

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**KURU GÖZ TEDAVİSİNDE
SİKLOSPORİN A KULLANIMI**

(GÖZ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ)

Dr. Nedime ŞAHİNOĞLU

İstanbul- 2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Gereç ve Yöntem.....	48
Bulgular.....	52
Tartışma.....	56
Sonuç.....	60
Özet.....	61
İngilizce özet.....	62
Kaynaklar.....	63

Uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde emeği geçen, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ahmet Gücüköğlü ve diğer tüm hocalarıma ve tezimin hazırlanmasında yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Nilüfer Alparslan'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nedime Şahinoğlu

GİRİŞ

Kuru göz; yetersiz gözyaşı üretimi veya gözyaşının yoğun olarak buharlaşması ile gelişen gözyaşı bozukluğudur. Klinik tabloyu, oküler yüzeyde hasar ve oküler rahatsızlık semptomları oluşturur.(1) Kuru göz sendromundaki oküler yüzey hasarında, hiperosmolarite ve oküler yüzey inflamasyonunun etkisi ile ilgili bilgilerin artışı, kuru göz tanımı ve tedavi yöntemlerinde değişiklikler gerektirmiştir.(2,3) Kuru göz patogeneğinde, inflamasyon olduğunun anlaşılması ile; immüsupresyon sağlayan ve inflamasyonu baskılayan tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.

Siklosporin A, organ transplantasyonlarında oral yol ile rutin olarak kullanılan, immüsupresif bir ajandır. Son yıllarda siklosporin A'nın oftalmolojide kullanımı, sıkça tartışılmaktadır.

Çalışmamızda ağır kuru göz olgularında, siklosporin A'nın topikal kullanımının tedavi edici etkisini ve yan etkilerini değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

KURU GÖZ

Net ve keskin görmeyi etkileyen faktörlerden biri; düzgün ve iyi nemlenen oküler yüzeydir. Oküler yüzeyin iyi nemlenmesi; yeterli gözyaşı miktarı, uygun gözyaşı kompozisyonu, göz kapaklarının iyi kapanması ve düzenli kırpma fonksiyonu ile sağlanmaktadır.

A- KURU GÖZ TANIMI

Tarihte 'kuru göz' terimini ilk dile getiren kişi İsveç oftalmolog Henrik S.C.Sjögren' dir. 1933 te '*Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca*' makalesinde kuru göz, kuru ağız ve eklem ağrısı triadını bildirmiştir. Holly ve Lemp, 1977' de müsin, aköz ve lipid tabakaların oluşturduğu, üç tabakalı gözyaşı modelini tanımlamıştır. (4)

Yıllarca, kuru göz hastalığının gözyaşının aköz komponentinde azalmaya bağlı olduğu düşünülmüş fakat daha sonra, bu tanımlamanın, multifaktöryel olan hastalığı tam olarak anlatmadığı anlaşılmıştır.

Kuru göz çalışma grubunun (National Eye Institute Dry Eye Workshop), 1993 yılında yaptığı çalışma sonucu, kuru göz hastalığı yeniden tanımlanmıştır : 'Kuru göz, gözyaşı yetmezliği veya gözyaşının fazla buharlaşması ile oluşan; oküler yüzeyde hasar ve hastada oküler rahatsızlık semptomlarına sebep olan gözyaşı bozukluğudur'. (1)

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kuru göz patogenezinde; inflamasyonun da yer aldığını göstermiştir. (5) Patogenezinde inflamasyonun anlaşılması, 1993 yılında Kuru göz çalışma grubunun yaptığı kuru göz tanımını yenileme ihtiyacını doğurmuştur.

2006 yılında yapılan 17 uzmanın bir araya geldiği, kuru göz tedavi algoritması oluşturulan Delphi panelinde, aynı zamanda kuru göz için yeni bir terim gündeme gelmiştir: *disfonksiyonel gözyaşı sendromu*. (6)

2007 de yapılan Uluslararası Kuru Göz Çalışmasında (International Dry Eye Workshop - DEWS) kuru gözü tanımlama, yeni bilgiler ışığında değiştirilmiştir: 'Kuru göz, oküler rahatsızlık semptomları, görme bozukluğu, gözyaşı instabilitesi ve oküler yüzey hasarına yol açan; gözyaşı ve oküler yüzeyin

multifaktöryel hastalıdır. Gözyaşı osmolaritesinin artışı ve oküler yüzeyin inflamasyonu ile beraber seyretmektedir.’ (7)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ilgi, oküler yüzeyin immünolojisine yoğunlaşmış ve immünmodülatör ilaçlardan bazıları, tedavi seçenekleri arasında yer almaya başlamıştır.

B- OKÜLER YÜZEY

Oküler yüzeyin üç komponenti bulunmaktadır: *Kornea epiteli, konjonktiva, gözyaşı film tabakası.*

1- KORNEA

Kornea şeffaf ve avasküler bir dokudur. Erişkinde ortalama yatay çapı; 11.7 mm, dik çapı; 10.6 mm dir. Korneanın arka yüzeyi daha bombe olduğu için, santralde kornea kalınlığı, periferde göre daha azdır. (Santralde; 0.5, periferde 0.7 mm). Kornea histolojik olarak 5 ayrı tabakadan oluşur: epitel, bowman membranı, stroma, descemet membranı, endotel. En dış tabaka olan epitel tabakası, oküler yüzeyi oluşturan elemanlardan bir tanesidir.(8)

Kornea Epiteli: Keratinize olmayan, çok katlı skuamoz epitelidir. Bazal kolumnar tabaka, bazal laminaya, hemidesmosomlarla tutunmuştur. Bazal tabaka üstünde, 2-3 kat poligonal kanat hücreler bulunmaktadır. Yüzeydeki epitel hücre tabakası, oldukça incedir (30 mikron) ve birbirine zonula okludenslerle bağlıdır. Bu zonüller epitele yarı geçirgen özellik kazandırır. Yüzeydeki hücrelerde bulunan mikropili ve mikroviluslar, apikal yüzeyin düzensiz olmasına sebep olur. Prekorneal gözyaşı filmi ile, oküler yüzeyin pürüzsüz ve düzgün olması sağlanır. (8)

