Yüzde(%)
Sağ göz	Düşük dereceli	40	66.7
	Yüksek dereceli	20	33.3
	Total	60	100.0
Sol göz	Düşük dereceli	39	65.0
	Yüksek dereceli	21	35.0
	Total	60	100.0
Sağ ve sol göz	Düşük dereceli	38	63.3
	Yüksek dereceli	22	36.7
	Total	60	100.0

Çalışmaya alınan hastaların OSDI skorlarının ortalaması 39.66 ± 17.02 bulunmuştur. En düşük OSDI skoru 6 , en yüksek OSDI skoru 88 bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen sağ gözlerin gözyaşı osmolarite ortalaması 309.08 ± 11.90 mosml bulunmuştur. En düşük osmolarite değeri 288 mosml en yüksek osmolarite değeri 342 mosml tespit edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen sağ gözlerin invaziv gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ortalaması 8.97 ± 5.62 sn bulunmuştur. En kısa invaziv gözyaşı kırılma zamanı 1 sn, en uzun 30 sn bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen sol gözlerin invaziv gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ortalaması 9.43 ± 6.25 sn bulunmuştur. En kısa invaziv gözyaşı kırılma zamanı 1 sn, en uzun 30 sn bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen sağ gözlerin optik koherans tomografi ön segment ile gözyaşı menisküs yükseklik (GMY) ortalaması 184.60 ± 40.67 mikron bulunmuştur. En düşük menisküs yüksekliği 116 mikron iken en yüksek menisküs yüksekliği 284 mikron bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen sol gözlerin optik koherans tomografi ön segment ile gözyaşı menisküs yükseklik (GMY) ortalaması 181.77 ± 44.10 mikron bulunmuştur. En düşük

menisküs yüksekliği 104 mikron iken en yüksek menisküs yüksekliği 286 mikron bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen sağ gözlerin Schirmer testi ortalaması 8.68 ± 7.65 mm bulunmuştur. En düşük Schirmer değeri 1 mm, en yüksek değer 35mm olarak bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen sol gözlerin Schirmer testi ortalaması 8.45 ± 7.68 mm bulunmuştur. En düşük Schirmer değeri 0 mm, en yüksek değer 35 mm olarak bulunmuştur. (Tablo 13)

Tablo 13. Tüm katılımcıların incelenen kuru göz parametrelerinin değerleri

Değişkenler	Ortalama(\bar{X})	Sdt. Sapma(St.)	Ortanca	Minimum	Maksimum
OSDI	39.66	17.02	39.58	6	88
Schirmer Testi(mm)					
Sağ göz	8.68	7.65	7	1	35
Sol göz	8.45	7.68	6	0	35
Gözyaşı Kırılma Zamanı(sn)					
Sağ göz	8.97	5.62	8	1	1
Sol göz	9.43	6.25	8	30	30
Osmolarite(mosm/ml)					
Sağ göz	309.08	11.90	307.50	288	342
Gözyaşı menisküs yüksekliği(μ)					
Sağ göz	184.60	40.67	186	116	284
Sol göz	181.77	40.10	176	104	236

Çalışmaya katılan meibomian bez disfonksiyonu olmaksızın kuru göz şikayeti olan ve meibomian bez disfonksiyonuna bağlı kuru göz şikayeti olan gruplar arasında yaş, OSDI, gözyaşı menisküs yüksekliği (GMY), osmolarite (OSMOR), gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Schirmer testi ortalamaları ve dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. (Tablo 14) ($p > 0.05$)

Tablo 14. Bez hastalığı olan ve olmayan grupların kuru göz parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	Sayı(n)	Ortalama(\bar{X})	Std. Sapma (St.)	p değeri
YAŞ	Bez Hastalığı	30	38.70	15.610	0.078
	Olmayan	30	45.23	12.403	
	Bez Hastalığı Olan				
GMYL	Bez Hastalığı	30	177.80	39.863	0.448
	Olmayan	30	185.73	40.629	
	Bez Hastalığı Olan				
GMYR	Bez Hastalığı	30	181.07	45.062	0.506
	Olmayan	30	188.13	36.184	
	Bez Hastalığı Olan				
OSDI	Bez Hastalığı	30	41.92	19.052	0.308
	Olmayan	30	37.40	14.702	
	Bez Hastalığı Olan				
OSMOR	Bez Hastalığı	30	310.37	11.028	0.408
	Olmayan	30	307.80	12.772	
	Bez Hastalığı Olan				
GKZR	Bez Hastalığı	30	8.63	4.664	0.650
	Olmayan	30	9.30	6.513	
	Bez Olan				
GKZL	Bez Hastalığı	30	9.00	5.376	0.596
	Olmayan	30	9.87	7.094	
	Bez Hastalığı Olan				
SCHİRMERR	Bez Hastalığı	30	8.87	7.542	0.855
	Olmayan	30	8.50	7.886	
	Bez Hastalığı Olan				
SCHİRMERL	Bez Hastalığı	30	8.57	8.046	0.908
	Olmayan	30	8.33	7.443	
	Bez Hastalığı Olan				

Çalışmaya katılan kuru göz şikayeti olan sağ gözlerin meiboskala derecelemesine göre düşük dereceli (evre 2 altı) ve yüksek dereceli (evre 2 ve üstü) olan subgrupları arasında yaş, OSDI, gözyaşı menisküs yüksekliği (GMYR), osmolarite (OSMOR), gözyaşı kırılma zamanı (GKZR), Schirmer testi ortalamaları ve dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. (Tablo 15) ($p > 0.05$)

Tablo 15. Sağ göz meiboskala derecelerinin kuru göz parametreleriyle ilişkisi

Değişkenler	Sağ göz meiboskala derecesi	Sayı(n)	Ortalama(\bar{X})	p değeri
YAŞ	Düşük dereceli	40	41.58	0.768
	Yüksek dereceli	20	42.75	
GMYR	Düşük dereceli	40	185.45	0.821
	Yüksek dereceli	20	182.90	
OSMOR	Düşük dereceli	40	310.60	0.165
	Yüksek dereceli	20	306.05	
GKZR	Düşük dereceli	40	9.05	0.873
	Yüksek dereceli	20	8.80	
OSDI	Düşük dereceli	40	39.85	0.903
	Yüksek dereceli	20	39.27	
SCHIRMERR	Düşük dereceli	40	7.70	0.161
	Yüksek dereceli	20	10.65	

