

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

**PSÖRİAZİS VE AKNE VULGARİS HASTALARINDA
OKÜLER YÜZEY HASTALIKLARININ TANISINDA
İMPRESYON SİTOLOJİSİ**

Dr.Gönül FARİZ KENDİRLİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2006

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen "Tez Yazım Klavuzu"na göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
KISALTMALAR	vi
TABLO-RESİM	vii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1: Konjonktiva	2
2.2: Gözyaşı	2
2.3: Kuru Göz	3
2.3.1: Tanı	3
2.3.2: Gözyaşı Filmi Kırılma Zamanı	4
2.3.3: Rose Bengal Boyanma	5
2.3.4: Schirmer Testi	5
2.3.5: Mukus Fern Testi	6
2.3.6: İmpresyon Sitolojisi	6
2.4: Psöriazis	7
2.5: Akne vulgaris	7
GEREÇ ve YÖNTEM	9
BULGULAR	12
TARTIŞMA	20
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	25
KAYNAKLAR	27

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde büyük katkılarından dolayı değerli hocalarım, Doç. Dr. Ayşen Topalkara'ya, Doç. Dr. M. Kemal Arıcı'ya, Yrd. Doç. Dr. Haydar Erdoğan'a, Yrd. Doç. Dr. M. İlker Toker'e ve üzerimde emeği olan Uzm. Dr. Ayşe Vural'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin konu seçiminde, hazırlanmasında ve yürütülmesinde yardımlarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. Haydar Erdoğan'a, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan Doç. Dr. M. Kemal Arıcı'ya, patoloji çalışmalarında emek harcayan Prof. Dr. D. Sema Arıcı'ya ve istatistik çalışmalarında yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar'a teşekkür ederim. Tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan Tek. Mehmet Düz, Tek. Fahri Kuldemir, Sağlık Memuru Bülent Hatipoğlu'na, çalışma arkadaşlarıma ve ihtisas sürem boyunca manevi desteklerinden dolayı başta servis sorumlu hemşiresi Şemsi Kılıç, poliklinik hemşiresi Hamdiye Filiz olmak üzere tüm hemşire arkadaşlara ve klinik çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bugünlere gelmemde maddi ve manevi destek sağlayan canım aileme ve sevgili eşim Ömer'e teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada psöriazis ve akne vulgaris olgularında oküler yüzey değişiklikleri ve gözyaşı fonksiyonu impresyon sitolojisi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Bazal Schirmer testi (BST) ve mukus fern testi (MFT) ile değerlendirildi.

Psöriazisli 32 (64 göz) olgu, akne vulgarisli 31 (62 göz) olgu ve 35 kontrol (70 göz) olgu olmak üzere çalışmaya toplam 98 (196 göz) olgu alındı. Tüm olgulara GKZ, BST ve MFT uygulandı. Temporal interpalpebral, üst ve alt nazal konjoktivadan olmak üzere 3 ayrı bölgeden impresyon sitolojisi örnekleri alınıp değerlendirildi.

Gözyaşı kırılma zamanı psöriazis ve akne vulgarisli olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$). Fakat BST sonuçları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Her iki grubun MFT paterni kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). Buna karşın impresyon sitolojisi sonuçları 3 grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubunda MFT sonuçları normal olmasına karşın impresyon sitolojisi sonuçlarında goblet hücre yoğunluğu düşük olarak saptandı.

Sonuç olarak psöriazis ve akne vulgaris olgularının gözyaşı fonksiyon testleri, mukus fern testi ve impresyon sitolojisi sonuçları gözyaşı tabasının etkilendiğini göstermektedir. Fakat bu sonuçlar yanında kontrol grubunda mukus fern testi sonuçlarının normal olmasına karşın impresyon sitolojisi sonuçlarına göre goblet hücre sayısında azalma saptanmasının çalışmada kullanılan selüloz filtre kağıdının por çapı ile ilişkili olabileceğini ve bu tip çalışmalarda daha küçük por çapına sahip filtre kağıdı ile yapılmasının daha uygun olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Psöriazis, akne vulgaris, oküler yüzey değişiklikleri, impresyon sitolojisi, gözyaşı fonksiyon testleri, mukus fern testi.

SUMMARY

In this study ocular surface changes and functions are evaluated by using impression cytology, tear break-up time (BUT), Basal Schirmer test (BST) and mucous ferning test (MFT).

32 patient (64 eyes) with psoriasis, 31 patients (62 eyes) with acne vulgaris and 35 control patients (70 eyes) were included in this study, a total of 98 patients (196 eyes). BUT, BST and MFT is applied to each group. Impression cytology samples derived from 3 different place, temporal interpalpebral, upper and lower conjunctivas are evaluated.

Tear break-up time is statistically shorter in acne vulgaris and psoriasis group comparing with the control group ($p < 0.05$). There is no statistical difference between each group comparing with BST results ($p > 0.05$). MFT patterns of each group is statistically higher comparing with the control group ($p < 0.05$). But there is no statistical difference in impression cytology result of three group ($p > 0.05$). Although MFT results are normal in the control group, goblet cell density is found to be lower in impression cytology results.

Consequently, results of the tear function test, impression cytology and mucous ferning test showed that tear layer is affected in patient with psoriasis and acne vulgaris. Although mucous ferning test results are normal in the control group, decrease in goblet cell count can be due to pore size of the cellulose filter paper.

Keywords: Psoriasis, acne vulgaris, ocular surface changes, impression cytology, tear function tests, mucous ferning test.

KISALTMALAR

GKZ	Gözyaşı Kırılma Zamanı
BST	Bazal Schirmer Testi
MFT	Mukus Fern Testi
İS	İmpresyon Sitolojisi
KKC	Keratokonjonktivitis Sikka
P.Acnes	Propionibacterium acnes

TABLO VE RESİMLER

	Sayfa No
Tablo 4.1: Akne, psoriasis ve kontrol grubunda GKZ, BST ve MFT sonuçları	12
Tablo4. 2: Gruplara ait MFT sonuçları	13
Tablo 4.3: Gruplar ait alt nazal impresyon sitoloji sonuçları	13
Tablo 4.4: Gruplara ait temporal interpalpebral aralık impresyon sitoloji sonuçları	14
Tablo 4.5: Gruplara ait üst bulber konjonktiva impresyon sitoloji sonuçları	14
Tablo 4.6: Gruplara ait konjonktiva impresyon sitoloji ortalama sonuçları	15
Resim 4.1: Mukus fern paterni tip I	16
Resim 4.2: Mukus fern paterni tip II	16
Resim 4.3: Mukus fern paterni tip III	17
Resim 4.4: Mukus fern paterni tip IV	17
Resim 4. 5: Grade 0 konjonktiva epitel ve goblet hücreleri	18
Resim 4.6: Grade I konjonktiva epitel ve goblet hücreleri	18
Resim 4.7: Grade II konjonktiva epitel ve goblet hücre farklılaşması	19
Resim 4.8: Grade III konjonktiva epitel hücre farklılaşması	19

1. GİRİŞ

Kuru göz ve diğer oküler yüzey hastalıklarının tanısı, çoğunlukla hikaye ve klinik bulgulara dayanarak konulmaktadır. Tanı için kullanılan testlerden Schirmer, gözyaşı filmi kırılma zamanı ve rose bengal boyanma, gözyaşı film tabakası hakkında bilgi verirken her zaman kesin sonuç vermemektedir (1-8). Osmolarite ve lizozim düzeyinin ölçülmesi ise oldukça güçtür (1,9). Kolay uygulanabilen ve invaziv olmayan impresyon sitolojisi ise oküler yüzey hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilmekte, tanı ve takipte daha faydalı olduğu vurgulanmaktadır (4,10-14).

Alt nazal konjonktivada yoğunluğu fazla olan goblet hücreleri tarafından salgılanan musin, oküler yüzeyin devamlılığında rol oynarken Skatrisyel pemfigoid, Superior Limbik Keratokonjonktivit, Stevens-Johnson sendromu, atopik hastalıklar ve kimyasal yanıklarda olduğu gibi keratokonjonktivitis sikkada goblet hücre yoğunluğu azalmakta, buna konjonktivanın ve korneanın çok katlı ve non-keratinize olan oküler yüzeyinin metaplazisi eşlik etmektedir (13,15-19).

İlk kez Egbert'in uyguladığı ve günümüze kadar birçok araştırmacı tarafından kullanılan impresyon sitolojisi ile skuamoz metaplazi, goblet hücre yoğunluğu, epitelyal değişiklikler gösterilebilmekte ve klinik bulgularla patolojik değişiklikler korele edilebilmektedir (10-12,16,20-23).

Bu çalışmada psöriazis ve akne vulgaris olgularında bazal Schirmer, gözyaşı kırılma zamanı, mukus fern testi ve impresyon sitolojisi uygulanarak oküler yüzeyde ortaya çıkan değişiklikler araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1: Konjonktiva

Konjonktiva ince ve saydam mukoz bir membrandır. Epitel ve stroma olmak üzere iki kattan oluşur. Anatomik olarak palpebral, forniks ve bulbar konjonktivaya ayrılır (1).

Konjonktiva limbus ve mukokutanöz bileşkede non-keratinize squamoz epitel iken, diğer bölgelerde non-keratinize kolumnar epitelidir. Epitelin kalınlığı bölgeden bölgeye değişmektedir. Konjonktiva yüzeyinde musin ve glukokaliksle kaplı mikrovilliler ve mikropililer bulunur (1). Vitamin A eksikliği, Superior Limbik Keratokonjonktivit, Oküler Pemfigoid, kimyasal hasarlar ve ciddi kuru gözlü olgularda gözlenen konjonktivanın keratinizasyonu anormaldir (15-19,24-26).

Epitel tabakasında yer alan goblet hücreleri limbusda bulunmaz iken forniksde ve konjonktivanın alt nazalinde yoğun olarak bulunmaktadır. Musin, genellikle goblet hücrelerinden apokrin sekretuar mekanizma ile salgılanırken az bir kısımda lakrimal bezden salgılanır. Hidrofilik olan musin, gözyaşı filminin yüzey gerilimini azaltarak oküler yüzeye gözyaşının dağılımını sağlamaktadır. Musin tabakasının kalınlığı 2-7 µm arasında değişmektedir. Keratokonjonktivit sikka (KKC), Stevens-Johnson sendromu, Oküler Pemfigoid ve akut alkali yanıklarda goblet hücre yoğunluğu azalır (3,15,27). Bu hastalıklarda goblet hücre azalmasının nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan bir deneysel çalışmada, goblet hücre kaybı konjonktivada vaskularizasyon kaybı ve yoğun inflamasyon sonucunda oluşan skatrizasyonla açıklanmaya çalışılmıştır (28).