Yüzey hücrelerinin altındaki epitel hücreleri, birbirine desmosomlarla bağlıdır. Fakat bu hücreler, bazal bölgeden yukarıya doğru göç eder ve dökülürler. Epitel hücreleri, ayrıca kök hücrelerinin kaynağı olan limbustan, santrale doğru göç ederler. Kök hücrelerinin bölünmesi ile oluşan yeni nesil hücreler, kornea epitel hücrelerini oluştururlar. Limbal hücrelerin hasarı (kimyasal yanıklar, trahom gibi) persiste eden epitel defektlerine sebep olur.(8)

Kornea epiteli içerisinde, nonepitelyal hücreler de bulunmaktadır. Histiyositler, makrofajlar, lenfositler ve pigmente melanositler, korneanın periferinde bulunan hücrelerdir. Antijen prezente eden Langerhans hücreleri de, korneanın periferinde bulunur. Keratitte, santrale ilerlerler. (8)

Korneada damarsal yapı bulunmamaktadır. Sinirleri duyuşal sinirlerdir, n.trigeminusun oftalmik dalı ve uzun silier sinirler ile innerve olur. Sinir uçları, stromada Bowman membranı altında ve epitelde sonlanır. Korneada ağrı ve soğuk reseptörleri, ısı ve dokunma duyuşu reseptörlerinden daha fazladır.(8)

2- KONJONKTİVA

Konjonktiva, ince bir müköz membrandır. Palpebral konjonktiva, bulber konjonktiva ve forniksler olmak üzere 3 bölgeye ayrılabilir. Palpebral konjonktiva, gözkapasının mukokutanöz birleşim yerinden başlar ve kapağın iç yüzeyini kaplar. Bu bölüm, tarsa sıkıca yapışıkır. Bulber konjonktiva ve forniksi oluşturan konjonktiva, serbestçe hareket eder. Bulber konjonktiva, limbusta, Tenon kapsülü ile birleşir.(8)

Konjonktivayı; keratinize olmayan, çok sayıda goblet hücre içeren skuamoz epitel ve ince, iyi vaskülarize substansia propria oluşturur. Substansia propriada; lenfatik damarlar, plasma hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleri bulunur. Konjonktivada, konjonktivaya ait lenfoid dokusunun (conjunctiva-associated lymphoid tissue- CALT), özelleşmiş lenfosit kümeleri bulunmaktadır. Bu yapı, mukozalardaki MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) ile benzerdir ve T ve B lenfositlerini ihtiva eder. Bu bölgeler, antijeni işlemekle yükümlüdür.(8)

Konjonktiva epitelinin kalınlığı, 2 ile 5 hücre arasında değişmektedir. Bazal hücreler kübiktir, yüzeye ulaşırken polihedral, yassı hücrelere dönüşür. Henle kriptaları, üst tarsal konjonktivanın 1/3 üst ve alt tarsal konjonktivanın 1/3 alt kısmında yer almaktadır.(8)

Bulber konjonktivayı, anterior silier arterler besler. Tarsal konjonktiva, kapakların marjinal arter arkadlarının dalları tarafından beslenir. Posterior konjonktival arterler, forniks ve bulber konjonktivayı besler. Limbus, anterior konjonktival arterlerin dalları olan silier arterler ile beslenir. Anterior ve posterior arterler arasındaki anastomozlar, limbustan 3-4 mm uzaktadır.(8)

Konjonktivanın lenfatik drenajı, kapak lenfatikleri ile uyumlu şekilde, medial bölgeden submandibular lenf bezlerine, lateral bölgeden preauriküler lenf bezlerine olur.(8)

Konjonktivanın innervasyonu, 5. kranyal sinirin oftalmik dalı ile sağlanır.

3- GÖZYAŞI

Gözyaşı, oküler yüzeyin sağlığını ve fonksiyonunu korumak için gereklidir. Gözyaşı; su, enzim, protein, immunglobulin, lipid, metabolit ve polimorfonükleer hücre ve dökülen epitel hücrelerini ihtiva eden, kompleks bir solüsyondur.(Tablo I) Başlıca 4 önemli görevi bulunmaktadır:

- 1- Net görme için gereken düzgün oküler yüzeyi sağlamak
- 2- Oküler yüzeyi enfeksiyondan korumak
- 3- Kornea epiteline O₂, büyüme faktörleri ve diğer bileşikleri ulaştırmak
- 4- Oluşan debriyi ortamdan uzaklaştırmak.

Gözyaşının Yapısı

Gözyaşı, üç ana komponentten oluşur: müsin tabaka, aköz tabaka, lipid tabaka. Bu üç tabakanın sınırları ve kalınlıkları hala tartışmalıdır.(9)

Normal gözyaşı hacmi 6.2µl'dir. Ortalama gözyaşı salınım hızı ise 1.2µl/dakika'dır. Her dakikada gözyaşının % 16'sı değişmektedir. Gözyaşının normal buharlaşma hızı ise 0.14µl/dakika'dır.

Gözyaşının gerçek yapısı tartışmalıdır. Son yirmi yılda edinilen bilgilere göre, gözyaşı üç tabakalı değil iki tabakalıdır. Bu yeni tariflenen gözyaşı filminde, lipid tabakasının altında, müsin konsantrasyonunun epitel yüzeyinden oküler yüzeye doğru azalan konsantrasyonda değiştiği bir aköz-müsin jel tabakası bulunmaktadır. (10)

a) Müsin tabaka:

Müsin tabaka, gözyaşı film tabakasının, en iç tabakasını oluşturur. Yüzeydeki kornea ve konjonktiva epitel hücrelerinin yüzeyini örter. Kalınlığı yaklaşık 0,5 mikrondur.

Müsin tabaka en fazla konjonktivadaki goblet hücreleri olmak üzere, konjonktiva ve kornea epitel hücreleri, çok az miktarda ise Henle kripleri ve Manz bezleri tarafından salgılanmaktadır. (11)

Goblet Hücreleri:

Goblet hücreleri, gözyaşı film tabakasının, müsin tabakasını salgılayan holokrin hücrelerdir. Konjonktivanın alt ve nazal bölümünde ve pilika semilunaris ile karinkülde daha yoğun olarak bulunurlar. Goblet hücreleri günde 2-3 µlt müsin salgılar. (8)

Manz Bezleri:

Limbal konjonktivada bulunur. (8)

Henle Kriptleri:

Üst tarsal konjonktivanın 1/3 üst, alt tarsal konjonktivanın 1/3 alt kısmında bulunur.(8)

Müsinleri, yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinler oluşturur. İnsan genomunda 21 müsin geni bulunur: MUC1-MUC19; MUC3 ün 3A ve 3B fraksiyonları, MUC5 in 5AC ve 5B fraksiyonları vardır. Gözyaşında bulunan müsinler; MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC7, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17 dir.