Çalışmaya katılan kuru göz şikayeti olan sol gözlerin meiboskala derecelemesine göre düşük dereceli (evre 2 altı) ve yüksek dereceli (evre 2 ve üstü) olan subgrupları arasında yaş, OSDI, gözyaşı menisküs yüksekliği (GMYL), gözyaşı kırılma zamanı (GKZL), Schirmer testi ortalamaları ve dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. (Tablo 16) ($p > 0.05$)

Tablo 16. Sol göz meiboskala derecelerinin kuru göz parametreleriyle ilişkisi

Değişkenler	Sol göz meiboskala derecesi	Sayı(n)	Ortalama (\bar{X})	p değeri
YAŞ	Düşük dereceli	39	41.23	0.593
	Yüksek dereceli	21	43.33	
OSDI	Düşük dereceli	39	40.82	0.476
	Yüksek dereceli	21	37.50	
GKZL	Düşük dereceli	39	9.23	0.736
	Yüksek dereceli	21	9.81	
GMYL	Düşük dereceli	39	185.49	0.352
	Yüksek dereceli	21	174.86	
SCHİRMERL	Düşük dereceli	39	7.49	0.188
	Yüksek dereceli	21	10.24	

Çalışmaya katılan sağ gözlerin meibomian bez disfonksiyonu olan grupta düşük ve yüksek dereceli subgrupları arasında kuru göz parametreleri ortalamaları ve dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Meibomian bez disfonksiyonu olmayan grupta sadece sağ gözyaşı menisküs yüksekliği (GMYR) ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZR) ortalamaları arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur. Sağ gözyaşı menisküs yüksekliği ortalaması düşük dereceli grupta 190.58 mikron; yüksek dereceli grupta 143.00 mikron olarak bulunmuştur. ($p = 0.001$) (Tablo 17) Sağ gözyaşı kırılma zamanı ortalaması düşük dereceli grupta 9.13 sn; yüksek dereceli grupta 6.67 sn olarak bulunmuştur.

(Tablo 17) ($p = 0.041$)

Çalışmaya katılan sol gözlerin meibomian bez disfonksiyonu olan grupta düşük ve yüksek dereceli subgrupları arasında kuru göz parametreleri ortalamaları ve dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Meibomian bez disfonksiyonu olmayan grupta sadece sol gözyaşı menisküs yüksekliği (GMYL) ortalamaları arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur. Sol gözyaşı menisküs yüksekliği ortalaması düşük dereceli grupta 184.40 mikron; yüksek dereceli grupta 144.80 mikron olarak bulunmuştur. (Tablo 18) ($p = 0.04$)

Tablo 17. Sağ göz meiboskala derecesine göre bez disfonksiyonu olan ve olmayan grupların kuru göz parametreleriyle ilişkisi

Grup	Değişkenler	Sağ göz meiboskala derecesi	Sayı(n)	Ortalama(\bar{X})	p değeri
Bez Hastalığı Olmayan	YAŞ	Düşük dereceli	24	39.04	0.815
		Yüksek dereceli	6	37.33	
	OSDI	Düşük dereceli	24	42.33	0.818
		Yüksek dereceli	6	40.28	
	GMYR	Düşük dereceli	24	190.58	0.001
		Yüksek dereceli	6	143.00	
OSMOR	Düşük dereceli	24	311.08	0.486	
	Yüksek dereceli	6	307.50		
SCHİRMERR	Düşük dereceli	24	7.46	0.168	
	Yüksek dereceli	6	14.50		
GKZR	Düşük dereceli	24	9.13	0.041	
	Yüksek dereceli	6	6.67		
Bez Hastalığı Olan	YAŞ	Düşük dereceli	16	45.38	0.948
		Yüksek dereceli	14	45.07	
	OSDI	Düşük dereceli	16	36.13	0.623
		Yüksek dereceli	14	38.84	
	GMYR	Düşük dereceli	16	177.75	0.093
		Yüksek dereceli	14	200.00	
OSMOR	Düşük dereceli	16	309.88	0.350	
	Yüksek dereceli	14	305.43		
SCHİRMERR	Düşük dereceli	16	8.06	0.752	
	Yüksek dereceli	14	9.00		
GKZR	Düşük dereceli	16	8.94	0.751	
	Yüksek dereceli	14	9.71		

Tablo 18. Sol göz meiboskala derecesine göre bez disfonksiyonu olan ve olmayan grupların kuru göz parametreleriyle ilişkisi

Grup	Değişkenler	Sol göz meiboskala derecesi	Sayı(n)	Ortalama(\bar{X})	p değeri
Bez Hastalığı Olmayan	YAŞ	Düşük dereceli	25	38.76	0.963
		Yüksek dereceli	5	38.40	
	OSDI	Düşük dereceli	25	42.05	0.933
		Yüksek dereceli	5	41.25	
	GKZL	Düşük dereceli	25	9.36	0.422
		Yüksek dereceli	5	7.20	
	GMYL	Düşük dereceli	25	184.40	0.040
		Yüksek dereceli	5	144.80	
	SCHİRMERL	Düşük dereceli	25	7.40	0.075
		Yüksek dereceli	5	14.40	
Bez Hastalığı Olan	YAŞ	Düşük dereceli	14	45.64	0.869
		Yüksek dereceli	16	44.88	
	OSDI	Düşük dereceli	14	38.62	0.678
		Yüksek dereceli	16	36.33	
	GKZL	Düşük dereceli	14	9.00	0.541
		Yüksek dereceli	16	10.63	
	GMYL	Düşük dereceli	14	187.43	0.835
		Yüksek dereceli	16	184.25	
	SCHİRMERL	Düşük dereceli	14	7.64	0.643
		Yüksek dereceli	16	8.94	

D-TARTIŞMA

Kuru göz, gözün en yaygın hastalıklarından biridir. Modern siber çağda kuru göz, klimaların, bilgisayar kullanımının, trafik kirliliğinin ve aşırı hava tehlikelerinin akışı nedeniyle daha yaygınlaşmaktadır. Kuru göz hastalığı, oküler yüzeyde göz yaşı filminin homeostazisinin bozulmasıyla karakterize, oküler semptomların eşlik ettiği, gözyaşı film hiperosmolaritesi ve instabilitesi ile birlikte oküler yüzeyde inflamasyon ve hasara neden olan ve nörosensoryal anomalliklerin etiyolojisinde rol oynadığı multifaktöryel bir hastalıktır. (46) Kuru göz hastalığı, oküler rahatsızlık, görme bozukluğu ve stabil olmayan gözyaşı ile karakterize, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok etkenli bir hastalığıdır.