2.2: Gözyaşı

Kornea ve konjonktiva gözyaşı filmi olarak isimlendirilen bir sıvı ile kaplıdır. Gözyaşı filmi optimal görme keskinliği ve dış etkenlere açık olan göz dokuları için vazgeçilmez bir unsurdur (1). Gözyaşı filmi musin, aköz ve lipid tabakadan oluşmaktadır. En dış yüzeyde yaklaşık 0,01µm kalınlığında bir lipid tabaka vardır. Lipid tabaka Meibomian, Zeiss ve Moll bezlerinden salgılanmaktadır. Fonksiyonları; aköz tabakanın buharlaşmasını önlemek, yüzey gerilimini arttırıp vertikal stabiliteyi sağlayarak gözyaşının alt kapağı geçmesini engellemek ve göz kapaklarını kayganlaştırmaktır (1,29-31). Gözyaşı tabakasının ana kısmını oluşturan, 7 µm kalınlığındaki aköz tabakadır. Aköz tabakanın %95'i esas lakrimal bezden, kalanı Krause ve Wolfring yardımcı bezlerinden salgılanmaktadır (4). Aköz tabaka inorganik tuzlar, glukoz, üre, eser elementler, protein, lizozim, immunglobulinler içerir ve avasküler korneaya oksijen diffüzyonunu sağlar (1,29). Dıştaki iki tabakanın epitel yüzeyi üzerinde daha uzun süre ve

düzensiz bir biçimde kalmasını sağlayan ve kornea yüzeyine temas eden musinoz tabaka ise, yaklaşık olarak 0,04 µm kalınlığındadır (30).

Gözyaşı izotonik veya hipotonik olarak salgılanır. Gözyaşı osmolaritesi 302±6.3mOsm/Lt olarak ölçülmüştür (8). Gözyaşının ortalama salınma hızı 1-2 µl/dk olup, hacmi ise 6.2±2.0 µl'dir. Gözyaşının pH'ı normal koşullarda 6,5-7,6 arasında değişmektedir (2).

Göz kapakları açılınca lipid tabaka aköz tabakaya doğru yayılır, musin tabaka ile kontamine olduktan sonra yüzey gerilimini artırır ve gözyaşı filminde kırılmaya sebep olur. Bu fokal kırık noktalar refleks göz kırpmaya sebep olan kornea sinir uçlarını uyarır. Üst göz kapağı kapandığında kontamine mukus tabakası alt fornikse gelir ve lakrimal drenaj sistemi ile uzaklaşır. Göz kapakları açıldığında gözün dış yüzeyine aköz ve lipid tabaka yayılır ve gözyaşı filmi yeniden oluşur (1,29). Gözyaşı, kanaliküler sistem, buharlaşma (0.085 µl/dk) ve epitelden içe doğru sodyum pompası yoluyla konjonktiva absorpsiyonu ile kaybolur (1).

2.3:Kuru göz

Kuru göz birçok koşullar altında gelişen semptomatik bir durumdur. Sıklıkla KKS veya keratitis sikka olarak tanımlanmasına rağmen xeroftalmi, xerozis, sikka sendromu ve sikka kompleksi spesifik hastalıkları veya sendromları tariflemek için başvurulabilecek deyimlerdir. Fakat karışıklığı önlemek için klinik kuru göz bulgusunu belirten KKS yada keratitis sikka ifadesi kullanılmalıdır (3).

KKS sıklıkla beşinci ve altıncı dekatta görülen ve kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla olan yaşa bağlı aköz eksikliğidir. Lakrimal asinar ve duktal dokuda lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ile giden hasar vardır (4).

2.3.1: Tanı:

KKS tanısı hikaye, yakınmalar ve klinik bulgularla konur. Schirmer, rose bengal boyanma, Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) testlerinin iki tanesinin pozitif olması ile desteklenmesi yaygın olarak belirtildikçe günümüzde birçok sensitif tanı yöntemleri eklenmiştir (3).

KKS çeşitli hastalıklara bağlı olarak geliştikçe birçok hastada ağrı, yabancı cisim hissi, yanma, bulanık görme, batma gibi semptomlar aşağıda belirtildiği gibi aynıdır (3). Klinik bulgular çoğunlukla sabit olmasına rağmen aşağıda vurgulandığı gibi, spesifik hastalıklarda klinik gidiş ve komplikasyonlar açısından farklılık gösterebilir (4).

Kuru gözde semptomlar;

1. Yabancı cisim hissi

2. Akşama doğru semptomların şiddetinde artma
3. Yanma
4. Kızarıklık
5. Fotofobi
6. Görme keskinliğinde bulanıklık ve fluktuasyon
7. Kuruluk hissi
8. Yoğun mukus salınımı
9. Göz kapaklarında ağırlık hissi

Kuru gözde klinik bulgular;

1. Azalmış gözyaşı hacmi ve akımı
2. İnterpalpebral boyanma
3. Mat görünümlü kornea
4. Ptozis
5. Gözyaşı debrisleri
6. Mukus şeritleri
7. Filamanlar
8. Glob inflamasyonu
9. Blefarit
10. Kornea ülseri
11. Perforasyon

Yukarıda özetlenen semptomlu hastalarda klinik bulgular görüşmenin başında hekim tarafından gözlenebilir.

Tanıda kullandığımız yöntemleri özetleyecek olursak;

2.3.2: Gözyaşı filmi kırılma zamanı (GKZ):

İlk kez Norn ve Lemp tarafından tanımlanan bu test gözyaşı filminin stabilitesini değerlendirir (7,8,32). Mukusun yeterli miktarda ve kalitede olup olmadığını gösterir. Floresein solüsyon veya floresein emdirilmiş kağıtla gözyaşı boyandıktan sonra hastanın son göz kırpması ile ilk oluşan kuru nokta arasındaki süre gözyaşı kırılma zamanıdır ve bu işlem sırasında sonucu etkileyebilecek topikal anestezi uygulanmaz (3). Floresein gözyaşını iki şekilde etkiler. Öncelikle gözyaşı hacmini 2-3 kat artırır, fakat GKZ'nı etkilemez. Daha önemli etki ise preservatif veya kontaminasyon varlığının sonucunda oluşan yüzey aktivitesi ile ilişkilidir. Sürfaktanların varlığı parçalanma zamanını uzatır (1). 10 sn. altındaki değerler anormal gözyaşı ve mukus eksikliği anlamına gelir (7).

Gözyaşı parçalanmasının kesin nedeni bilinmemektedir. Lokal ayrılma, hasarlı epitelden lokal drenaj, mukus tabaka parçalanması veya yüzey gerilim farkına bağımlı akım nedeniyle oluşan stabilizasyon bozukluğu gibi hipotezler öne sürülmüştür (1). Bir diğer hipoteze göre, musin tabakadaki bazı lokalizasyonlar yüzeyel lipid tabakadan gelen lipidlere bağlı olarak hidrofobik karakter kazanır ve sonuçta gözyaşını tutamaz hale gelip parçalanır. Bu lokalizasyonlarda lipid toleransı bozulmuş olabilir (7).

GKZ iki göz kırpma arasındaki süreden kısa ise alttaki epitelde patolojik değişiklikler ortaya çıkabilir. Gözyaşı, hasarlı epitel yüzeyinde prematür olarak parçalanıp hasarı dahada ileri götürür (1). Bir çalışmada, gözyaşının normal ve kuru gözlü olgularda düşünülenden daha stabil olduğu ve floresein damlatılmasının özellikle kuru gözlü olgularda kırılma zamanını kısalttığı gösterilmiştir (4,33-35).

2.3.3: Rose bengal boyanma:

Devitalize hücreleri, mukusu, goblet hücreleri ve keratinize hücreleri boyayan bir vital boyadır. Yaygın olarak kullanılan %1'lik konsantrasyonu özellikle kuru gözlü olgularda irritatif olduğu için daha düşük konsantrasyonda kullanılması tercih edilir (3). Von Biystenveld, rose bengal boyanmaya kantitatif bir yaklaşım getirmiştir. Kornea ve globun ekspozite kısımlarını kornea, lateral ve medial bulbar konjonktiva olarak 3'e ayırmış ve her bölgeyi boyanma yoğunluğuna göre 0-3 arasında skorlayarak toplam skor 3.5 üzerinde ise kuru göz lehine değerlendirmiştir. Bir damladan fazla damlatıldığında veya farklı konsantrasyonda uygulandığında skor etkilenebilmektedir. Sonuçta bu test doza bağımlıdır (4).

2.3.4: Schirmer testi:

Kuru göz düşünülen hastalarda gözyaşı akımını ve gözyaşı aköz üretimini ölçmek amacıyla kullanılır. Kapak manüplasyonu, biyomikroskopik muayene, anestetik veya boya damlatılması sonucu etkileyebileceğinden hastada ilk önce Schirmer testi yapılmalıdır. 5x35mm'lik filtre kağıdı alt kapağın 1/3 orta ve 1/3 dış bileşke yerine kıvrılarak alt fornikse yerleştirilir. Korneaya dokunmasından kaçınılmalıdır. 5 dk. içinde kağıdın ıslanma miktarı mm cinsinden ölçülür ancak bu ölçüm aynı kişide bile değişiklik gösterir ve filtre kağıdında bir miktar refleks salgıya yol açar. Bu Schirmer 1 testi olarak tanımlanırken Schirmer 2 testinde pamuk uçlu aplikatörle nasal mukoza uyarılarak maksimum refleks salgı ölçülmeye çalışılır (3,36).

Bazal Schirmer testinde (BST) ise göze topikal anestetik damlatılıp "cul-de sac" daki fazla sıvı alınarak filtre kağıdı yerleştirilir. Burada amaç basal sekresyonu ölçmektir. Anestezi

uygulanması refleks salınımının tamamını suprese etmesede filtre kağıdı yerleştirildiğindeki başlangıç refleksi ortadan kaldırmaktadır (2,6). Holly tarafından geliştirilen kinetik gözyaşı akım testinde filtre kağıdının çevresine sarılan plastik bir bandaj yardımı ile buharlaşma önlenerek farklı zaman dilimlerinde ıslanma miktarı ölçülebilmektedir. Bu yöntemin klinik kullanıma adaptasyonu gelecekte gözyaşı akımının çok daha anlamlı biçimde değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır (3).