Gözyaşındaki müsinler; salgılanan müsinler ve transmembran müsinler olmak üzere ikiye ayrılır.

Transmembran müsinler: Transmembran müsinler, karboksi uçlarında, hidrofobik özellikte, domen (alan) içerirler. Müsinlerin bu özelliği, konjonktiva ve kornea epitel hücrelerinin apikal yüzeyine tutunmalarını sağlar. MUC1, MUC4, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17 transmembran müsinlerdir. MUC1, MUC4, MUC16; konjonktiva ve kornea epitel hücreleri tarafından sentezlenmektedir (12, 13). MUC13, MUC15, MUC17 nin konjonktiva epitel hücreleri tarafından sentezlendiği düşünülmektedir. (14)

Epitel hücrelerine tutunan transmembran müsinler, oküler yüzeyin üzerini örterler. Böylece, oküler yüzeyin hidrofilik özellik kazanması ve ıslanabilirliği sağlanırken, aynı zamanda patojenlere karşı bariyer oluşturulmuş olur. (15, 16)

Transmembran müsinlerin, hücre içine; sitoplasmaya uzanan kısa bir kuyrukları bulunur. MUC1 ve MUC4 ün, bu parça ile hücre içinde, sinyal iletiminde görev aldığı düşünülmektedir. MUC4, EGF (Epidermal Growth Factor) reseptörünü etkileyerek, epitel büyümesini düzenlemektedir. (17, 18)

Salgılanan müsinler: MUC5AC, müsin tabakasının jel kıvamını sağlar. Goblet hücreleri tarafından üretilir. (19, 20) MUC2 ve MUC7 de salgılanan müsinlerdendir. MUC2 yi, goblet hücrelerinin bir alt grubu sentezlemektedir. MUC7, gözyaşı bezi ve konjonktiva tarafından üretilir. (21, 22)

Salgılanan müsinler; polimerler oluşturarak, müesine viskoelastik özellik kazandırır. Böylece gözün açılıp kapanması sırasında oluşabilecek, oküler yüzey hasarı engellenmiş olur.

Transmembran ve salgılanan müsinler birarada, oküler yüzey ve aköz tabaka arasındaki müsin tabakayı oluştururlar. Müsin molekülleri üzerindeki polar bölgelere su molekülleri bağlanmaktadır. Bu yüzden, müsin molekülleri birbirine sıkıca bağlanmazlar. Kuru gözde olduğu gibi; müsin tabakası dehidrate olduğunda, polar özelliğini kaybeder. Müsin molekülleri birbirine ve epitel yüzeye bağlanır. Normalde hidrofobik olan müsin tabakası, dehidrate olduğunda, hidrofobik agregatlar; müsin filamanlar oluşturur.

Müsin tabakası, debri ve patojenlerin, oküler yüzeyden uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Apolar ve zayıf polar maddeler –debri, gram (-) bakteriler, hava yolu ile gelen partiküller- , hidrate müesine bağlanırlar. Müsin dehidrate olduğu zaman, bu maddeler oküler yüzeyden uzaklaştırılmaz, epitele bağlanır; enfeksiyon riski artar.

Müsin tabakanın fonksiyonları: (23-26)

- 1- Oküler yüzeyin lubrikasyonunu sağlamak; göz kırpması sırasında oluşabilecek travmalardan korumak
- 2- Hidrofobik olan kornea epitelini hidrofobik hale çevirmek, böylece gözyaşının oküler yüzeye dağılmasını sağlamak
- 3- Yüzey gerilimini lipid tabakasının yardımı ile azaltmak, bu yolla gözyaşı filminin stabilitesini sağlamak
- 4- Dökülen epitel hücrelerini, yabancı maddeleri ve bakterileri yakalamaktır.

b) Aköz Tabaka:

Aköz tabaka, gözyaşı film tabakasının orta kısmında yer alır ve *gözyaşı bezi* ve *aksesuar gözyaşı bezleri* tarafından salgılanır. Gözyaşının üç komponentinden, kalınlığı en fazla olanıdır; yaklaşık 8 mikron kalınlığındadır. Aköz tabakada; elektrolitler, proteinler, büyüme faktörleri, vitaminler,

antibakteriyel moleküller, sitokinler, immünglobulinler ve hormonlar bulunmaktadır. Aköz tabakanın içeriği, oküler yüzeyin beslenmesini ve korunmasını sağlar.(23)

Aköz tabakanın salgılanması; sempatik, parasempatik uyarılarla ve hormonal olarak düzenlenir. Çevresel ve fizyolojik değişimler, içeriği oluşturan bileşenlerin miktarını etkilemektedir.(27, 28)

Gözyaşı Bezi:

Gözyaşı bezi, gözyaşının, aköz komponentinin büyük kısmını üretir. Frontal kemikte, lakrimal fossa içinde, orbita duvarının üst lateral kenarının altında yer alır. Geniş orbital bölüm ve küçük palpebral bölüm olmak üzere, iki kısımdan ibarettir. (29) Levator aponevrozunun lateral boynuzu ile gözyaşı bezi, üstte orbital lob ve altta palpebral lob olmak üzere, iki bölüme ayrılır. (30, 31)

Geniş orbital bölüm, orbital septumun arkasında ve levator aponevrozunun üstündedir. (30) Orbital lob; yaklaşık 20 mm uzunluğunda, 12 mm genişliğinde, 5 mm kalınlığındadır. Önde orbital septum ve yağ dokusu, medialde superior ve lateral rektus kasları arasında bulunan intermüsküler septum ve lateralde kemik ile çevrilidir. (32)

Küçük palpebral bölüm, levator palpebra superior aponevrozunun altında yer alır. Üst kapak çevrildiği zaman, palpebral lob, üst lateral fornikte, konjonktiva altında gözlenebilir.