Son 10 yıl içinde yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakılarak, kuru göz hastalığının prevalansı hakkında kesin ve net bir bilgi sahibi olmak oldukça güçtür. Güvenilir bir prevalans elde etmek için standart ve doğrulanmış bir tanı aracı ve tanı kriteri bulunmamasına rağmen, yapılan epidemiyolojik çalışmalar kuru göz hastalığı prevalansının %5-50 arasında olduğunu belgelemiştir.(47) Prevalans değerlerinin bu kadar değişken olmasının önemli bir nedeni, kuru göz hastalığı tanısının her çalışmada farklı kriterlere göre konulmuş olmasıdır. Tanının semptom yerine daha çok klinik bulgulara göre yapıldığı epidemiyolojik çalışmalarda, kuru göz hastalığı prevalansının daha değişken ve daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun en önemli sebebi, bazı çalışmalarda kuru göz hastalığı tanısında sadece tek bir klinik bulgu kullanılırken, diğer birçok çalışmada tanıda gözyaşı stabilitesi, üretimi ve oküler yüzey hasarı gibi çoklu klinik bulguların kullanılmasıdır. Bunun yanı sıra, tanıda kullanılan testler yeterince objektif ve tekrar edilebilir olmamaları da bu değişkenlikte rol oynamaktadır. Literatürde, kuru göz hastalığı tanısında semptom ve klinik bulguların kullanılmasıyla yapılan prevalans çalışmaları da bulunmaktadır. Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop 2 (TFOS- DEWS 2) raporunda, semptom ve klinik bulguların birlikte değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmalarda, kuru göz hastalığı prevalansının %8.37-30.1 arasında değiştiği vurgulanmıştır. (47) Kuru göz hastalığı meta-analiz sonuçları kuru göz hastalığı prevalansının yaşla birlikte arttığını doğrulamaktadır. Aradaki fark sadece yaşla birlikte anlamlı bir hale gelse de, kadınlar erkeklerden daha yüksek bir kuru göz hastalığı prevalansına sahiptir. (47) Özellikle menapoz sonrası kadınlarda kuru göz hastalığı prevalansı ciddi bir şekilde artış göstermektedir.(34) Asya etnik kökeni de kuru göz hastalığı için bir diğer önemli risk faktörüdür. Literatüre bakıldığında kuru göz hastalığı kesin risk faktörleri arasında sjögren hastalığı, meibomian bez hastalığı, bağ dokusu hastalıkları, androjen eksikliği, bilgisayar kullanımı, kontakt lens kullanımı, hormon replasman tedavisi,

hematopoetik kök hücre nakli, çevresel faktörler ilaçlar bulunmaktadır. Olası risk faktörleri arasında diyabetis mellitus, rozasea, viral enfeksiyon, tiroid hastalığı, psikiyatrik hastalıklar, pterjium, ilaçlar bulunmaktadır.

Dünyada on milyonlarca kişiyi etkileyen kuru göz hastalığı, ilaç ve doktor ziyaretleri ile ilgili masraflar ve günlük sosyal ve fiziksel işlevsellik üzerindeki etkileri de dahil olmak üzere önemli sosyoekonomik etkilere sahiptir. Dahası, tedaviye harcanan zamanın artması ve işyerlerinde kuru göz belirtilerini kötüleştiren faktörlerin ortadan kaldırılması ya da azaltılması için çevresel düzenlemelere yönelik harcanan eforlar, işyerinde üretkenlikte bir azalmaya yol açabilir. Kuru göz hastalığının yıllık toplam maliyeti ABD’de 3.84 milyar ABD doları olduğu tahmin edilmektedir.(48)

Kuru göz sendromunun multifaktöryel yapısı, altta yatan nedeni / nedenleri teşhis etmede çeşitli testleri gerekli kılar. TFOS – DEWS 2 kuru göz hastalığının tanısall yaklaşımında öncelikle semptomların sorgulandığı iki anketten birinin kullanımını öneren basamakla başlamaktadır. Bu anketlerden biri 5 soruluk kuru göz anketi (Dry Eye Questionnaire-5; DEQ -5) olup oldukça kısa ve kolay uygulanabilir sorulardan oluşması bakımından pratikte yer bulabilecek niteliktedir. DEQ-5 için 6 ve üzerindeki skorlar kuru göz için yeterli bir değer sayılmıştır. Alternatif kuru göz anketi ise Türkçe validasyonu da yapılmış olan oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI) olup, bu ankette 13 ve üzerindeki değerler kuru göz varlığı açısından anlamlı sayılmıştır. Bu iki anketten birinde anlamlı skoru bulunan hastanın, homeostazis belirteçlerinden en az birinin pozitif olması durumunda tanısı kesin olarak kuru göz sayılacaktır.

Homeostazis belirteçleri 3 grupta olup, ilk grup gözyaşı filmi stabilitesi ile ilgilidir. Mümkünse non-invazif, yani floresein kullanmaksızın yapılan gözyaşı filmi kırılma zamanı olanakları bulunmayanlar için floreseinle de bakılması onaylanmaktadır. Genel olarak gözyaşı kırılma zamanının 10 saniyenin altında olması anlamlıdır.

Homeostazis belirteçlerinden ikincisi gözyaşı osmolaritesi olup, osmolaritenin gözlerin birinde 308 mOsm/L’nin üzerinde olması ya da iki göz arasındaki osmolarite farkının 8 mOsm/L’nin üzerinde olması pozitif kanıt sayılmıştır. Bu test oldukça duyarlı bir test olmakla birlikte, sadece düzeyi kuru göz dışında da yüksek çıkabildiğinden özgünlüğü düşüktür. Bu nedenle iki göz arasındaki osmolarite farkı daha özgün olup, düzeyden bağımsızdır.

Üçüncü homeostazis belirteci oküler yüzey boyanması ile ilgili gruptur. Kornea, konjonktiva ve göz kapağı kenarının boyanmasının, floresein ve lissamin yeşili ile kombine olarak yapılıp,

değerlendirilmesi tavsiye edilmiştir. Korneada 5'ten fazla, konjonktiva 9'dan fazla nokta-leke tarzında boyanma veya kapak kenarında 2 mm ve üzeri uzunlukta ve kapak genişliğinin %25'den fazla boyanma olması pozitif belirteç sayılmaktadır.

Semptom skorları ve gözyaşı homeostazis belirteçlerinden en az birinin pozitif olup, kuru göz tanısı kesinleşen hastalar için bundan sonraki aşamakuru göz alt grubunun belirlenmesi amacıyla göz yaşı hacim ölçüm araçları, lipid interferometri ve meibomiografiyi kullanmaktır.