2.3.5: Mukus Fern testi (MFT):

Musin eksikliğinin gösterilmesinde ucuz ve kolay uygulanabilen bir testtir. Glukoprotein solüsyonların oda ısısında kurumaya bırakıldıklarında kristalizasyon gösterme özelliğine dayanır. Fernizasyon, yüksek molekül ağırlıklı polimerle elektrolitlerin etkileşimleri sonucu ortaya çıkar. Tobborra, Okumoto ve daha sonra Rolando tarafından gözyaşındaki mukusun kalitatif değerlendirilmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir (37). Kuru gözde glukoproteinlerle elektrolitler arasındaki denge bozulduğu için mukus fernizasyonu belirgin olarak azalır (38).

2.3.6: İmpresyon sitolojisi:

Kolay uygulanabilen, invaziv olmayan ve biyopsiye gereksinim göstermeksizin konjonktiva hücrelerinin incelenmesinde kullanılan bir yöntemdir (3). İlk kez 1977 de Egbert ve ark., basit konjonktiva biyopsisi olarak isimlendirdikleri bu teknikde selüloz asetatlı filtre kağıdı (millipor) kullanarak konjonktiva yüzeyini değerlendirdiler (9). Bu yöntem birçok araştırmacı tarafından değişik alanlarda kullanılmıştır (3,4,10-15,20-23,39-44).

0.022-0.045 µm por çapındaki filtre kağıtlarının yapışma özelliği fazla olan mat yüzeyi kullanılarak palpebral ve bulbar konjonktivaya uygulanır. 3-5 sn hafif bası yapıldıktan sonra kaldırılır ve fiksasyon solüsyonlarına konur. Fikse edildikten sonra hematoksilen ve/veya PAS ile veya Tseng tarafından (45) tarif edilen Gill'in modifiye Papanicolou tekniği ile boyanıp lam lamel arasında ışık mikroskopunda incelenir. Lokal anestezi kullanılması sonucu etkilememektedir (10,25).

Epitel hücrelerinin morfolojisi ve goblet hücrelerinin yoğunluğuna göre Nelson ve Tseng tarafından iki farklı şekilde evrelendirilmiştir. Nelson'un "0-1-2-3" ve Tseng'in "0-1-2-3-4-5" şeklinde yaptıkları evrelendirmede dikkat ettikleri noktalar şunlardır (45,46).

1. Epitel hücrelerinde büyümeler, seperasyon, anizositoz, keratinizasyon, çekirdek/sitoplazma oranı.

2. Goblet hücrelerinin miktarı.

Bu şekilde epitel hücrelerinin skuamöz metaplazi süreci ve goblet hücre yoğunluğu incelenmektedir. Kuru gözde konjonktiva epitel hücrelerinde büyüme, nükleositoplazmik oranda düşme, ayrılma, keratinizasyon ve bazofilik sitoplazma boyanması yanında goblet hücrelerinde sayıca azalma ve küçülmede tespit edilir (20). Adams, konjonktiva mukus morfolojisi için bu invaziv olmayan yöntemden yararlanmıştır (41). Oküler yüzey hastalıklarında skuamöz metaplazi ve goblet hücre yoğunluğunun azalması spesifik olmayan hassas bir indikatör olarak gösterilmektedir (12,16,18,46,47,48). Buna dayanarak birçok araştırmacı tarafından impresyon sitolojisi oküler yüzey hastalıklarının tanısında ve takibinde kullanılmıştır (12,17,19,21). Kseroformalmi tanısı ve takibinde de etkili olarak kullanılabilir (10,12). İmpresyon sitolojisi ile baseline serum vitamin A düzeyi arasında ilişki tespit edilmiştir (25,26).

2.4: Psöriazis

Psöriazis, aşırı epidermis proliferasyonu ile karakterize kronik bir cilt hastalığıdır. Sıklıkla, jeografik, sınırlı, üstü gümüş beyazı tabaka ile kaplı eritematöz plaklar şeklinde ortaya çıkar. Herhangi bir yaşta görülebilmekle beraber, genellikle üçüncü dekatta ve kadınlarda daha fazla görülür. İki cinste eşit sıklıkla görülür. Psöriaziste primer defekt bilinmemektedir; fakat heredite önemli bir faktör olarak saptanmıştır. Travma, infeksiyon ve stres tetik çekici faktörler olabilir (49-51).

Oküler bulgular, psöriazisli hastaların %10'unda mevcuttur. Göz kapağı cildinde ödem, hiperemi ve deskuamasyon ile karakterize blefarit ortaya çıkar ve bu plaklar konjonktivaya ulaşarak irritasyon, yabancı cisim hissine neden olabilir. Ayrıca psöriazis, mukoid sekresyon ile beraber non-spesifik, kronik bir konjonktivitede neden olabilir. Nadiren, korneada superfisyal ve derin opasiteler, vaskülarizasyon, periferik infiltrasyon ve incelme olabilir. Diğer bulgular arasında trikiiazis, madarozis, KKC, keratit, üveit ve korioretinopati mevcuttur (51-55).

2.5: Akne vulgaris

Akne vulgaris komedon, papüller, püstüler, nodüler ve kist formasyonu ile karakterize pilosebaceöz foliküler bir hastalıktır. Çoğunlukla 12 ve 25 yaşlarda rastlanılır. Puberte döneminden sonra üçüncü, dördüncü hatta beşinci dekadlarda da gözlenebilmektedir. Akne primer defekt saç folikülünün infundibulumunda keratinöz plakların oluşumudur. Keratinöz plakların oluşumunda, 2 majör faktör sebaceöz glandın androjenik stimülasyonu ve Propionibacterium acnes tarafından foliküllerin kolonizasyonudur (56-59).

Akne başlangıcı, puperte döneminde sekresyonun başlamasıyla açıklanmaktadır. P. acnes metabolik aktivitesiyle serbest asitlerin salınması akne vulgariste, temel faktörü oluşturduğu düşünülmektedir. Akne lezyonlarının gelişmesindeki patoloji foliküllerin obstruksiyonuna neden olduğu anormal keratinizasyon süreci olup, obstrükte foliküllerde sebum üretiminin artması, bu ortamda P. acnes gibi mikroorganizmaların artışı ve inflamasyon oluşumudur. Akne vulgarisin sebeseöz glandları tutmasına bağlı olarak blefarokonjoktivite gelişebilir. Akne vulgarisin tedavisinde kullanılan isotretinoin'in 0,5-1 mg/kg/gün dozlarının kullanımı sırasında gelişen yan etkilerden bir tanesi konjoktivittir (56-60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ağustos 2005-Şubat 2006 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı'nda yapıldı. Bu süre içinde CÜTF Dermatoloji AD polikliniğine psöriazis ve akne vulgaris tanısı konan toplam 63 olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya Psöriazisli 31 olgunun 62 gözü ve Akne vulgarisli 32 olgunun 64 gözü alındı. Bu iki gruba alınan hastalarda Psöriazis ve Akne vulgaris dışında sistemik hastalığı olan, hastalığı ile ilgili ilaçlardan başka bir ilaç kullanan, kapak ve kirpik deformitesi olan ve daha önce oküler cerrahi geçiren hastalar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubuna ise refraksiyon kusuru hariç normal göz muayenesine sahip, sistemik herhangi bir hastalığı olmayan ve topikal veya sistemik ilaç kullanmayan 35 olgunun 70 gözü alındı.

Çalışmaya başlamadan önce CÜTF etik kurulundan çalışma onayı alındı (Karar No: 2005-10/2). Ayrıca her hastadan yazılı olarak onayları alındı. Çalışmaya alınan tüm olguların görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü, ön segment muayenesi ve fundus muayenesini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Muayenede oküler patoloji ve yanma, batma, kaşıntı, sulanma, uyku hali ve kuruluk hissi gibi şikayetleri kaydedildi.

Tüm olgulara ilk gün GKZ testi, 15 dakika sonra Schirmer testi, ertesi gün mukus fern testi ve impresyon sitolojisi uygulandı. GKZ ölçümü için, topikal anestetik madde kullanılmaksızın, floresein emdirilmiş kağıtlar ıslatılarak alt fornikse değdirildi. Muayene sırasında Norn'un tanımlamalarına uyuldu (8). Hastanın 3-4 kez gözünü kırpması istenerek floreseinin yayılması sağlandı. Biyomikroskopta, mavi kobalt filtre kullanılarak geniş aydınlatma ile gözyaşı filmi incelendi. Son göz kırpmadan sonra ilk kuru nokta görülene kadar geçen süre saptandı. Ölçüm 3 kez tekrarlandı ve ortalama değer alındı. 10 sn'nin altındaki değerler kuru göz olarak kabul edildi.

Schirmer testi için standart Schirmer filtre kağıdı (Clement clarke international) topikal anestetik (%0,5 proparacaine hydrochloride) damlatıldıktan sonra alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yere gelecek şekilde alt fornikse yerleştirildi. Korneaya değmemesine dikkat edildi. Hastalara başlarını dik ve gözlerini açık tutmaları, gerektiğinde gözlerini kırabilecekleri söylendi. 5 dk sonunda kapak kenarından itibaren ıslanan kısım ölçüldü. 10 mm altındaki değerler kuru göz olarak kabul edildi.

Mukus fern testi için, konjonktiva tahrişinden kaçınılarak topikal anestezi kullanılmadan alt foniksdan kılcal tüp yardımıyla alınan 2-3 µl gözyaşı, temiz bir lam üzerinde oda ısısında kurumaya bırakıldı ve daha sonra ışık mikroskobunda 40 ve 100

büyütmede incelendi. Değerlendirilen preparatlardan bazılarında iki tipinde özellikleri de bulunuyordu. Ağır olan tip kaydedildi. Rolando'nun tarif ettiği şekilde mukus kristalizasyon paterni 4 grupta sınıflandırıldı (19).

Tip I: Düzenli yapraklar arasında mesafe olmaksızın çok sıkı dallanma gösteren fernizasyon vardır.

Tip II: Fernizasyon paterni daha küçük, daha az dallanma göstermekte ve yapraklar arasında boşluklar vardır.

Tip III: Daha küçük yapraklar vardır. Dallanmalar çok az veya hemen hiç yoktur. Geniş boş alanlar dikkati çekmektedir.

Tip IV: Hiç kristal yoktur veya çok seyrek. Mukus birikintileri ve amorf yapılar dikkati çeker.