Gözyaşı bezleri, ekzokrin bezlerdir; seröz salgı üretirler. Gözyaşı bezini, daha büyük tübüllere açılan; ufak asiniler oluşturur. İki hücre tipi içerirler: bezin lümenini oluşturan asiner hücreler (kolumnar salgılayıcı hücreler) ve parankim ile çevrelenen miyoepitelyal hücreler. Miyoepitelyal hücreler, kasılarak gözyaşını, tübüler drenaj sistemine aktarmaya yardımcı olurlar.(32)

Orbital ve palpebral lobun sekretuar kanalları birleşerek, 6- 12 kanal oluşturur. Bu kanallar, konjonktiva forniksini üst-lateral bölümüne gözyaşını ulaştırır.(32)

Gözyaşı bezini besleyen arter; oftalmik arterin lakrimal dalıdır. Venler, arterler ile aynı yolu izler ve süperior oftalmik vene drene olur. (32)

Trigeminal sinirin lakrimal dalı, gözyaşı bezinden duyuusal uyarıyı taşır. Salgılama fonksiyonu ise; kolinerjik, VIPerjik (vazoaktif intestinal polipeptiderjik) ve sempatik innervasyon ile gerçekleşir. VIPerjik ve beta-adrenerjik stimülasyonda, siklik adenozin monofosfat ikincil habercidir. Kolinerjik

stimülasyon ise, inozitol 1,4,5-trifosfat ile aktive edilen, protein kinaz C üzerinden yürür. Gözyaşı bezi ayrıca, alfa1-adrenerjik reseptör de içermektedir. Bezin nöroanatomisi, hem refleks hem psikojenik stimülasyonu sağlar ve çok komplikedir. (8)

Aksesuar Gözyaşı Bezleri (Yardımcı Gözyaşı Bezleri)

Aksesuar gözyaşı bezleri olan Krause ve Wolfring bezleri, üst temporal ve -daha az olmak üzere- alt temporal fornikte bulunmaktadır. Histolojik yapıları; gözyaşı bezi ile benzerlik gösterir. Toplam gözyaşının % 10 unu salgırlar.(8)

Aköz tabakada; elektrolitler, proteinler, büyüme faktörleri, vitaminler, antibakteriyel moleküller, sitokinler, immünglobulinler ve bazı küçük moleküller bulunmaktadır.

1-Elektrolitler: Sodyum(Na), potasyum(K), magnezyum(Mg), kalsium(Ca), klor(Cl), bikarbonat(HCO_3) ve fosfat(PO_4), gözyaşındaki elektrolitleri oluşturmaktadır.(33)

Elektrolitler; kornea epitel hücreleri ve gözyaşı film tabakası arasındaki osmotik akışı sağlar, gözyaşı pH sını düzenler, membranların geçirgenliğinin kontrol edilmesinde görevli enzimlerin kofaktörü olarak görev alır.(33)

Na^+ , K^+ ve Cl^- kornea ile gözyaşı arasında sıvıların osmotik akışını düzenler. Bikarbonat, gözyaşı pH sını ayarlar. Diğer gözyaşı elektrolitleri(Fe , Cu , Mg , Ca , PO_4), enzim kofaktörleridir.(33)

Kuru göz sendromunda, gözyaşı osmolaritesi değişmektedir. Özellikle, etiyojide gözyaşı bezi hastalıklarının yer aldığı durumlarda, gözyaşının osmolaritesi artar, buna bağlı olarak inflamasyon tetiklenir. (34) Gözyaşı osmolaritesinin artışı, goblet hücre sayısında da azalmaya sebep olmaktadır. (35) Elektrolit dengesi, oküler yüzey sağlığı için önemlidir.

Kuru gözde hiperosmolarite

Osmolarite, bir solüsyon içindeki osmotik olarak aktif partiküllerin toplamını ifade etmektedir. Hiperosmolarite, kuru gözün karakteristik bulgusudur. Yüksek sensitivite ve spesivitesi ile tanıda altın standart olarak tanımlanmaktadır.(36) Hiperosmolaritenin birincil sebebi gözyaşının buharlaşmasıdır.(37) Lipid tabakasının bariyer fonksiyonunun bozulduğu durumlarda buharlaşma daha

da artar. Aköz yetmezlikte, gözyaşı bezinin ürettiği gözyaşının miktarı az ve osmolaritesi yüksektir. Hiperosmolarite, direk olarak (38) ve inflamasyonu tetikleyerek; indirek olarak oküler yüzey hasarına sebep olmaktadır. (39)

Osmolaritenin artması, oküler yüzey hücrelerinde dehidrasyona sebep olmaktadır. Osmotik denge bozulunca, su molekülleri, epitel hücrelerini geçer, bunun sonucu olarak oküler yüzey epitelinde deskuamasyon artar. Oküler yüzey hasarı, en başta ve en fazla nazal bulber konjonktivada görülür. Bunun sebebi; bu bölgenin yeni salgılanan, osmolaritesi daha düşük gözyaşından en uzak bölge olmasıdır.(40)

Osmotik dehidratasyon, oküler yüzey hücrelerinin hacminde değişime sebep olmaktadır. Hücrelerin sağlığını koruyabilmek için, kornea epitelinde iyon pompaları çalışır. İyon pompalarının çalışması için glukoz gereklidir. Hücre osmolaritesini sağlamak için bolca kullanılması ile, glukozun, kornea içinde miktarı azalır. Böylece kornea iyileşmesi için gerekli enerji kaynağı tükenmiş olur.