Meibomiografi, in vivo olarak meibomian bezlerinin morfolojisini doğrudan görselleştirmek amacıyla geliştirilmiş özel bir görüntüleme çalışmasıdır. (49,50,51) Meibomiografi de meibomian bezlerinin yapısı, dışa bakan göz kapaklarının deriden retroilüminasyon ile gözlenir. ve meibomian bezlerinin morfolojik özellikleri hakkında bilgi elde edilir. Bu teknik, 30 yıl önce geliştirilmesine rağmen, muhtemelen muayene uzmanının gerekliliğinin yanı sıra inceleme sırasında oluşan parlama, ısı ve ağrı gibi hastanın rahatsızlığına sebebiyet vermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu problemleri çözmek için, kızılötesi filtre ve kızılötesi şarjlı bir cihaz video kamera kullanan, temassız, hasta dostu bir meibografi yöntemi geliştirilmiştir. Bu meibomiografi sistemi, hem üst hem de alt göz kapaklarında meibomian bezlerinin yapılarını kolayca gözlemlemesini sağlar. Meibomiografi sistemini kullanılarak, meibomian bezlerindeki değişikliklerin yaşla birlikte arttığını ve kontakt lens aşınmasının, fonksiyonel meibomian bezlerinin sayısında bir azalma ile ilişkili olduğunu bulunmuştur. Kontakt olmayan meibomiografi sistemi, tıkanıklık durumu ile ilgili ayrıntılı bilgi sağladığından meibomian bezinin yapısını ve meibomian bez disfonksiyonunun teşhisini kolaylaştırır.

Kuru gözlü hastalarını değerlendirirken meibomiografi kullanmanın birçok avantajı vardır. Daha önce belirtilen yöntemler meibomian bezi fonksiyonunun bazı parametrelerini ölçme yeteneğine sahipken, doğrudan meibomian bezlerinin yapısını değerlendirmekten yoksundurlar. Meibomian bezlerin yapısını doğrudan gözlemek için kullanılabilen yöntemler meibografi ve posterior göz kapağı biyopsisidir. Birçok çalışma, MBD'nin tanı ve değerlendirilmesinde meibomiografi kullanımını doğrulamıştır.(49,50) Meibomian bezlerinin kayda değer görüntüleri meibomiografi kullanılarak üretilmiştir. Kızıl ötesi meibomiografide, normal meibomian bezleri hipoilüminesan üzüm benzeri kümeler iken, kanallar ve altta yatan tarsus hiperillüminesandır. Anormal meibomian bezlerin histopatolojik çalışmalarında, kanalların genişlediği, bezlerinin genişlediği, tortuza olduğu ve sonuçta kaybolduğu görülmektedir. Göz kapaklarının kantitatif olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması için meibografik görüntülerin ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir. Meibomian bez yapısının

derecelendirilmesi MBD'nin varlığını, progresyonunu ve tedavi yanıtını belgelemek için kullanılabilir.(50,52)

TFOS DEWS 2 raporları kuru gözü hastalığını temelde iki ana gruba ayırmıştır. Birincisi aköz yetersizliğe sekonder gelişen kuru göz hastalığı, ikincisi ise buharlaşmaya bağlı sekonder gelişen kuru göz hastalığıdır. Klinik sunum ve / veya çalışmalar Meibomian bezi disfonksiyonunu evaporatif kuru gözün en sık sebebi olarak gösterdiği için meibomian bezlerinin araştırılması gerekmektedir. (9,37,39) MBD terminal kanalı tıkanıklığı ve/veya bez sekresyonundaki değişiklikler de dahil olmak üzere, meibomian bezlerinin anormallığı ile karakterize, kuru göz hastalığının önde gelen bir nedenidir.(8)

Salgılanan meibumun miktarındaki veya kalitesindeki değişiklikler, gözyaşı filminin kararsızlığına ve daha yüksek buharlaşma oranına neden olan gözyaşı filminin kalitesinin azalmasına neden olabilir. (53) Kum varmış gibi batma hissi, kuruluk ve bulanık görme gibi belirtiler daha sonra gelişebilir.(54) Ayrıca, meibomian bezlerinin tıkanması lokal iltihaplanmaya neden olabilir ve iltihaplanma seviyesi sıklıkla hastalık şiddeti ile orantılıdır.(8)

MBD tanısında günümüzde semptom anketleri, kapak kenarının ve oküler yüzey epitelinin yarıklı lamba ile muayenesi, meibometri, meibumun hacim özellikleri, meibomiografi, gözyaşı interferensi ve gözyaşı buharlaşma hızının değerlendirilmesi kullanılmaktadır.

Göz kapağının yarıklı lambalı biyomikroskopik muayenesi, meibomian bezlerini değerlendirmek için kullanılan yaygın bir yöntemdir. Hiperemi, telenjiektaziler, vasküler engorjman, meibum orifislerinin tıkanması gibi düzensiz kapak kenarı bulguları ile göz kapağına dijital basınç uygulanması yoluyla meibum ekspresyonunun değerlendirildiği invaziv olmayan bir göz muayenesidir.(38,55) Göz kapağı görünümünde ve meibum ekspresyonundaki bu değişikliklerin meibomian bezlerinin işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(56) Biz çalışmamızda kuru göz şikayetiyle gelen hastalarda biyomikroskopik muayene bulgularında dayanarak meibomian bez disfonksiyonu olan ve olmayan iki grup oluşturduk.

Kuru göz tanısı sıklıkla semptom ve öyküye dayanılarak konulur. (57) Biz çalışmamızda tüm hastalarımıza ilk önce OSDI anketini uyguladık. OSDI©, Allergan Inc (Irvine, Calif) Outcomes Research Group tarafından geliştirilmiş, hastanın semptomlarının çevresel faktörlerle ilişkisi, günlük hayatına ve görme fonksiyonuna olan etkisinin değerlendirildiği, kuru gözün tanısının yanında ciddiyetinin derecelendirilmesini de sağlayan bir ankettir.