İmpresyon sitolojisi örnekleri her iki göze %0,5 proparacaine hydrochloride damlatılarak lokal anestezi sağlandıktan sonra alındı. 0.25 µm por çaplı selüloz filtre kağıdı (MFS, Advantec MFS) temporal interpalpebral konjonktiva için 3mm kare, alt nasal konjonktiva için 3mm üçgen ve üst bulber konjonktiva için 3x4 mm beşgen şeklinde kesildi. Dişsiz bir penset yardımıyla mat yüzeyi konjonktivaya 3-5sn bastırıldı. Filtre kağıdı yapıştığı konjonktivadan yavaşça kaldırıldıktan sonra %95 etil alkol içeren fiksasyon solüsyonuna kondu. Örnekler, Tseng tarafından tarif edilen Gill'in modifiye Papanicolau tekniği ile boyanarak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında ışık mikroskobu ile tek bir otör tarafından (DS) incelendi (45). İncelenen örnekler, Nelson tarafından tarif edilen konjonktiva epitel hücre morfolojisi ve goblet hücre yoğunluğuna göre yapılan evrelendirmeye göre gruplandırıldı (46).

Grade 0: Epitel hücreleri küçük ve yuvarlaktır. Sitoplazma eozinofilik boyanır. Nükleus küçük ve bazofiliktir. Nükleositoplazmik oran 1/2 dir. Goblet hücreleri yoğun, dolgun ve oval karakterde olup PAS pozitif sitoplazmalıdır.

Grade I: Epitel hücreleri hafif büyük ve poligonaldır. Sitoplazma eozinofilik boyanır. Nükleositoplazmik oran 1/3 dür. Goblet hücreleri sayıca azalmış olmasına rağmen dolgun ve oval, PAS pozitif sitoplazmalıdır.

Grade II: Epitel hücreleri büyük ve poligonaldır. Değişik boyanma gösteren sitoplazma ve nadiren multinükleus vardır. Nükleositoplazmik oran 1/4-1/5 dir. Goblet hücreleri sayıca belirgin biçimde azalmış ve küçüktür. Hüresel sınırları belirsizleşmiştir. Daha hafif olarak PAS pozitif boyanma vardır.

Grade III: Epitel hücreleri büyük ve poligonaldır. Sitoplazma bazofilik boyanır. Nükleus küçük, piknotik ve çoğu hücrede mevcut değildir. Nükleositoplazmik oran 1/6 dan fazladır. Goblet hücreleri bütünüyle yok olmuştur.

Çalışmamızın verileri SPSS (ver:10.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde varyans analizi, Tukey testi ve Khi-kare testi uygulandı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama, \pm standart sapma, birey sayısı ve %' i şeklinde belirtilmiş olup yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı. Akne vulgaris, psöriazis ve kontrol grubunun temporal, nasal ve üst bulber böldelerindeki İS grade değerlerinin ortancaları Kruskal-Wallis ANOVA testi ile karşılaştırıldı. İkişerli grup karşılaştırılmasında Post hoc testi olarak Tukey testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan akne vulgaris grubundaki 32 olgunun 21'i (%65.6) kadın, 11'i (%34.4) erkek ve yaş ortalaması 28.18 ± 6.36 yıl (15-46 yıl), psöriazis grubundaki 31 olgunun 12'i (%38.7) kadın, 19'u (%61.3) erkek ve yaş ortalaması 29.58 ± 10.71 yıl (10-50 yıl), kontrol grubundaki 35 olgunun 18'i (%51.4) kadın, 17'ssi (% 48.6) erkek ve yaş ortalaması ise 29.57 ± 10.02 yıl (10-50 yıl) idi. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Akne olgularının 9'unda (%28.12) skuamöz blefarit mevcut idi. 22 olguda (%68.75) oküler yüzey hastalıklarına ait şikayetler vardı. Psöriazis olgularının 16'sında (%51.61) oküler yüzey hastalıklarına ait şikayetler ve 15'inde (%48.4) skuamöz blefarit saptandı.

Tablo 4.1: Akne, psöriazis ve kontrol grubunda GKZ, BST ve MFT Sonuçları

Gruplar	GKZ	BST
Akne	9.15 ± 5.75	15.45 ± 7.16
Psöriazis	7.35 ± 5.69	14.16 ± 6.96
Kontrol	13.04 ± 6.45	14.44 ± 6.74
Sonuç	F=15.69, P=0.0001	F=0.50, P=0.605

Üç grubun GKZ ve BST sonuçları tablo 1'de verilmiştir. GKZ sonuçları akne grubunda 9.15 ± 5.75 sn, psöriazis grubunda 7.35 ± 5.69 sn ve kontrol grubunda ise 13.04 ± 6.45 sn idi. Üç grubun GKZ değerleri ikişerli karşılaştırıldığında akne ve psöriazis grubunun değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p = 0.0001$, $p < 0.05$), fakat akne ile psöriazis grupları arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

BST sonuçları akne vulgaris grubunda 15.45 ± 7.16 mm, psöriazis grubunda 14.16 ± 6.96 mm ve kontrol grubunda ise 14.44 ± 6.74 mm idi. Gruplara ait BST değerleri birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo4. 2:Gruplara ait MFT sonuçları

Gruplar	Tip I		Tip II		Tip III		Tip IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Akne	19	29.7	11	17.2	20	31.3	14	21.9
Psöriazis	8	12.9	13	20.9	27	43.5	14	22.6
Kontrol	29	41.4	26	37.2	14	20	1	1.4

MFT sonuçları tablo 2’de verilmiştir. MFT tiplemesine göre tip I patern akne vulgaris olgularında %29.7, psöriazis olgularında %12.9 ve kontrol grubunda ise %41.4 idi. Tip II patern akne vulgaris olgularında %17.2, psöriazis olgularında %20.9 ve kontrol grubunda %37.2 idi. Tip III paterni akne vulgaris olgularında %31.3, psöriazis olgularında %43.5 ve kontrol grubunda ise %20 idi. Tip IV paterni akne vulgaris olgularında %21.9, psöriazis olgularında %22.6 ve kontrol grubunda %1.4 olarak saptandı. Üç grup tip patern açısından karşılaştırıldığında akne ve psöriazisli olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde tip I ve II paterninin düşük buna karşın tip III ve IV paternin ise yüksek olduğu saptandı ($p=0.0001$, $p<0.005$).

Tablo 4.3: Gruplar ait alt nazal impresyon sitoloji sonuçları

Gruplar	Grade 0		Grade I		Grade II		Grade III	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Akne	3	4.7	12	18.8	26	40.6	23	35.9
Psöriazis	7	11.3	14	22.6	22	35.5	19	30.6
Kontrol	4	5.7	18	25.7	19	27.1	29	41.4

$\chi^2= 5.83$ $p= 0.442$

Üç grubun alt nazal konjonktivasından alınan impresyon sitoloji (İS) örneklerinin sonuçları tablo 3’de verilmiştir. Her üç grubun İS grade’leri kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca her grubun İS sonuçları grade 0 ile I ve Grade II ile III sonuçları toplandı ve gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Grade 0-I akne grubunda %23.5, psöriazis grubunda %33.9 ve kontrol grubunda %31.4 idi. Grade II-III akne grubunda %76.5, psöriazis grubunda %66.5 ve kontrol grubunda %68.5 idi. Gruplar arasında alt nazal konjonktiva İS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4.4: Gruplara ait temporal interpalpebral aralık impresyon sitoloji sonuçları

Gruplar	Grade 0		Grade I		Grade II		Grade III	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Akne	3	4.7	11	17.2	26	40.6	24	37.5
Psöriazis	5	8.1	14	22.6	25	40.3	18	29.0
Kontrol	4	5.7	10	14.3	18	25.7	38	54.3

$\chi^2= 10.08$ $p= 0.121$

Üç grubun temporal interpalpebral konjonktivasından alınan İS örneklerinin sonuçları tablo 4’de verilmiştir. Her üç grubun İS grade’leri kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca her grubun İS sonuçları grade 0 ile I ve Grade II ile III sonuçları toplandı ve gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Grade 0-I akne grubunda %21.9, psöriazis grubunda %30.7 ve kontrol grubunda %20 idi. Grade II-III akne grubunda %78.1, psöriazis grubunda %69.3 ve kontrol grubunda %80 idi. Gruplar arasında temporal interpalpebral İS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4.5: Gruplara ait üst bulber konjonktiva impresyon sitoloji sonuçları

Gruplar	Grade 0		Grade I		Grade II		Grade III	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Akne	6	9.4	16	25.0	18	28.1	24	37.5
Psöriazis	5	8.1	14	22.6	19	30.6	24	38.7
Kontrol	12	17.1	16	22.9	12	17.1	30	42.9

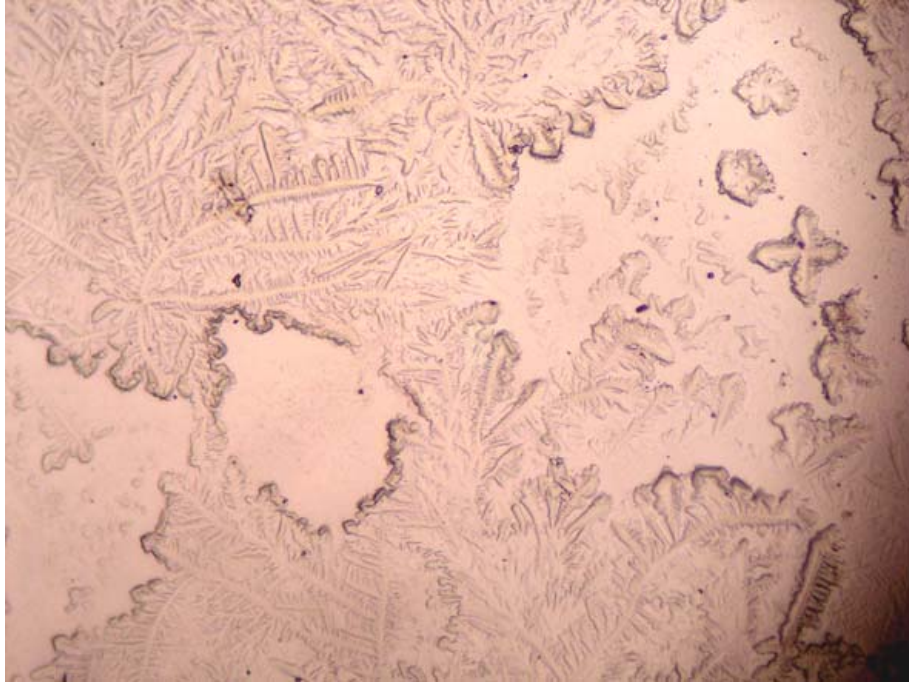
$\chi^2= 5.89$ $P= 0.435$

Üç grubun üst bulber konjonktivasından alınan İS örneklerinin sonuçları tablo 5’de verilmiştir. Her üç grubun İS grade’leri kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca her grubun İS sonuçları grade 0 ile I ve Grade II ile III sonuçları toplandı ve gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Grade 0-I akne grubunda %34.4, psöriazis grubunda %30.7 ve kontrol grubunda %40 idi. Grade II-III akne grubunda %65.6, psöriazis grubunda %69.3 ve kontrol grubunda %60 idi. Gruplar arasında üst bulber konjonktiva İS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4.6: Gruplara ait konjonktiva impresyon sitoloji ortalama sonuçları