Hiperosmolarite, tüm bunlara ek olarak inflamatuvar sitokinlerin açığa çıkmasını tetiklemektedir.(41)

Oküler yüzey inflamasyonu

Kuru gözde, etioloji ne olursa olsun, oküler yüzey inflamasyonu mutlaka tabloya katılır. İnflamasyonu başlatan birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar; hiperosmolarite, oküler yüzeyin kuruması, göz kırpması sırasında oluşan mikrotravma, gözyaşı ve kornea sinir liflerinden salınan destekleyici faktörlerin azalması, gözyaşı bezi ve gözkapaklarından salınan proinflamatuvar maddelerdir. İnflamasyon başladıktan sonra, hasarlanan epitel hücrelerinden açığa çıkan ve dilate konjonktiva damarlarından sızan lenfositlerin ürettiği sitokinlerle, inflamasyon sürmektedir. Özellikle şiddetli kuru göz olgularında, inflamasyon şiddeti giderek artar. (42)

Oküler yüzeydeki inflamasyon, epitelde skuamöz metaplaziye, glikokaliks kaybına ve goblet hücre kaybına sebep olur. Bu değişimlerin sonucu olarak, oküler yüzeyin ıslanabilirliği azalmaktadır. Oküler yüzeydeki hücre değişimlerinde, sitokinlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sitokinler, epitelde keratinizasyona (43), hipoesteziye (44), müsin ekspresyonunun değişmesine (45) ve kornea neovaskülarizasyonuna sebep olurlar.(46) Gözyaşındaki büyüme hormonlarının, vitamin A'nın kaybı ve korneadaki sinir liflerinden salınan nörotrofik faktörlerin eksikliği de inflamasyona katkıda bulunmaktadır.(47)

Oküler yüzey inflamasyonu, sadece üst tabakalarda sınırlıdır. Sitokin ve lenfositlerin daha derindeki katlara ulaşması epitel tabakası ve Bowman membranı ile engellenmektedir. Bu tabakalar, travma ile, fotorefraktif keratektomi gibi cerrahi prosedürlerle iyatrojenik olarak veya ağır oküler yüzey inflamasyonuna sekonder olarak hasar görebilmektedir. Stromadaki keratositlerin sitokinlerle etkileşimi sonucunda, subepitelyal skarlaşma ve stromada incelmeye oluşur.(48)

2-Proteinler: Gözyaşında bulunan başlıca proteinler; lizozim, laktoferrin, lipokalin ve IgA dır. Gözyaşındaki proteinlerin büyük çoğunluğunu, gözyaşı bezi asiner hücreleri salgılamaktadır. (49) Gözyaşı oluşum miktarı, konjonktivanın stimülasyonu, gözün açık veya kapalı olma durumu, yaş, oküler yüzey hastalığı, protein profilini değiştirmektedir. (50)

Göz açık iken, gözyaşında bulunan proteinler; lizozim, laktoferrin ve lipokalindir. Bu proteinlerin salgı miktarı, salgılanan gözyaşı miktarı ile orantılıdır.(51, 52) Lizozim, laktoferrin ve lipokalinin sentezi ve salgılanması, hücre içindeki sinyaller ile düzenlenir, hormonlardan bağımsızdır.

Gözyaşı filmi içindeki diğer proteinler; immünglobulinlerdir. IgA, gözyaşı bezi ve aksesuar gözyaşı bezlerinin interstisyel dokularındaki ve konjonktivanın substansia propriasındaki plazma hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. IgA, lokal immünitede önemli role sahiptir. IgA miktarı, gözyaşı üretim miktarı ve gözyaşı akım hızı azaldığında artmaktadır. Göz kapalı iken, gözyaşında IgA miktarı artar.(53) Oküler inflamasyon varlığında, gözyaşında Ig A miktarı artar, kompleman sistemi aktive olur ve lökositler oküler yüzeye göç eder.(54)

Gözyaşında bulunan diğer immünglobulinler IgG, IgM, IgD ve IgE dir. Vernal konjonktivitte, üst tarsal konjonktivanın dev papillalarında Ig E üreten plazma hücre sayısında artış gözlenir, serum ve gözyaşında IgE ve histamin seviyeleri artar.

Oküler yüzeydeki kapillerlerden sızan bazı proteinler de az miktarda gözyaşında bulunmaktadırlar. Bunlar; albumin, IgG, serüloplazmin, transferrin ve monomerik IgA dır. Oküler inflamasyon varlığında veya mekanik hasar gibi durumlarda, bu proteinlerin miktarında artış gözlenir.(55, 56)

Gözyaşının yeteri kadar salgılanamadığı kuru göz olgularında, proteinlerin büyük kısmını oluşturan lizozim, laktoferrin ve lipokalin miktarı azalır. Oküler yüzeyde gelişen inflamasyona bağlı olarak; serum kaynaklı proteinlerin miktarı artar. (57)

3-Büyüme faktörleri:

Gözyaşında bulunan büyüme faktörleri ve sitokinler, sağlıklı epitel yüzeyi için gereklidir. Bu maddeler, kornea ve konjonktiva epitelinin çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını düzenlemektedir. Gözyaşında bulunan büyüme faktörleri; tümör büyüme faktörü β (tumor growth factor β), epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor), hepatosit büyüme faktörü (hepatosit growth factor), interlökin -1 α ve 1 β (interleukin-1 α and -1 β), tümör nekroz faktörü- α (tumor necrosis factor- α) dır. (58, 59)

Gözyaşındaki büyüme faktörlerinin, büyük oranda, gözyaşı bezinde üretildiği bilinmektedir. HGF ve EGF büyük oranda gözyaşı bezinden kaynaklanır. TGF- β , oküler yüzey epitel hücrelerinden, az miktarda gözyaşı bezinden kaynaklanır.(60)

Gözyaşının aköz komponentinin miktarında azalma ile, gözyaşındaki büyüme faktörleri de azalmaktadır. Bu durum, oküler yüzey sağlığında bozulmaya yol açar. (61)

4-Antibakteryel moleküller:

Gözyaşında, nonspesifik immün mekanizmaların olduğu 1922 den bu yana bilinmektedir. (62) Gözyaşında bulunduğu bilinen antibakteryel maddeler; lizozim, laktoferrin, betalizin, komplemanlar, defensinler, interferon ve fosfolipaz A2 dir. (63)

Kuru göz hastalarında, lizozim, laktoferrin ve IgA nın azaldığı bilinmektedir. Bununla beraber, proinflamatuvar sitokin artışı, gözyaşındaki defensin miktarını artırır. Böylece kuru gözde, enfeksiyonlardan korunma sağlanmaktadır. (64, 65)

Gözyaşı profilinin bozulduğu kuru göz olgularında, defensin artışı, oküler yüzeyi enfeksiyondan korurken, aynı zamanda inflamatuvar proseste de önemli rol üstlenir. Defensinin etkisi ile, sitokin üretimi ve mast hücrelerinden histamin salınımı artar. Dendritik hücre olgunlaşmasında önemli role sahiptir ve T lenfositler, mast hücreleri, dendritik hücreler ve monositler üzerinde kemotaktik etkiye sahiptir.(66)