(58,59) OSDI© kolay uygulanabilir bir test olması nedeniyle kuru göz hastalarının tanı ve takibinde tercih edilebilmektedir. Bu test, non-invaziv olması, kısa zaman alması ve hastanın subjektif şikayetleri ile birlikte çevresel etkenleri de gözönüne alması açısından önemlidir. (60,61,62)

Hastanın şikayetlerinin ve semptomlarının değerlendirilmesi kuru gözün tanısında ilk aşamadır. Bu bildirilmediği takdirde klinisyen göz kuruluğu olan bir hastayı rahatlıkla gözden kaçırabilir.(63)

Pult ve Reide (64), 17 hastayı dahil ettikleri çalışmada kızıl ötesi meibomiografi kullanılarak meibomian bez kaybının derecesi ile göz parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. OSDI ile meibomian bez kaybı arasında pozitif bir ilişki olduğunu tesbit etmişlerdir. Özellikle meibomian bez kaybının %32'nin üzerinde olduğu durumlarda saptanabilir klinik semptomlarla eşlik edeceği ve kuru göz semptomlarını teşhis etmek için bir parametre olabileceği bildirilmiştir (64). Ancak literatürde hastalık şiddeti ile semptomlarını araştıran ve aralarında korelasyon saptayan çalışmalar olmakla birlikte, şu anki verilerle semptom ve bulgular arasındaki korelasyonla ilgili verilerimiz kanıt niteliğinde değildir.(65) Çalışmamızda kuru göz hastalarında OSDI skorları yüksek olmasına rağmen gruplar arasında ve diğer testler arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Gözyaşı üretiminin ve buharlaşma hızının ölçümü amacıyla ilk olarak 1903 yılında tanımlanmış olan Schirmer Testi gözyaşı üretimini ölçen için invaziv bir yöntemdir. (66) Göz yaşı üretim oranını ölçen Schirmer testi, meibomian bezlerinin fonksiyonunu indirekt olarak ölçebilir. Schirmer testi, MBD'yi aköz eksikliğe bağlı kuru gözden ayırır; çünkü obstrüktif tip MBD gözde tahrişe sekonder refleks sulanma artışıyla sonuçlanırken, buna karşılık aköz eksikliğe bağlı kuru gözde ise refleks sulanmada azalma mevcuttur. (67,68,69) MBD'den başka anormal refleks sulanmanın pek çok nedeni olduğu için Schirmer testi dikkatle yorumlanmalıdır. Hindistanda yapılan bir başka çalışmada Schirmer testi ile çevresel etmenler (rüzgar, güneş, sıcak, kalabalık) arasında kuvvetli ilişki saptandığı görülmüştür. (70) Çalışmamıza dahil edilen hastalarda Schirmer test sonuçlarında kuru göz lehine değişim saptansa da gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Gözyaşı film kırılma zamanı (GKZ) ilk kez 1969 yılında Norn tarafından tanımlanmış olup gözyaşı kararlılığını değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir.(71,72) GKZ klasik testlerden bir tanesi olup, floresein sodyumun göze damla olarak damlatılması ya da kağıt strip ile konjonktivaya sürülmesi ile uygulanmaktadır. GKZ, göz kapaklarının açılıp

kapanmasından sonra açık kalmasından itibaren kornea üzerindeki ilk kuru noktanın ortaya çıkmasına kadar geçen süreyi temsil eder.

İnflamasyon, hiperosmolarite, çevresel etkenler, meibomian bez disfonksiyonu, yaş, kontakt lens kullanımı, geçirilmiş refraktif cerrahi, konjonktivoşalazis, blefaroşalazis, gevşek göz kapağı sendromu, göz kırpma sayısının az olması, blefarospazm, lagofthalmus, gece gözkapağının açık kalması gibi multipl risk faktörlerinin varlığı, gözyaşının müsin, aköz ya da lipid tabakalarından bir ya da birkaçının etkilenmesine yol açar. Bu etkilenme sonucunda, unstabil gözyaşı filmi ortaya çıkar. Kısalmış gözyaşı kırılma zamanı, unstabil gözyaşı filminin bir göstergesidir.

GKZ'nin gözyaşı filminin stabilitesini ölçmesine dayandırılarak meibomian bezlerinin fonksiyonu değerlendirilebilir. MBD'nin sebep olduğu lipid eksikliği gözyaşı filminin dengesinin bozulmasına ve hızla buharlaşmasına yol açar.(73) Lipit tabakası oküler yüzeyden su buharlaşmasını önleyerek ve gaz ve sıvı arasındaki yüzeydeki gerilimi azaltarak gözyaşı filmini stabilize etmektedir. Lipid tabakanın kalınlığı ve göz kırpma hareketinden sonra oküler yüzeye hızlı ve eşit olarak dağılıp dağılmaması gözyaşı filminin stabilizasyonunda önemli rol oynayabilir.(74) MBD, kalitatif ve kantitatif olarak anormal bir lipit tabakasına sahip olduğundan, gözyaşı filmi stabilitesinin ve kırılma zamanının azalmasına yol açabilir ve daha sonrasında tüm gözyaşı filminin kalınlığını etkileyebilir.

Shimazaki ve arkadaşları toplamda 201 katılımcı olan çalışmada meibomian bez kaybı olan ve olmayan gruplar arasında kuru göz parametrelerini değerlendirmiştir. Meibomian bez kaybı grubunda gözyaşı kırılma zamanının meibomian bez disfonksiyonu olmayan gruba göre istatistiksel olarak daha kısa olduğunu tesbit etmişlerdir.(75) Bu durumun gözyaşı filminin lipid tabakasındaki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu bulgu, Mathers(76) tarafından yapılan çalışma ile uyumludur. Salgı bezlerinin sayısının, gözyaşı buharlaşma hızındaki artış ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalar MBD'nin azalmış GKZ'ye yol açtığını göstermiştir; bununla birlikte, aköz eksikliğe evaporatif kuru göze yol açan başka nedenlerde GKZ'de azalmaya yol açmaktadır. (67,77,78) Çalışmamızda gözyaşı kırılma zamanı parametresi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır; ancak meibomian bez disfonksiyonu olmayan grupta bez kaybına göre subgroup analizinde sağ gözlerin gözyaşı kırılma zamanı parametresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Gözyaşı osmolaritesi, konvansiyonel yöntemle gözyaşının toplanması sırasında refleks gözyaşı sekresyonuna neden olabilmesi, gereken miktarda gözyaşının toplanamaması ya da analiz yöntemlerindeki çeşitli yetersizliklere bağlı olarak düzgün sonuçların alınamaması

nedeni ile, uzun yıllar boyunca zor bir yöntem olarak kabul edilmiştir.(79,80) TearLab gözyaşı osmolarite ölçüm cihazı, (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA) 50 nl gibi çok küçük bir miktar gözyaşı gerektirmesi, non-invaziv olması ve 5 saniye gibi kısa bir sürede osmolarite değerini sayısal olarak göstermesi özellikleri ile kuru göz sendromunun tanı ve tedavisinin takibinde kolaylık sağlamıştır.(81)