Gruplar	Grade 0		Grade I		Grade II		Grade III	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Akne	4	9.4	13	25.0	23.4	28.1	23.7	37.5
Psöriazis	5.7	8.1	14	22.6	22	30.6	20.4	38.7
Kontrol	6.7	17.1	14.7	22.9	16.4	17.1	32.4	42.9

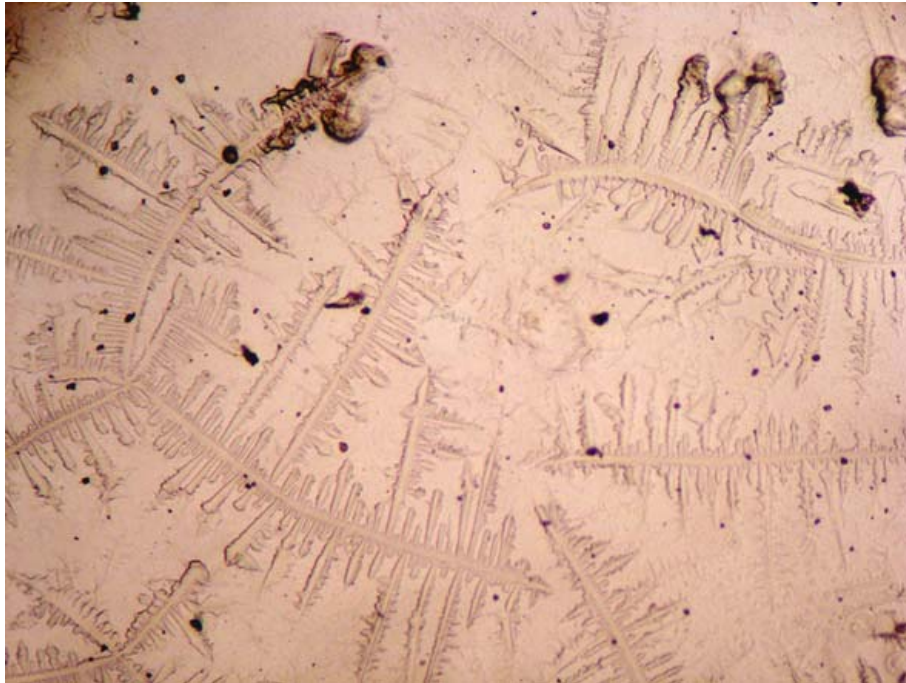
Üç bölgeden alınan İS ortalama sonuçları tablo 6’da verilmiştir. Üç grup arasında ortalama İS sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).



Resim 4.1: Mukus fern testi tip I patern (MFT 100)



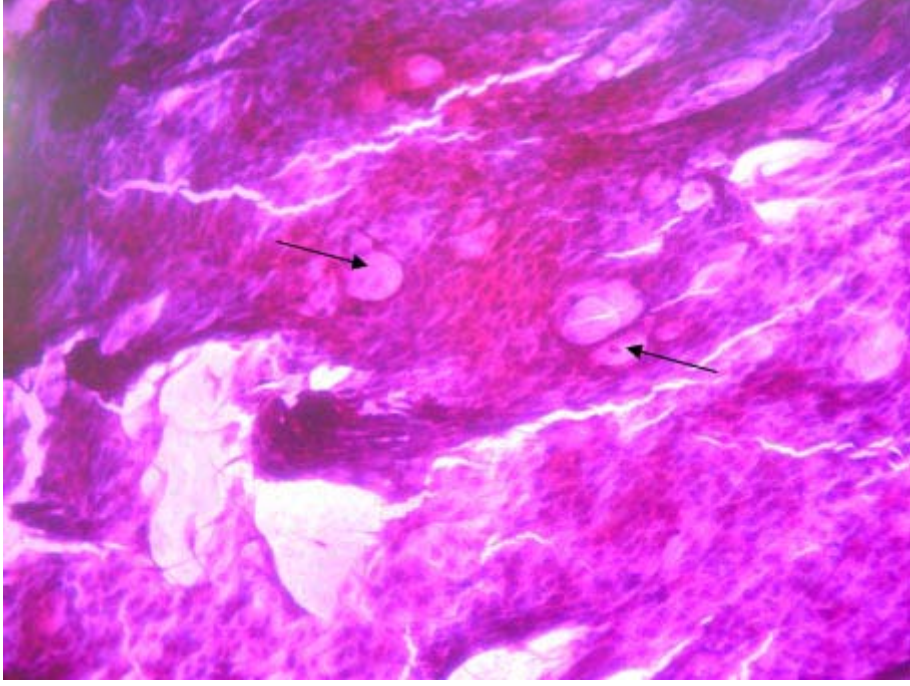
Resim 4.2: Mukus fern testi tip II patern (MFT 100)



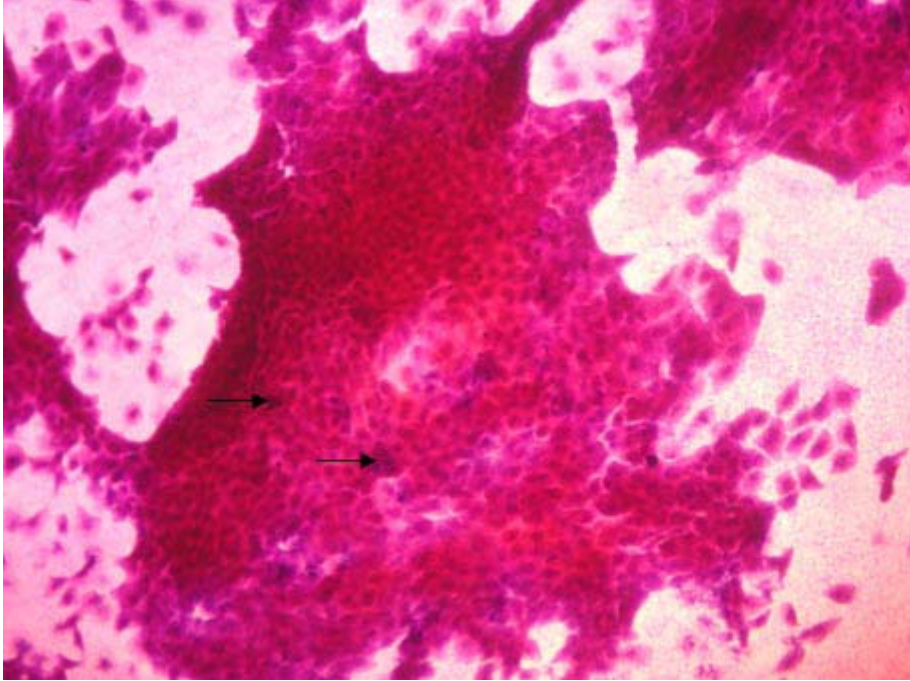
Resim 4.3: Mukus fern testi tip III patern (MFT 100)



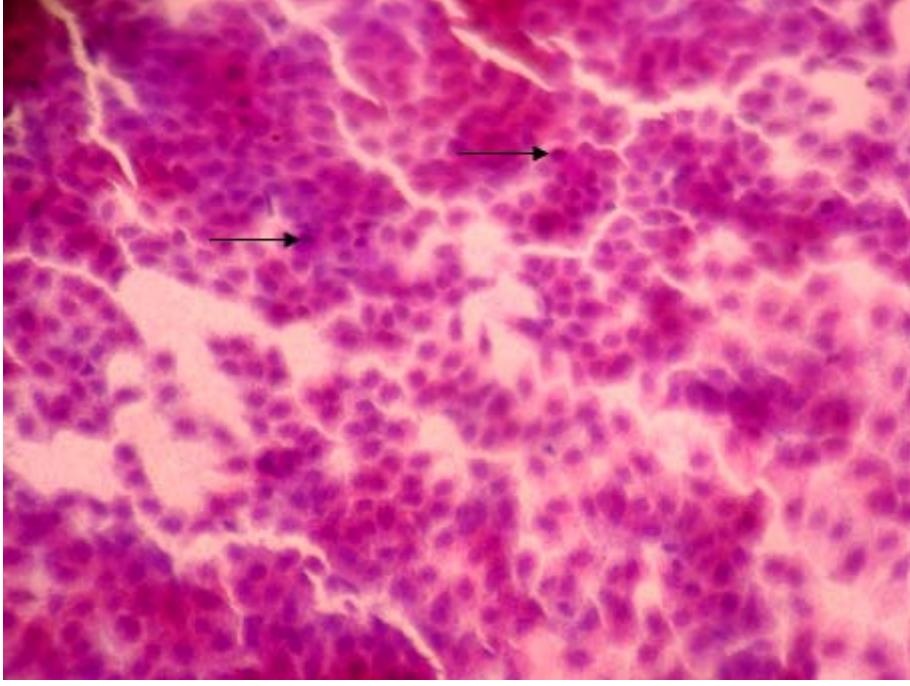
Resim 4.4: Mukus fern testi tip IV patern (MFT 100)



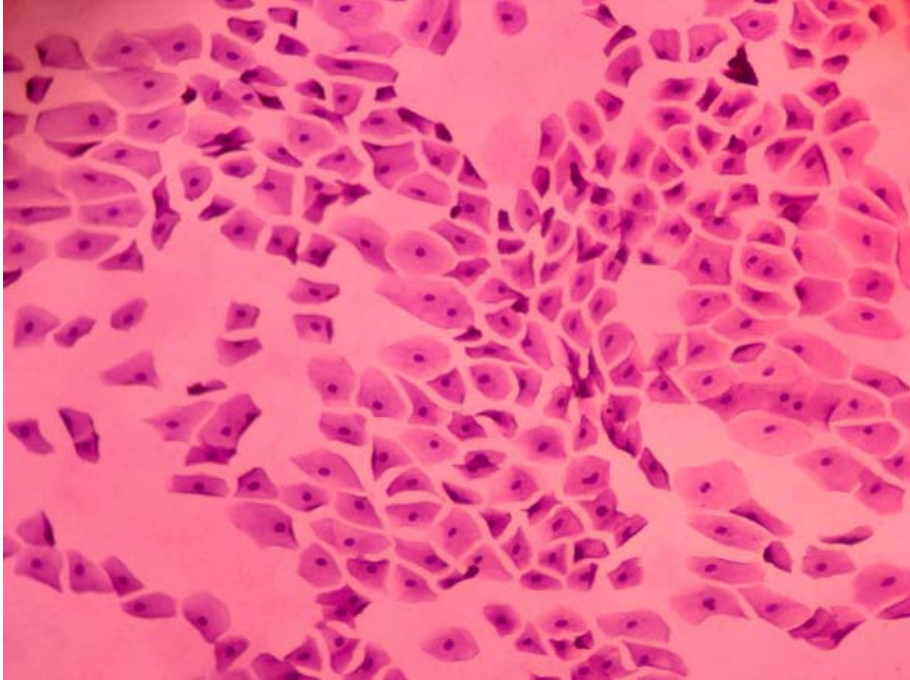
Resim 4.5: Grade 0 konjonktiva epitel ve goblet hücreleri (ok) (Mod Papx10)