IgA, oküler yüzeyin enfeksiyondan korunmasında önemlidir. Gözyaşındaki IgA, gözyaşı bezinden ve konjonktivada, lamina propriadaki plazma hücreleri tarafından üretilir. Epitel hücrelerinin ürettiği; salgısal komponent ile sabitlenerek, oküler yüzeye salınır. Oluşan salgısal IgA (sIgA), hem spesifik hem nonspesifik immün cevapta rol almaktadır.(67)

5-Küçük moleküller:

Aköz tabaka içinde, bazı küçük moleküller de bulunmaktadır. Bunlar; üre, glikoz, laktat, sitrat, askorbat ve aminoasitlerdir. Gözyaşına, sistemik dolaşım yolu ile gelirler ve konsantrasyonları serum seviyeleri ile orantılı olarak değişir.

Aköz tabakanın fonksiyonları:

- 1- Avasküler kornea epiteline oksijen ulaştırmak
- 2- Epitel sağlığı için gerekli olan, uygun elektrolit bileşimini sağlamak
- 3- Oküler yüzeyi enfeksiyondan korumak
- 4- Kornea yüzeyindeki anlık düzensizlikleri ortadan kaldırmak
- 5- Gözyaşında oluşan debrisı yıkamak
- 6- Kornea ve konjonktiva epitel hücrelerinin, fonksiyonlarını düzenlemek
- 7- Hücre hareketini sağlayan bir ortam oluşturmaktır.

c) Lipid Tabaka:

Lipid tabaka, gözyaşının en dış kısmında yer alır. 1 µ kalınlığındadır. En önemli görevi; aköz tabakanın buharlaşmasına engel olmaktır. Ayrıca, gözyaşının cilde yayılmasını önler ve antibakteriyel özelliği olduğu düşünülmektedir.(68, 69)

Lipid tabaka, esas olarak meibomius bezlerinde üretilmekle beraber, çok az miktarda Zeiss ve Moll bezlerinde de üretilmektedir.

Meibomius Bezleri

Meibomius bezleri, değişikliğe uğramış holokrin sebace bezlerdir. Bezler tarsta dik ve birbirine paralel olarak sıralanmışlardır. Gözkapağındaki dağılımları, transillüminasyon ile görülebilir. Üst kapakta 30-40 meibomius bezi ağzı bulunurken, alt kapakta 20-30 meibomius bezi ağzı bulunmaktadır. Meibomius bezi ağzları, kirpiklerin hemen arkasındadır.

Meibomius bezlerinde, lipid üretilip kanallarda biriktirilir. Artan lipid miktarı, meibomius bezi kanalı içinde basınç oluşturur. Kanal içindeki basınç, terminal bölgedeki basıncı aşınca, lipid oküler yüzeye salınır. Kırpma refleksi, meibomius bezlerinden lipid salınımına katkıda bulunmaktadır. Ofis çalışanlarında görülen oküler yüzey patolojisi olan; 'Office eye syndrome' da, göz kırpmaları arasındaki sürenin uzamasına bağlı olarak lipid tabakasında incelme olmaktadır.(70, 71, 72)

Zeiss ve Moll Bezleri

Zeiss bezleri; göz kapağında kirpik köküne komşu bölgede ve karinkülde, Moll bezleri göz kapağı kenarlarında bulunmaktadır. Zeiss bezleri, değişikliğe uğramış holokrin sebace bezlerdir; lipid salgırlar. Moll bezleri ise; cildin apokrin ter bezleridir.

Lipid tabaka, iki tabakadan oluşmaktadır. Kalın olan dış tabakayı; hidrokarbonlar, trigliseritler, yağ esterleri gibi *nonpolar lipidler* oluşturur. İnce olan iç tabaka ise, fosfolipidler gibi *polar lipidlerden* oluşur. Altteki aköz tabakanın buharlaşmasının engellenmesi, kalın olan nonpolar dış tabaka ile sağlanır. İçteki polar tabaka, sürfaktan özelliği ile aköz tabaka ile lipid tabaka arasındaki etkileşimi ve gözyaşı stabilitesini sağlamaktadır.(73)

İçte yer alan polar lipidlerden; sfingomiyelin ve fosfotidiletanolamin, lipid tabakası stabilitesinin sağlanmasında önemlidir. Bu iki lipid, iyonik ve hidrojen bağ oluşturabilme özelliğine sahiptir. Kronik blefarite bağlı gelişen kuru gözde; bu iki fosfolipid miktarında azalma olmaktadır. (74)

Bir gözyaşı proteini olan lipokalin, lipid tabakanın stabilitesine katkıda bulunur. Lipokalin, polar lipidler ile kompleksler oluşturur, stabilizeyi sağlar. Aynı zamanda, aköz tabakanın yüzey gerilimini azaltmaktadır. Lipid tabakasının, fonksiyon görebilmesi için, miktarının yeterli olması ve içeriğindeki lipid fraksiyonlarının oranlarının uygun olması gerekmektedir. (75)

Ayrıca pürüzsüz lipid tabakası, ışığın kırılması ve keskin retinal görüntü sağlanması için gerekli olan dioptrik yüzeyi sağlayacak önemli bir öğedir. (76)

Lipid tabakasının fonksiyonları özetle: (23)

- 1- Aköz tabakasının buharlaşmasını engellemek
- 2- Gözyaşı stabilitesini sağlamak

3- Düzgün oküler yüzey oluşturarak, net görmeye katkıda bulunmak.

4- Gözyaşının taşmasını engelleyen hidrofobik bariyer oluşturarak, cildin gözyaşı ile temasını önlemektir.