Osmolariteyi etkileyen faktörler araştırıldığında çevresel etmenler, birlikte olan sistemik hastalıklar ve kullanılan sistemik ya da topikal ilaç gibi sebepler bulunmuştur. (82) Çevresel faktor olarak kişinin bulunduğu ortamdaki nemin de gözyaşı ozmolaritesi üzerine etkisi olabileceği akla yatkın gelmekle birliktebu konuda yeterli bilime dayalı kanıt bulunmaktadır. Tomlinson ve ark., yaptıkları çalışmalarında, düşük neme (%20'den az, 10 dk) maruz kalan kişilerin gözyaşı osmolariteleri ölçüldüğünde yüksek değişkenlik bulunmuşken (83) López-Miguel ve arkadaşları 2 saat %5'den az neme maruz kalan hastalarda osmolaritenin artmamış veya değişkenlik göstermediğini bildirmişlerdir. (84)

Gözyaşı ozmolaritesi, meibomian bezlerinin fonksiyonu da dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Çalışmalar meibumun aköz tabakanın buharlaşmasını önleyerek gözyaşı ozmolaritesini koruduğunu göstermiştir. (21,67) Obstrüktif MBD'li hastalarda meibum ekspresyonu kaybı artan gözyaşı osmolaritesi ile gözyaşındaki aköz tabakadaki suyun buharlaşmasına yol açar.(22,67) Hiperozmolar gözyaşı, oküler yüzey üzerinde doğrudan tahriş edicidir ve MBD' nin tahriş edici semptomları için bir açıklama getirir.(54) Teknik zorluk ve numune analizi, gözyaşı osmolaritesi testinin iki önemli dezavantajıdır. Gözyaşı ozmolaritesini değiştirebilecek numune toplama sırasında refleks sulanmayı en aza indirmek için çok dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, gözyaşı ozmolaritesi klinik olarak belirlenemez; ancak laboratuvar analizi gerektirir. Gözyaşı ozmolaritesinin belirlenmesi, MBD için bir test olarak sınırlıdır, çünkü hiperozmolar gözyaşı, kuru göz sendromunun neredeyse tüm nedenlerinin belirgin bir özelliğidir. (54) Çalışmamızda gözyaşı osmolaritesi parametresi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Gözyaşı menisküsü, bulbar konjonktivanın kesişme noktasında her iki kapak sınırında yer alan gözyaşını tarif eder ve gözyaşı hacminin bir göstergesi olarak kabul edilir, çünkü gözyaşının %75-90'ını oluşturur. (85) Mikrometri, strip meniskometri, fotoğraf ve videografi gibi çeşitli teknikler, gözyaşı menisküs yüksekliğini (GMY) ve volümünü ölçmek için kullanılmıştır. (86) Bu tekniğin dezavantajları, görünür ışık ve floresin kullanmaktır. Gözyaşı menisküsünün incelenmesi için gözyaşı interferometrisi, kornea topografisi ve gözyaşı evaporimetresi gibi daha yeni diğer testler de kullanılabilir.(87)

Optik Koherans Tomografi (OKT), anterior ve posterior segmentin ayrıntılı kesit görüntülerini üretmek için düşük koherans interferometre kullanır. OKT, gözyaşı menisküsünü değerlendirmek için noninvaziv, gerçek zamanlı ve umut verici bir yöntemdir. Kuru göz teşhisinde yardımcı olabilir.

GMY, gözyaşı hacminin ölçüsü olarak düşünülebilir. OKT kullanarak gözyaşı menisküs değişkenlerinin ölçümlerinin tekrarlanabilirliği daha önce Wang ve Shen ve arkadaşları(88,89) tarafından doğrulanmıştır. Oküler yüzey teması veya boya damlatmadan gözyaşı filmi ve gözyaşı menisküsünün kantitatif ölçümü için invivo tekniği sağlar. Cui ve arkadaşları yaşla birlikte gözyaşı menisküs parametrelerindeki düşüşü bildirmiştir.(90) Yaş ilerledikçe normal deneklerde gözyaşı hacmi azalmaktadır.(91)

Asemptomatik hastalarda kuru gözün erken evrelerini teşhis etmek için sınırlamalar vardır. Göz kuruluğu testleri, doğal gözyaşı filmi bozarak sonuçlarda karışıklığa yol açan Schirmer testi, gözyaşı filmi kırılma zamanı (GKZ), rose bengal boyama ve floresein boyama testi sadece ileri evre kuru göz olgularında geçerlidir.(92) Kuru gözün en erken teşhisi, minimal invaziv objektif ve güvenilir bir araç gerektirir. Normal hastalarda gözyaşı menisküs parametrelerini herhangi bir rahatsızlık hissetmeden ölçmek için Ön Segment Optik Koherans Tomografi (ÖSOKT) yapılabilir. ÖSOKT, erken evre göz kuruluğu için objektif, noninvazif, hızlı, güvenilir ve kantitatif bir yöntem sunmaktadır.

Meibomian bezleri tarafından üretilen lipit tabakası gözyaşı filminin en dış tabakasını temsil eder ve oküler yüzeyi örten hidratlanmış jeli korur. Gözyaşı filminin açık göz çevresinde yaklaşık 7 um kalınlığında olduğu düşünülse, yakın zamanda yapılan bir çalışmada gözyaşı filminin 40 µm kadar kalın olabileceğini göstermektedir. Lipit tabakası yaklaşık 40-100 nm kalınlığındadır. MBD'ye bağlı meydana gelen lipit tabakadaki defekt gözyaşı buharlaşmasında artış ve hiperosmolarite ve instabilitesi ile sonuçlanmaktadır.

Çalışmamızda gözyaşı menisküs yüksekliği (GMY) ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, ancak hastalık şiddetine göre subgrup analizinde meibomian bez disfonksiyonu olmayan grupta sağ ve sol gözlerin GMY ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tung ve arkadaşları (93) 64 hastayı dahil ettikleri çalışmada MBD olan grupta GMY kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük bulunmuştur. Abdelfattah ve arkadaşları (94) 296 katılımcıyı dahil ettikleri çalışmada meibomian bez disfonksiyonu veya kuru göz sendromuna bağlı oküler yüzey hastalığı olan ve sağlıklı olan iki grubun göz kuruluğu testlerini karşılaştırmışlardır. Oküler yüzey hastalığı grubunda GMY kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük olması gerekirken yüksek bulunmuştur.