Resim 4.6: Grade I konjonktiva epitel ve goblet hücreleri (ok) (Mod Papx10)



Resim 4.7: Grade II konjonktiva epitel ve goblet hücre farklılaşması (ok) (Mod Papx25)



Resim 4.8: Grade III konjonktiva epitel hücreleri farklılaşması (ok) (Mod Papx50)

5. TARTIŞMA

Kuru göz gözyaşı film tabaksının en az bir tanesinin eksikliği ile oluşan, oküler pemfigoid, alkali yanıkları, psöriazis, sjögren sendromu, superior limbik keratokonjonktivit gibi koşullar altında gelişen semptomatik bir durumdur (3). Oküler yüzey hastalıklarının tanısında GKZ ve Schirmer testi gibi alışılmış yöntemler her zaman kesin bilgi vermemektedir. İmpresyon sitolojisi ile konjonktiva hücre değişikliklerinin incelenmesinin tanıda daha objektif ve güvenilir olduğu bildirilmektedir (10-14). Bu çalışmada akne vulgaris ve psöriazis olgularında GKZ ve BST, MFT ve impresyon sitolojisi testleri ile oküler yüzeyde olan değişiklikler araştırıldı.

Psöriazis, jeografik, sınırlı, üstü gümüş beyazı tabaka ile kaplı eritematöz plaklar şeklinde ortaya çıkan, aşırı epidermis proliferasyonu ile karakterize kronik bir cilt hastalığıdır (49-51). Göz kapağı cildinde ödem, hiperemi ve deskuamasyon plakları ile karakterize blefarit ortaya çıkar ve bu plaklar konjonktivaya ulaşarak irritasyon, yabancı cisim hissine neden olabilir. Ayrıca psöriazis, mukoid sekresyon ile beraber non-spesifik, kronik bir konjonktivite de neden olabilir. Diğer bulgular arasında trikiiazis, madarozis, KKC, keratit, üveit ve korioretinopati mevcuttur (51-55). Akne vulgaris komedon, papüller, püstüler, nodüler ve kist formasyonu ile karakterize pilosebaceöz foliküler bir hastalıktır Blefarokonjonktivit ve özellikle *Staphylococcus aureus* blefariti akne vulgarisde sık görülür (59,61,62). Buna bağlı yanma, batma, kaşıntı gibi oküler şikayetler olabilir. Çalışmamızda bu hastalarda saptanan en sık oküler patoloji skuamöz blefarit olarak bulundu. Çalışmaya alınan akne olgularının %28.1'inde ve psöriazisli olguların ise %48'inde skuamöz blefarit mevcuttu. Buna bağlı olarak akne vulgarisli olguların %68.8'inde, psöriazis olgularının % 51.6'sında yanma, batma, kaşıntı, yabancı cisim hissi gibi göze ait şikayetleri mevcuttu.

Blefaritte meibomian gland orifisleri tıkanır ve meibomian gland disfonksiyonuna neden olur. Meibomian gland disfonksiyonunda özellikle lipid tabakasının eksikliğine bağlı olarak aköz tabakasında eksiklik olmadan da kuru göz olabilir (66-68). Bunun yanında kuru hava, hava kirliliği ve çevresel etkenlerde büyük oranda en dış tabaka olan lipid tabakada bozulmaya neden olabilir (69-70). GKZ, prekorneal gözyaşı filminin mukus ve lipid komponentlerinin eksikliğini, BST ise aköz gözyaşı sekresyon eksikliğini değerlendirmede kullanılan testlerdir (3,7,8). Psöriazis ve akne vulgaris gibi daha çok lipid tabakayı tutan olgularda gözyaşını değerlendirmek için GKZ testi, BST'e göre daha hassas sonuç vereceği aşikardır. Çalışma sonuçları da hem psöriazis hemde akne vulgarisli olgularda gözyaşı tabakasının tutulduğunu göstermiştir. Bu çalışmada akne ve psöriazis grubunun GKZ

değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı. Fakat psöriazis ve akne vulgarisli olgular arasında anlamlı bir fark yoktu. Buna karşın üç grup arasında BST sonuçları arasında anlamlı bir fark yoktu. GKZ ve BST sonuçları göz önüne alındığında, bu iki grup olgularda gözyaşı lipid tabakanın diğer tabakalara göre daha fazla etkilendiği ve şayet bu olgularda kuru göz ortaya çıkacak ise bunun nedeninin lipid tabaka yetmezliğine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Fakat diğer taraftan yapılan bir çalışmada Schirmer testinin, farklı sonuçlar verebileceği, hatta aynı kişiye aynı ortam ve şartlarda uygulandığında bile büyük varyasyonlar gösterebileceğinden güvenilirliğinin az olduğu bildirilmiştir (6). Başka bir çalışmada ise topikal anestezi ile gözyaşının refleks salgısının tamamen ortadan kalkmadığı, sadece başlangıçtaki Schirmer kağıdının meydana getirdiği refleks salgının engellendiği bildirilmiştir (36). Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde GKZ'nın BST'ye göre daha güvenli ve doğru sonuçlar verebileceği düşünülebilir. Öte yandan daha önce yapılan çalışmalarda ise tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir. Karabulut ve ark (71) psöriazisli olguları kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında GKZ sonuçlarını anlamlı olarak düşük bulduklarını ve BST sonuçlarında ise anlamlı fark bulmadıklarını bildirmişlerdir. Alp ve ark (72) ise akne vulgarisli olgularda kontrol grubuna göre GKZ ve BST sonuçlarında anlamlı fark bulmadıklarını bildirmişlerdir.

MFT'de, gözyaşındaki mukusun içerdiği protein ve elektrolitlerin miktarı ve aralarındaki dengeye bağlı olarak meydana gelen kristalizasyonla mukus kalitatif olarak değerlendirilebilmektedir (37). MFT, goblet hücrelerinin direk sekresyon ürünlerini değerlendirir. Basit ve kolay uygulanabilen bir test olan MFT'nin, kuru göz ve normal olguların ayırıcı tanısında irritatif etkisi fazla olan rose bengal boyamadan daha hassas olduğu bildirilmiştir (38). Tip III ve Tip IV paternli olgular kuru göz olarak kabul edilmektedir (37). Bu çalışmada Tip III ve IV paterni akne vulgaris ve psöriazisli olgularda yüksek bulundu. Tip III ve IV paterni akne vulgarisli olgularda %53.12, psöriazisli olgularda %66.12 ve kontrol grubunda %21.42 idi. Tip III ve IV paterni kuru gözlü olgularda Elçioğlu ve ark (22) %90.91; Rolando ve ark (37) %91.7; Taşındı ve ark (48) %60 oranında bulmuşlardır. Yapılan çalışmalarla oranlar aynı olmasa da bu çalışmanın sonuçları diğer çalışmalarla uyumlu idi.

Oküler yüzey hastalıklarında konjonktivanın skuamöz metaplazisi ve goblet hücre kaybı spesifik olmayan hassas bir indikatördür (12,16,18,46-48). Skuamöz metaplazinin derecesi oküler yüzey hastalıklarındaki harabiyetin ciddiyeti ile ilişkilidir (20,21). Kuru göz ve diğer oküler yüzey hastalıklarında gözlenen skuamöz metaplazinin erken tanısı ve derecesi, en iyi impresyon sitolojisi ile değerlendirilebilmektedir (11). Bu yöntem ilk kez Egbert

tarafından kolay uygulanabilen, invaziv olmayan, Millipore filtre kağıdı kullanılarak yapılan basit konjonktiva biyopsisi olarak oftalmolojide uygulamaya girmiştir (10). Daha sonra çeşitli araştırmacılar tarafından klinik tanı ve takip yöntemi olarak kullanılmıştır (10-23,40).

Yapılan patoloji çalışmalarında görülmüştür ki goblet hücre kaybı skuamöz metaplazinin erken bulgusu iken keratinizasyon geç bulgusudur (18). Skuamöz metaplazinin gerçek patogenezi bilinmese de iki mekanizma ileri sürülmektedir. Bunlar, skara bağlı vaskülarizasyon kaybı sonucu normal epitel diferansiyasyonunu sağlayan dolaşım faktörlerinin (vitamin A gibi) lokal eksikliği veya aşırı inflamasyona bağlı epitel değişimidir. Bu iki mekanizma arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir (28,45).

Konjonktivadaki goblet hücreleri gözyaşındaki musinin ana kaynağıdır. Musin gözyaşı tabakasının stabilitesinde, oküler yüzeyin ıslanabilmesinde önemli rol oynamaktadır (1). Goblet hücre yoğunluğu belli oranda vaskülarizasyona ve dolaşım ile gelen faktörlere bağlıdır (16,28). Goblet hücreleri normal dışı durumlara daha duyarlıdır ve kolayca kayba uğramaktadır (16,46).

Nelson tarafından epitel hücreindeki değişiklikler, nükleositol plazma oranı, anizositoz varlığı ve goblet hücre yoğunluğuna dayanılarak yapılan sınıflandırma bu çalışmada kullanıldı. Gill'in modifiye Papanicolau tekniği ile örnekler boyandığında sitoplazmadaki metakromatik değişiklikler daha iyi gösterildiğinden birçok araştırmacı gibi tarafımızdan da tercih edildi.