Bileşimi	Su	%98.2
	Solid	%1.8
Kalınlığı	Tümü	6.5-7.5 mikron
	Lipid tabakası	0.1-0.2 mikron
Hacmi	Anestezisiz	7.4 mikron
	Anestezili	2.6 mikron
Sekresyon miktarı	Anestezisiz	
	Schirmer	3.8 µl/dk
	Florofotometri	0.9 µl/dk
	Anestezili	
	Schirmer	1.8 µl/dk
	Florofotometri	0.3 µl/dk
Buharlaşma miktarı		0.06 µl/cm ² /dk
Osmolarite		296-308 mOsm
Ph		6.5-7.6
Elektrolitler (mmol/l)	Na+	134-170
	K+	26-42
	Ca ²⁺	0.5
	Mg ²⁺	0.3-0.6
	Cl-	120-135
	HCO ₃ ⁻	26

Tablo I: Gözyaşının özellikleri (23)

C- EPİDEMİYOLOJİ

Kuru göz sendromu, göz hastalıkları içerisinde sık görülen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kuru göz prevalansı; kadınlarda % 7.8 (3.2 milyon), erkeklerde % 4.7 (1.6 milyon) olarak hesaplanmıştır.(77)

Kuru göz prevalansını bildiren çalışmalar Tablo II de gösterilmiştir. Bildirilen prevalans değerlerinin birbirinden çok farklı olmasının sebeplerinden bir tanesi; kuru göz etiolojisinde çevresel etkenlerin bulunmasıdır; prevalans bölgelere göre değişmektedir. Diğer bir sebep de; kuru göz tanı kriterlerinin ve belirlenen yaş sınırının, çalışmaların yapıldığı klinikler arasında farklılık göstermesidir.

Çalışma	Hasta sayısı	Yaş	Tanı Kriterleri	Prevelans
ABD’de Yapılan Çalışmalar				
Salisbury Çalışması (78, 79, 80)	2420	≥ 65 yaş	En az bir semptom (kuruluk, kum kaçmış hissi, yanma, kızarıklık, kirpiklerde çapaklanma, sabahları gözleri açmada güçlük)	% 14.6
Beaver Dam (81)	3722	≥ 48 yaş	‘3 ay veya daha uzun süredir kuru göz şikayetiniz oldu mu?’ (Alerjiye bağlı olmayan; yabancı cisim hissi, kaşınma, yanma, kum kaçmış hissi)	% 14.4
‘Women’s Health’ Çalışması (82)	36995	≥ 49 yaş	Devamlı veya sık sık oluşan kuruluk ve rahatsızlık hissi ve/veya klinisyenin kuru göz tanısı koyması	% 7.8
Avustralya’ da Yapılan Çalışmalar				
Blue Mountains (83)	1075	≥ 50 yaş	4 semptomdan en az 1 semptomun olması (şiddeti önemli değil) veya orta-ağır şiddette en az 1 semptom (kuruluk, kum kaçmış hissi, kaşıntı, rahatsızlık)	% 16.6 (en az bir semptom) % 15.3 (3 veya daha fazla semptom)
Melbourne Visual Impairment (84)	926	≥ 40 yaş	6 semptomdan en az birinin şiddetli olması (rahatsızlık, yabancı cisim, kaşınma, sulanma, kuruluk, fotofobi)	% 5.5
Asya’da Yapılan Çalışmalar				
Shihpai Çalışması (85)	2038	≥ 65 yaş	6 semptomdan en az birinin her zaman veya sık sık olması (kuruluk, kum kaçmış hissi, yanma, sulanma, kızarıklık, sabahları gözleri açmada güçlük)	% 33.7

Sumatra (86)	1058	≥ 21 yaş	6 semptomdan en az birinin her zaman veya sık sık olması (kuruluk, kum kaçmış hissi, yanma, kızarıklık, kirpiklerde çapaklanma, sabahları gözleri açmada güçlük)	% 27.5
---------------------	-------------	---------------------------------	---	---------------

Tablo II: Kuru gözün epidemiyolojisini araştıran çalışmalar

D- KURU GÖZ ETİYOLOJİSİ VE SINIFLANDIRILMASI

Kuru gözün sınıflandırılması, birçok çalışmada başka şekillerde yapılmıştır. 2005'te oluşturulan Triple sınıflamasında etiyopatogenez, hastalığın ağırlığı ve hastalıkta tutulan dokuya göre üç sınıflama yapılmıştır. 2006 yılında yapılan Delphi panelinde ise etiyopatogeneze ve hastalığın ağırlığına göre iki sınıflama oluşturulmuştur. (6)

2007 de Kuru Göz Çalışma Grubu (International Dry Eye Workshop), günümüze kadar elde edilen bilgileri derleyerek, etiyopatogeneze göre sınıflama yapmıştır. Bu sınıflamaya göre, kuru göz, aköz yetmezliğe bağlı ve buharlaşmaya bağlı oluşan kuru göz olmak üzere, iki ana gruba ayrılmıştır. Çevresel faktörler, ayrı bir grup olarak ele alınmıştır. (Tablo III)

KURU GÖZ		
<p>ÇEVRESEL FAKTÖRLER</p> <p>İÇ ÇEVRESEL FAKTÖRLER</p> <p>Göz kırpma oranının azalması</p> <p>Göz kapağı aralığının artması</p> <p>Düşük androjen, yüksek östrojen seviyesi</p> <p>Yaşa bağlı oluşan fizyolojik değişimler</p> <p>DIŞ ÇEVRESEL FAKTÖRLER</p> <p>Ortamdaki nem oranının düşük olması</p> <p>Rüzgarlı hava</p> <p>Bilgisayar başında uzun süre çalışmak</p>	<p>AKÖZ GÖZYAŞI YETMEZLİĞİ</p> <p>1) Sjogren Sendromuna bağlı olan aköz yetmezlik</p> <p>2) Sjogren sendromuna bağlı olmayan aköz yetmezlik</p> <p>A) Primer Gözyaşı Yetmezliği</p> <p>*Yaşa Bağlı Kuru Göz</p> <p>*Doğumsal Gözyaşı Bezi Yokluğu (Konjenital Alakrima)</p> <p>*Familiyal disotonomi (Riley Day Sendromu)</p> <p>B) Sekonder Gözyaşı Yetmezliği</p> <p>*Gözyaşı Bezinin İnfiltrasyonu: Sarkoidoz, lenfoma, AIDS, greft versus host.</p> <p>*Gözyaşı Bezinin Ablasyonu</p> <p>*Gözyaşı Bezinin Denervasyonu</p> <p>C) Gözyaşı Bezi Kanallarının Obstrüksiyonu</p> <p>*Trahom</p> <p>*Skatrisyel Pemfigoid</p> <p>*Eritema Multifforme</p> <p>*Kimyasal ve Termal Yanıklar</p> <p>D) Refleks Hiposekresyon (Refleks sekresyonda azalm)</p> <p>*Refleks Duyusal Blok: Kontakt lens kullanımı, Diabetes Mellitus, nörotrofik keratit</p> <p>*Refleks Motor Blok</p>	<p>BUHARLAŞMAYA BAĞLI OLUŞAN KURU GÖZ (EVAPORATİF KURU GÖZ)</p> <p>1) Hastaya Ait Sebepler</p> <p>A) Meibomius bezi disfonksiyonu</p> <p>B) Gözkapağı açıklığının ve gözkapağı-glob uygunluğunun bozulması</p> <p>C) Göz kırpma oranının düşük olması</p> <p>2) Ekstresek Sebepler</p> <p>A) Oküler yüzey bozuklukları</p> <p>B) Kontakt lens kullanımı</p> <p>C) Allerjik konjonktivit</p>