Meibomian bezleri ve bunların kuru göz sendromu ile ilişkisi konusundaki anlayışımız, meibomiografi alanındaki gelişmelere paralel olarak ilerlemektedir. Meibomiografinin geleceği aydınlıktır. Kızıl ötesi meibomiografi, şu anda meibomian bezlerinin morfolojisini incelemek için tercih edilen teknolojidir. Taşınabilir temassız kızıl ötesi meibomiografinin geliştirilmesi, yaygın klinik kullanımını popüler hale getirme potansiyeline sahiptir. Ayrıca, meibomiografi alanındaki yeniliklere lazer konfokal meibomiografi ve OKT meibomiografisi de eklenmiştir. Bu yeni teknolojiler, meibomian bezlerin benzersiz özelliklerini ölçme yetenekleri konusunda umut vaat etmektedir ve büyük olasılıkla meibomiografi alanındaki gelecekteki çalışmaları motive edecektir.



E-KAYNAKLAR

1. Qiao J, Yan X. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1797e803.
2. Tong L, Chaurasia SS, Mehta JS, Beueman RW. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3449e54.
3. Fahmy A, Hauswirth SG, Hardten DR. Treatments for meibomian gland dysfunction. *Ophthalmol Manag* 2014;(September):25e6.
4. Fenga C, Aragona P, Cacciola A, Spinella R, Di Nola C, Ferreri F, et al. Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. *Eye* 2008;22:91e5.
5. Holly FJ: Physical chemistry of the normal and disordered tear film. *Trans Ophthalmol Soc U K* 104: 374-380, 1985.
6. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Maruyama K, Komuro A and Kinoshita S: Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. *Arch Ophthalmol* 122: 1265-1269, 2004.
7. Fuller DG, Potts K and Kim J: Noninvasive tear breakup times and ocular surface disease. *Optom Vis Sci* 90: 1086-1091, 2013.
8. Nichols Kelly. K, Foulks N, Bron J.A, Glasgow J , Dogru M, Tsubota K, Lemp A, Sullivan A. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue 2011, Vol. 52, No. 4 : 1922-1929.*
9. Nelson J D, Shimazaki Jun, Benitez-del-Castillo J M, Craig J P, McCulley P J, Seika Den, Foulks G N. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Definition and Classification Subcommittee *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue 2011, Vol. 52, No. 4 : 1930-1937.*
10. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan D A. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue 2011, Vol. 52, No. 4 : 1938-1978.*
11. Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:537.
12. Weingeist TA. The glands of the ocular adnexa. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:243.
13. Perra MT, Serra A, Sirigu P, Tumo F. Histochemical demonstration of acetyl cholinesterase activity in human meibomian gland. *Eur J Histochem* 1996;40:39-44.

14. Chung CW, Tigges M, Stone RA. Peptidergic innervation of the primate meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:238–45.
15. Riolan J. *Anthropographia et osteologia*. Paris, France 1626;Moreau.
16. Linton RG, Curnow DH, Riley WJ. The meibomian glands: an investigation into the secretion and some aspects of the physiology. *Br J Ophthalmol* 1961;45:718–23.
17. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982;94:383.
18. Straatsma BR. Cystic degeneration of the meibomian glands. *Arch Ophthalmol* 1959;61:918.
19. Ohnishi Y, Kohn T. Polychlorinated biphenyls poisoning in monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:981.
20. Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, et al. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:936–45
21. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Tear film and ocular surface changes after closure of meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology* 1989;96:1180–6.
22. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *Cornea* 1991;10:286–90.
23. Yee RW, Sperling HG, Kattek A, et al. Isolation of the ocular surface to treat dysfunctional tear syndrome associated with computer use. *Ocul Surf* 2007;5(4):308–15.
24. Green-Church K B, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S, Glasgow B J. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Tear Film Lipids and Lipid–Protein Interactions in Health and Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue* 2011, Vol. 52, No. 4 : 1979–1993.
25. Nicolaides N, Kaitaranta JK, Rawdah TN, et al. Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:522.
26. Osgood JK, Dougherty JM, McCulley JP. The role of wax and sterol esters of meibomian secretions in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1958–61.
27. Shine WE, McCulley JP. The importance of human meibomian secretion triglycerides in the development of chronic blepharitis disease signs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(Suppl.):2482.
28. Shine WE, McCulley JP. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2272.

29. Shine WE, Silvany R, McCulley JP. Relation of cholesterol-stimulated *Staphylococcus aureus* growth to chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2291–6.
30. Tiffany JM. Individual variations in human meibomian lipid composition. *Exp Eye Res* 1978;27:289
31. Greene RS, Downing DT, Pochi PE, et al. Anatomical variation in the amount and composition of human skin surface lipids. *J Invest Dermatol* 1970;54:240–7.
32. Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 1998;116: 849–52.
33. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723–8.
34. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318–26.
35. Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea* 2006;25:1162–7.
36. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114–9.
37. Schaumberg D A, Nichols J J, Papas B E, Tong L, Uchino M, Nichols K . The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on the Epidemiology of, and Associated Risk Factors for, MGD. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue* 2011, Vol. 52, No. 4 : 1994-2005.
38. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 1991;5:395–411.
39. Tomlinson A, Bron A J, Korb D R, Amano S, Paugh J R, Pearce E I, Yee R, Yokoi N, Arita R, Dogru M. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue* 2011, Vol. 52, No. 4 : 2006-2049.
40. Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, et al. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.5% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006;25(2):171–5.
41. Rubin M, Rao SN. Efficacy of topical cyclosporine 0.5% in the treatment of posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:47–53.
42. John T, Shah AA. Use of azithromycin ophthalmic solution in the treatment of chronic mixed anterior blepharitis. *Ann Ophthalmol* 2008;40(2): 68–74.

- 43.**Foulks GN, Borchman D, Yappert MC. Topical azithromycin therapy of meibomian gland dysfunction:clinical response and lipid changes. *Cornea* 2010;29:781–8.
- 44.**Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols K . The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue 2011, Vol. 52, No. 4 : 2050-2064.
- 45.**Akyol Salman İ, Azizi S, Mumcu U, Baykal O. Efficacy of topical Nacetylcysteine in the treatment of meibomian gland dysfunction. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010 Aug; 26(4): 329-33.
- 46.**Jennifer P. Craig , J. Daniel Nelson, Dimitri T. Azar , Carlos Belmonte,Anthony J. Bron , Sunil K. Chauhan , Cintia S. de Paiva j , Jose A.P. Gomes, Katherine M. Hammit , Lyndon Jones , Jason J. Nichols , Kelly K. Nichols , Gary D. Novack , Fiona J. Stapleton , Mark D.P. Willcox , James S. Wolffsohn , David A. Sullivan. TFOS DEWS II Report Executive Summary
- 47.**Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334e65
- 48.**Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea.* 2011;30(4):379-387.
- 49.**Tapie R. Etude biomicroscopique des glandes de meibomius. *Ann Oculistique* 1977;210:637–48.
- 50.**Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:660–77.
- 51.**Robin JB, Jester JV, Nobe J, Nicolaidis N, Smith RE. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423–6.
- 52.**Matsumoto Y, Shigeno Y, Sato EA, et al. The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:821–9
- 53.**Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared mei- bography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115: 911-5.