Birçok araştırmacı kuru göz olguları ile kontrol grupları arasında konjonktiva epitelinin yapısı ve goblet hücre yoğunluğu açısından belirgin fark olduğunu bulmuşlardır (14,16). Kuru gözlü olguların bulber konjonktivasından alınan biyopside gözlenen epitel hücrelerindeki anizositoz, seperasyon ve goblet hücrelerinin yoğunluğundaki azalma, impresyon sitolojisi ile de saptanmıştır (20,47,48). İnvaziv olmayan impresyon sitolojisi tekniği biyopsinin aksine incelenen dokunun yapısını bozmamakta ve tekrarlanabilmektedir (3). Özellikle kuru gözlü olgularda konjonktiva biopsisi ağırlıdır. Oküler yüzey hastalıklarının takibinde ve tedavisinde biyopsinin tekrarlanması güç ve pratik olmadığı vurgulanmıştır (10,47). Bu nedenle impresyon sitolojisi tanı, takip, tedavide kolaylık ve pratiklik sağlamaktadır.

Kuru göz tanısı için kullanılan Schirmer ve GKZ testi normal değerlerde olsa bile bazı araştırmacılar, impresyon sitolojisinde anormallikler olduğunu bildirmişlerdir (23,55,71-73). Maumenee, gözyaşı filmi normal olduğu zamanda bile konjonktiva keratinizasyonuna rastlanabildiğini bildirmiştir (73). Erda ve ark (23) konjonktivada metaplazi oluşmasına

rağmen Schirmer ve GKZ testlerinin normal sonuçlar ortaya koyabildiğini rapor etmişlerdir. Alp ve ark (72) Grade II metaplazi ile uyumlu olgularının Schirmer ve GKZ testlerinin normal olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada ise beklentilerin tersine psöriazisli ve akne vulgarisli olguların İS grade II ve III oranları yüksek olmasına karşın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuçlar göz önüne alındığında hem 2 hasta grubunda hemde kontrol grubunda skuamöz metaplazinin yüksek olduğunu ve kontrol olgularında bile kuru göz eğiliminin yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmada skuamöz metaplazi ile uyumlu olarak psöriazis ve akne vulgarisli olgularda hem skuamöz blefarit hem de oküler yüzey rahatsızlığına ait şikayetler mevcuttu. Psöriazisde, hastalığın kendisi yada tedavi komplikasyonundan ziyade primer olarak konjonktivayı tutarak inflamasyona neden olabileceği bildirilmiştir (28,52,53,71). Bunun yanında blefarit de, meibomian glandda inflamasyon oluşturup bulber konjonktivayı etkileyerek epitelde hiperkeratinizasyona neden olabilir (63-67). Bu teoriyi destekleyen çalışmalar mevcuttur. Karabulut ve ark (71) psöriazisli olgularda skuamöz metaplazi saptadıklarını, Alp ve ark (72) ise akne vulgarisli olgularda skuamöz metaplazi değişiklikleri olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise akne vulgaris olgularında skuamöz metaplazinin, blefarokonjonktivitin dokuda oluşturduğu inflamasyondan kaynaklandığını bildirilmiştir (63). Bu çalışmada kontrol grubunda beklenmeyen bir şekilde yüksek oranda skuamöz metaplazi saptandı. Bunun nedenini tam olarak açıklayamasak da çalışmaya alınan olguların çevresel şartlardan etkilenmesinin bu sonuçlar üzerine etkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu olguların yaşadığı çevrede hava kirliliğinin ve kuru havanın belirgin bir etmen olması olasıdır. Frank kuru havanın gözde irritasyona, prekorneal gözyaşında instablite ve bulber konjonktivada epitelyal zararlanmaya neden olduğunu bildirmiştir (74). Buna benzer bazı çalışmalarda da kuru hava ve hava kirliliğinin GKZ ve Schirmer testinde düşme, epitelyal zararlanmaya neden olduğu bildirilmiştir (74-77). Tüm bunlara rağmen MFT sonuçları göz önüne alındığında, bu teorinin kontrol olgularında İS'de goblet hücre yoğunluğunun azalmasını açıklayacak yeterlilikte olduğunu düşünmemekteyiz. Zira goblet hücre sekresyon fonksiyonunu gösteren MFT sonuçları, psöriazis ve akne vulgarisli olgularının aksine kontrol grubunda normaldi. Skuamöz metaplazide goblet hücre yoğunluğu azaldığına göre sonuçlara bakılacak olursa kontrol grubunda MFT paternleri kuru göz yönünde olmalıydı. Bunun aksine kontrol olgularının MFT sonuçları hem psöriazis hemde akne vulgarisli olguların MFT paternlerine göre anlamlı olarak daha düşüktü. Bu sonuçlar, bizi kontrol grubunun kuru hava, hava kirliliği ve çevresel etmenlerden

etkilenebileceği düşüncesinden uzaklaştırdı. Çalışmada kullanılan sellüloz filtre kağıtı por çapının bu sonuçlar üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda por çapı 0.025-0.45 µm arasında sellüloz filtre kağıtı kullanılmıştır. Büyük por çapı daha çok hücre toplar, küçük por çapı ise daha detaylı bilgi verir. En iyi sonuç veren por çapı büyüklüğünün 0.22 µm olduğu bildirilmiştir (78,79). Çalışmamızda ise teknik olanaksızlıklardan dolayı 0.45 µm çapında sellüloz filtre kağıtı kullanılmıştır. Bu sonuçlara göre alınan örneklerden yeterince goblet hücresi alınmadığı düşünülebilir. Kontrol grubunda goblet hücre yoğunluğunun az olması, gözyaşı fonksiyon ve MFT test sonuçları normal olması ve akne vulgaris ile psöriazis olgularının GKZ ve MFT sonuçlarının anormal olması bu düşüncüyü daha çok desteklemektedir.

Sonuç olarak psöriazis ve akne vulgaris olgularının gözyaşı fonksiyon testleri, mukus fern testi ve impresyon sitolojisi sonuçları gözyaşı tabasının etkilendiğini göstermektedir. Fakat bu sonuçlar yanında kontrol grubunda mukus fern testi sonuçlarının normal olmasına karşın impresyon sitolojisi sonuçlarına göre goblet hücre sayısında azalma saptanmasının çalışmada kullanılan selüloz filtre kağıtının por çapı ile ilişkili olabileceğini ve bu tip çalışmalarda daha küçük por çapına sahip filtre kağıtı ile yapılmasının daha uygun olduğu düşünöldü.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Psöriazis ve akne vulgaris olgularında oküler yüzey değişikliklerini ve gözyaşı fonksiyonunu GKZ, BST ve MFT impresyon sitolojisi ile ve ile değerlendirdi. Sonuç olarak:

1. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

2. Akne olgularının 9'unda (%28.12) skuamöz blefarit ve 22 olguda (%68.75) ise oküler yüzey hastalıklarına ait şikayetler vardı. Psöriazis olgularının 15'inde (%48.4) skuamöz blefarit ve 16'sında (% 51.61) oküler yüzey hastalıklarına ait şikayetler saptandı.

3. GKZ sonuçları akne grubunda 9.15 ± 5.75 sn, psöriazis grubunda 7.35 ± 5.69 sn ve kontrol grubunda ise 13.04 ± 6.45 sn idi. Üç grubun GKZ değerleri ikişerli karşılaştırıldığında akne ve psöriazis grubunun değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0.0001$, $p<0.05$), fakat akne ile psöriazis grupları arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

4. BST sonuçları akne grubunda 15.45 ± 7.16 mm, psöriazis grubunda 14.16 ± 6.96 mm ve kontrol grubunda ise 14.44 ± 6.74 mm idi. Gruplar arasında BST değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

5. MFT tiplemesine göre tip I patern akne vulgaris olgularında %29.7, psöriazis olgularında %12.9 ve kontrol grubunda ise %41.4 idi. Tip II paterni akne vulgaris olgularında %17.2, psöriazis olgularında %20.9 ve kontrol grubunda %37.2 idi. Tip III paterni akne vulgaris olgularında %31.3, psöriazis olgularında %43.5 ve kontrol grubunda ise %20 idi. Tip IV paterni akne vulgaris olgularında %21.9, psöriazis olgularında %22.6 ve kontrol grubunda %1.4 olarak saptandı. 3 grup MFT tip paterni açısından karşılaştırıldığında akne ve psöriazisli olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde tip I ve II paterninin düşük buna karşın tip III ve IV paternin ise yüksek olduğu saptandı ($p<0.005$).

6. Üç bölgeden alınan İS sonuçları ve bu üç bölgenin ortalama İS sonuçları karşılaştırıldığında 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ayrıca kontrol grubunda da goblet hücre yoğunluğunda da azalma tespit edildi.

Sonuç olarak psöriazis ve akne vulgaris olgularının gözyaşı fonksiyon testleri, mukus fern testi ve impresyon sitolojisi sonuçları gözyaşı tabasının etkilendiğini göstermektedir. Fakat bu sonuçlar yanında kontrol grubunda mukus fern testi sonuçlarının normal olmasına karşın impresyon sitolojisi sonuçlarına göre goblet hücre sayısında azalma saptanmasının çalışmada kullanılan selüloz filtre kağıdının por çapı ile ilişkili olabileceğini ve bu tip çalışmalarda daha küçük por çapına sahip filtre kağıdı ile yapılmasının daha uygun olduğu düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Holly FJ: Tear Film Physiology. Int Ophthalmol Clin 1987;27:2-6.
2. Tsubota K: Tear dynamics and dry eye. Prog Retin Eye Res 1998;17(4):565-96.

3. Whicter JP: Clinical Diagnosis of the Dry Eye. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:7-24.
4. Bron AJ: Duke-Elder Lecture. Prospects for the Dry Eye. *Trans Opht Soc UK* 1985;104:801-826.
5. Taylor HR, Louis WJ: Significance of Tear Function Test Abnormalities. *Ann Ophtalmol* 1980;12:531-535.
6. Clinch TE, Benedetto DA, Felberg NT, Laibson PR: Schirmer's Test. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1383-1386.
7. Lemp MA, Hamill JR: Factors Affecting Tear Film Break-up in Normal Eyes. *Arch Ophthalmol* 1973;89:103-105.
8. Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmol* 1969;47:865-80
9. Gilbard JP, Farris FL, Santamaria J: Osmolarity of Tear Microvolumes in Keratoconjunctivitis Sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-681.
10. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM: A Simple Conjunctival Biopsy. *Am J Ophthalmol* 1977;84:798-801.
11. Guazzi A, Tomba MC, Chiari M: Value of the Filter Imprint Technique in the Cytologic Study of Ocular Lesions. *Acta Cytologica* 1988;32:601-603.
12. Adams GGW, Dilly PN, Kirkness CM: Monitoring Ocular Disease by Impression Cytology. *Eye* 1988;2:506-516.
13. Thactcher RW, Darouguar S, Barrie RJ: Conjunctival Impression Cytology. *Arch Ophthalmol* 1977;95:678-681.
14. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD: Cellulose Acetate Impressions of the Ocular Surface. Dry Eye States. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1869-1872.
15. Nelson JD, Wright JC: Conjunctival Goblet Cell Densities in Ocular Surface Disease. *Arc Ophthalmol* 1984;102:1049-1051.
16. Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thaft RD: Goblet Cell Density in Ocular Surface Disease. A Better Indicator Than Tear Mucin. *Arch Ophtalmol* 1983;101:1284-1287.
17. Kruse FE, Jaeger ML, Götz ML, Schimitz W: Conjunctival Morphology in Sjögren's Syndrome and Other Disorders of the Anterior Eye. *Scand J Rheumatology* 1986;61:206-214.
18. Bron AJ, Mengher LS: The Ocular Surface in Keratoconjunctivitis Sicca. *Eye* 1989;3:428-437.
19. Rolando M, Terragna F, Giordano G, Calabria G: Conjunctival Surface Damage Distribution in Keratoconjunctivitis Sicca. *Ophthalmologica* 1990;200:170-176.

20. Erdoğan H, Arıcı S, Toker Mİ, Arıcı MK, Fariz G, Topalkara A. Conjunctival impression cytology in pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006;34:108-113.
21. Rivas L, Oroza MA, Esteban AP, Murube-del-Castillo J: Morphological Changes in Ocular Surface in Dry Eyes and Other Disorders by Impression Cytology. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:329-334.
22. Elçioğlu M, Urgancıoğlu M, Yüce S, Gezer A: Kuru Gözlü Olguların Konjonktiva Sitolojisi ve Gözyaşı Fonksiyonu ile Değerlendirilmesi. T.O.D. XXIII. Ulusal Kongre Bülteni, Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi 1989;Cilt 1:324-326.
23. Erda N, Aydınlı J: Gözyaşı Filmi Anomalisi Düşünülen Hastalarda İmpresyon Sitolojisi. T.O.D. XXIII. Ulusal Kongre Bülteni, Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana 1989;Cilt3:1088-1091.
24. Hatchel DL, Sommer A: Detection of Ocular Surface Abnormalities in Experimental Vitamin A Deficiency. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1389-1393.
25. Wittpenn JR, Tseng SCG, Sommer A: Detection of Early Xerophthalmia by Impression Cytology. *Arch Ophthalmol* 1986;104:237-239.
26. Natadisastra G, Wittpenn JR, West KP, Sommer A: Impression Cytology for Detection of Vitamin A Deficiency. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1224-1228.
27. Ralph RA: Conjunctival Goblet Cell Density in Normal Subjects and in Dry Eye Syndromes. *Invest Ophthalmol* 1975;14:299-302.
28. Tseng SCG, Hirst WL, Maumence AE, Kanyon KR, Sun TT, Green R: Possible Mechanisms for the Loss of Goblet Cells in Mucin-deficient Disorders. *Ophthalmology* 1984;91:545-552.
29. Gilbard JP: The diagnosis and management of dry eyes. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38(5):871-85.
30. Mishima S: Some Physiological Aspects of the Precorneal Tear Film. *Arch Ophthalmol* 1965;73:233-241.
31. Nichols BA, Chiappino MI, Dawson CR: Demonstration of the Mucus Layer of the Tear Film by Electron Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:454-473.
32. Vanley GT, Leopold HI, Gregg TH: Interpretation of Tear Break up. *Arch Ophthalmol* 1972;95:445-448.
33. Lemp MA: General Measures in Management of the Dry Eye. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:36-43.

34. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ: A non-invasive Instrument for Clinical Assesment of the Pre-Corneal Tear film Stability. *Curr Eye Res* 1985;4:1-7.
35. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ: Effect of Fluorescein Instillation on the Pre-Corneal Tear Film Stability. *Curr Eye Res* 1985;4:9-12.
36. Lamberts DW, Foster SC, Perry HD: Schirmer Test After Topical Anesthesia and the Tear Meniscus Height in Normal Eyes. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1082-1085.
37. Rolando M: Tear Mucus Ferning Test in Normal and Keratoconjunctivitis Sicca Eyes. *Chibert Int J Ophthalmol* 1984; 4:32-39.
38. Kogbe O, Liolet S, Tiffany JM: Factors Responsible for Tear Ferning. *Cornea* 1991;10:433-444.
39. Çiftçi F, Taşındı E, Öрге Y, Gülecek O, Ozertürk Y: Kuru Gözlü Olgularda Sellüloz Asetat Milipor Baskı Tekniği ile Konjonktiva Hücre Değişikliklerinin Değerlendirilmesi. *Sendrom* 1993;1:2-4.
40. Paschides CA, Petrautos G, Psilas K: Correlation of Conjunctival Impression Cytology Results with Lacrimal Function and Age. *Acta Ophthalmologica* 1991;69:422-425.
41. Adams AD: The Morphology of Human Conjunctival Mucus. *Arch Ophthalmol* 1979;97:730-734.
42. Rivas L, Rodriguez JJ, Alvarez MI, Oroza MA, Castillo JM: Correlation Between Impression Cytology and Tear Function Parameters in Sjögren's Syndrome. *Acta Ophthalmologica* 1993;71:553-559.
43. Petrautos G, Paschides CA, Karakostas KX, Psidas K: Diagnostic Tests for Dry Eye Disease in Normals and Dry Eye Patients with and without Sjögren's Syndrome. *Ophthalmic Res* 1992;24:326-331.
44. Pflugfelder SC, Huang AJW, Feuer WF, Chuckovski PT, Perezia IC, Tseng SCG: Conjunctival Cytologic Features of Primary Sjögren's Syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:985-991.
45. Tseng SCG: Staging of Conjunctival Squamous Metaplasia by Impression Cytology. *Ophthalmology* 1985;92:728-733.
46. Nelson JD: Impression Cytology. *Cornea* 1988;7:71-81.
47. Nelson JD, HavenerVR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface: Dry eye states. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1869-1872.

48. Taşındı E, Çiftçi F, Öрге Y: Kuru Gözlü Olgularda Gözyaşı Kristalizasyon Testinin Değeri. T.O.D. XXIII. Ulusal Kongre Bülteni, Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi 1989;727-730.
49. Camp RDR. Psoriasis. In: Chamption RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. Textbook of Dermatology. 5th ed. Vol 2. London: Blacwell Scientific Publications, 1992:1391-456
50. Arffa RC. Diseases of the skin. In: Grayson's diseases of the cornea. 3rd. St. Louis: Mosby Year Book, 1991:133-150.
51. Whitmore PV. Skin and mucous membrane disorders. Vol 5. In: Duane TD, Henkind P, Gold D, Eds. Textbook of ophthalmology. Philadelphia: Harper & Row, 1986: 579-81.
52. Kaldeck R. Ocular psoriasis. Arch Dermatol 1953;68:44.
53. Eustace P, Pierce D. Ocular psoriasis. Br J Ophthalmol 1970;54:810.
54. Hesse S, Berbis P, Chemilia A, Privat Y. Psoriasis and birdshot chorioretinopathy: response to aromatic retinoids. Dermatology 1993;187:137-9.
55. Zengin N, Tol H, Balevi S, Gunduz K, Oudan S, Endogdu H. Tear film and meibomian gland function in psoriasis. Acta Ophthalmol Scand 1996;74:358-60.
56. Cunliffe WJ. Acne vulgaris: Pathogenesis and treatment. Br J Ophthalmol 1982;66:337-9.
57. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. Br Med J 1979;1:1109.
58. Drake LA. Guidelines of care for acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 1990;22:676.
59. Tolman EL. Acne and acneiform diseases. In: Moshella SL, Hurley HJ. Ed. Dermatology. Philadelphia: Saunders, 1992:1471-92
60. Fraunfelder FT, La Braico JM, Meyer SM: Adverse Ocular Reaction Possibly Associated With Isotretinoin. Am J Ophthalmol 1985;100:534-7.
61. McCulley JP. Blepharconjunctivitis. Int Ophthalmol Clin 1984;24:65-77.
62. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. Ophthalmology 1992;89:1173-1180.
63. Saini JS, Rajwanshi A, Dhar S. Clinicopathological correlation of hard contact lens related changes in tarsal conjunctival impression cytology. Acta Ophthalmol 1990;68:65-70.
64. Raskin EM, Speaker MG, Laibson PR. Blepharitis. Infect Dis Clin North Am 1992;6:777-778.
65. Huber-Spitz V, Baumgartner I, Bohler-Sommeregger K, Grabner G. Blepharitis: a diagnostic and therapeutic challenge. A report on 407 consecutive cases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991;229:224-227.

66. Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:537.
67. Gutgesell VJ, Stem GA, Hood CL. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982;94:383.
68. Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:936-945.
69. Zhao J. & Wollmer P. Air pollutants and tear film stability-a method for experimental evaluation. *Clinical Physiology* 2001;21(3):282-286.
70. Basu PK, Pimm PE, Shephard RJ & Silverman F. The effect of cigarette smoke on the human tear film. *Can J Ophthalmol* 1978;13:22-26.
71. Karabulut AA, Yalvac IS, Vahaboglu H, Nurozler AB, Duman S. Conjunctival impression cytology and tear-film changes in patients with psoriasis. *Cornea* 1999;18(5):544-548.
72. Alp BN, Karabaş L, Bilen N, Talu H, Kaur A, Yanyalı A. Evaluation of ocular surface using impression cytology in acne vulgaris patients. *Tr. J. Of Medical Sciences* 1999;29:693-696.
73. Maumenee AE. Keratinization of the conjunctiva. *TR AM Ophth Soc L XXVII* 17-979:133-43.
74. Frank C. Eye symptoms and sign in buildings with indoor climate problems ('office eye syndrome'). *Acta Ophthalmol* 1986;64(3):306-11.
75. Gupta SK, Gupta V, Joshi S, Tandon R. Subclinically dryeyes in Urban Delhi: on impact of air pollution? *Ophthalmologica* 2002;216(5):368-71.
76. Pan Z, Molhave L, Kjaergaard SK. Effects on eyes and nose in humans after experimental exposure to airborne office dust. *Indoor Air* 2000;10(4):237-45.
77. Paschides CA, Stefaniotou M, Papageorgiou J, Skourtis P, Psilas K. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76(1):74-7.
78. Calonge M, Diebold Y, Saez V et al. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Experimental Eye Research* 2004;78:457-472.
79. Martinez AJ, Mills MB, Jaceldo KB. et al. Standardization of impression cytology. *Cornea* 1995;14:515-522.