- 54.**The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5: 75-92.
- 55.**Norn M. Expressibility of meibomian secretion. Relation to age, lipid precorneal film, scales, foam, hair and pigmentation. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987;65:137–42.
- 56.**Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea* 2006;25:651–5
- 57.**Korb DR (2000): Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 19: 483–486.
- 58.**Arzu Taşkıran Çömez, Barış Kömür, Elif Şanal, Hasan Ali Tufan Gözyaşı Osmolaritesinin Oküler Yüzey Hastalık İndeksi© ve Diğer Gözyaşı Fonksiyon Testleri ile İlişkisiTurkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(2):455-63.
- 59.**Versura P, Profazio V & Campos EC (2010): Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res* 35: 553–564.
- 60.**Bayhancan HA, Gurdal C, Takmaz T, Can İ. Comparison of Lissamine Green and Rose Bengal in dry eye diagnosis and correlation between patient symptoms and clinical tests]. *Turk J Ophthalmol* 2010;40(1):29-33.
- 61.**Karalezli A, Borazan M, Küçükerdönmez C, Akova AY. Comparison of the effect of different concentrations of topical sodium hyaluronate eye drops for the treatment of dry eye *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2010;19(2):78-83.
- 62.**Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea* 2006;25:651–5.
- 63.**Benjamin D. Sullivan, Leslie A. Crews, Elisabeth M. Messmer, Gary N. Foulks, Kelly K. Nichols, Philipp Baenninger, Gerd Geerling, Francisco Figueiredo and Michael A. Lemp Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications *Acta Ophthalmol.* 2014: 92: 161–166.
- 64.**Pult H and Reide-Pult BH: Non-contact meibography: Keep it simple but effective. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35: 77-80.
- 65.**Jimmy D Bartlett, Michael S Keith, Lavanya Sudharshan, Sonya J Snedecor. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review *Clinical Ophthalmology* 2015:9.

- 66.**Schirmer O. Studien zur physiologie und pathologie der trenabsonderung und trenabfuhr. Arch Klin Exp Ophthalmol 1903;56:197–291.
- 67.**Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. Cornea 1991;10:277–85.
- 68.**Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. Arch Ophthalmol 1995;113:1266–70.
- 69.**Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S. Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. Jpn J Ophthalmol 2010;54:387–91.
- 70.**Bhatnagar KR, Sapovadkar A, Gupta D, Jasani H. Dry eye: a rising occupational hazard. 2014;7 (1):13-18.
- 71.**Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wettingtime. Acta Ophthalmol (Copenh) 1969;47:865–80.
- 72.**Lemp MA, Hamill Jr JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. Arch Ophthalmol 1973;89:103–5.
- 73.**Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OM, Dogru M, Tsubota K. The application of in vivo laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. Mol Vis 2008;14:1263–71.
- 74.**Craig JP and Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. Optom Vis Sci 74: 8-13, 1997.
- 75.**Jun Shimazaki, MD; Miki Sakata, MD ;Kazuo Tsubota, MD Arch Ocular Surface Changes and Discomfort in Patients With Meibomian Gland Dysfunction Ophthalmol. 1995 ;113 (10): 1266-1270.
- 76.**Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. Ophthalmology. 1993;100:347-351.
- 77.**Zengin N, Tol H, Gunduz K, Okudan S, Balevi S, Endogru H. Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea. Cornea 1995;14:144–6.
- 78.**Shah CT, Blount AL, Nguyen EV, Hassan AS. Cranial nerve seven palsy and its influence on meibomian gland function. Ophthal Plast Reconstr Surg 2012;28:166–8.

- 79.**Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(8):3671-9
- 80.**Yıldız EH, Fan VC, Banday H, Ramanathan LV, Bitra RK, Garry E, et al. Evaluation of a new tear osmometer for repeatability and accuracy, using 0.5- microL (500-Nanoliter) samples. *Cornea* 2009;28(6):677-80.
- 81.**Arzu Taşkiran Çömez, Barış Kömür, Elif Şanal, Hasan Ali Tufan Gözyaşı Osmolaritesinin Oküler Yüzey Hastalık İndeksi© ve Diğer Gözyaşı Fonksiyon Testleri ile İlişkisi *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(2):455-63.
- 82.**Richard Potvin, Sarah Makari, Christopher J Rapuano. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature *Clinical Ophthalmology* 2015;9 2039–2047
- 83.**Tomlinson A, Madden LC, Simmons PA. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res.* 2013;38(2): 229–236.
- 84.**López-Miguel A, Tesón M, Martín-Montañez V, et al. Dry eye exacerbation in patients exposed to desiccating stress under controlled environmental conditions. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(4):788–798.e2.
- 85.**Holly FJ. Physical chemistry of the normal and disordered tear film. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1985;374-80.
- 86.**Doughty MJ, Laiquazzaman M, Button E. Video-assessment of tear meniscus height in elderly Caucasians and its relationship to the exposed ocular surface. *Curr Eye Res.* 2001;22:420-26.
- 87.**Goto E, Tseng SC. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear [5] deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1897-905.
- 88.**Wang J, Aquavella J, Palakuru J, Chung S. Repeated measurements of dynamic [6] tear distribution on the ocular surface after instillation of artificial tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:3325-29.
- 89.**Shen M, Wang J, Tao A, et al. Diurnal variation of upper and lower tear menisci. [7] *Am J Ophthalmol.* 2008;145:801-06.
- 90.**Cui L, Shen M, Wang J, et al. Age related changes in tear menisci imaged by [8] optical coherence tomography. *Optom Vis Sci.* 2011;88(10):1214-19.
- 91.**Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with [9] normal aging. *Cornea.* 1996;15:229-34.

92.Savini G, Barboni P, Zanini M. Tear meniscus evaluation by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Las Imaging*. 2006;37:112-18.

93. Cynthia I. Tung, MD, Andrew F. Perin, MD, Koray Gumus, MD, and Stephen C. Pflugfelder, MD Tear meniscus dimensions in tear dysfunction and their correlation with clinical parameters. *Am J Ophthalmol*. 2014 February ; 157(2): 301–310.

94.Abdelfattah NS, Dastiridou A, Sadda SR, Lee OL. Noninvasive Imaging of Tear Film Dynamics in Eyes With Ocular Surface Disease. *Cornea*. 2015 Oct;34 Suppl 10:S48-52.