Tablo III: Kuru Göz Etiyolojisinin Sınıflaması. (87)

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Kişiye ait risk faktörlerini tanımlayabilmek için oluşturulmuş ayrı bir gruptur. *İç çevresel (Milieu Interieur)* ve *dış çevresel (Milieu Exterieur)* faktörler olarak ikiye ayrılır.

1) İÇ ÇEVRESEL FAKTÖRLER: Kuru göz olasılığını arttıran, kişisel fizyolojik durumlardır.

a) Göz kırpma sıklığının azalması: Göz kırpma sıklığı, davranışsal ve/veya psikolojik nedenler ile azalmış olabilir.(88) Göz kırpma sıklığının azalması ile; iki kırpma arasındaki süre artmaktadır. Gözün açık kalma süresi uzadığı için buharlaşarak kaybedilen gözyaşı miktarı artar.(89)

b) Göz kapakları arasındaki mesafenin fazla olması: Göz kapaklarının arasındaki mesafe, kişiler arasında farklılık göstermekle beraber, aynı kişide, yukarı bakışta olduğu gibi, farklı bakış pozisyonlarında da değişmektedir.(90) Açıkta kalan oküler yüzey alanı artınca, buharlaşan gözyaşı miktarı artmaktadır.

c) Düşük androjen, yüksek östrojen seviyesi: Kuru göz, daha çok kadınları etkileyen bir hastalıktır. Bunun sebeplerinden biri, serumdaki düşük androjen, yüksek östrojen düzeyidir. Serumda androjen seviyesinin düşük ve östrojen seviyesinin yüksek olması kuru göz için risk faktörüdür. (91, 92)

Androjen, gözyaşı bezi ve meibomius bezi üzerinde, sekresyonu arttırıcı etkiye sahiptir. Bu yüzden erkeklerde kuru göz görülme sıklığı, kadınlardan daha azdır. Cinsiyet farkından başka, seks hormonu profilini değiştiren bazı ilaçlar ve hastalıklar, kuru göze yatkınlığa sebep olmaktadır. Antiandrojen tedavisi uygulanan prostat kanseri hastalarında, komplet androjen duyarsızlığı olan kadınlarda, kuru göz görülmektedir.(93, 94, 95, 96, 97)

d) Yaşlanma ile oluşan fizyolojik değişimler: Yaşlanma ile, gözyaşının miktarı azalır, osmolaritesi artar, stabilitesi bozulur.

Yaş ile birlikte, vücuttaki androjen miktarı da azalmaktadır. Androjen yetmezliğine bağlı olarak, gözyaşı bezi fonksiyonunda azalma ve meibomius bezinin oluşturduğu lipid tabakanın bileşiminde değişiklik olur. Androjen yetmezliğinde buna ek olarak, gözyaşı bezi asiner ve interstisyel hücrelerinde apopitozis ve gözyaşı bezi atofisi gelişmektedir.(98, 99)

2) DIŞ ÇEVRESEL FAKTÖRLER: Kuru göz olasılığını arttıran; kişinin kendisine bağlı olmayan dış faktörlerdir.

a) Ortamdaki nem oranının düşük olması: Düşük nemli yerlerde, oküler yüzeyden gözyaşının buharlaşma miktarı artar. Nem oranı, değişik coğrafi bölgelerde farklıdır. Bu yüzden coğrafi faktörler, göz kuruluğu insidansını etkiler. Uzun süre bulunulan ortamda klimanın varlığı, ortamın nem oranını düşürür, kuru göz semptomlarına yol açar. (100)

b) Rüzgarlı hava: Rüzgarlı havada, oküler yüzeyden gözyaşının buharlaşma miktarının artmasına bağlı olarak, kuru göz gelişmektedir.

c) Uzun süre bilgisayar kullanılması veya televizyon izlenmesi: Bilgisayar başında uzun süre çalışmak veya uzun süre televizyon izlemek göz kırpmaya sıklığını azaltır. Oküler yüzeyden buharlaşma artar, göz kuruluğu gelişir. (101)

AKÖZ GÖZYAŞI YETMEZLİĞİ

Aköz gözyaşı yetmezliği, gözyaşı bezinin yeterince gözyaşı salgılayamamasına bağlı gelişmektedir. Gözyaşı miktarı azalır, osmolaritesinde artış meydana gelir. Hiperosmolarite, inflamasyonu tetikleyerek, kuru gözün şiddetini artırır.(102, 103, 104)

Aköz gözyaşı yetmezliği, iki grupta incelenmektedir: Sjögren sendromuna bağlı gelişen aköz yetmezlik, Sjögren sendromuna bağlı olmayan aköz yetmezlik.

1) Sjogren sendromuna bağlı gelişen aköz yetmezlik:

Sjögren sendromu (SS), gözyaşı ve tükürük bezlerinin harabiyetine yol açan otoimmün bir hastalıktır. Primer ve sekonder olmak üzere iki formu vardır. *Primer SS* da; gözyaşı ve tükürük bezlerinin otoimmün hasarı ile gelişen kuru göz ve kuru ağız semptomları bulunmaktadır. *Sekonder SS*'da, primer SS bulgularına ek olarak, eşlik eden bağ dokusu hastalığı mevcuttur. Bunlar; en sık RA olmak üzere, SLE, PAN, Wegener, sistemik skleroz, primer bilier skleroz gibi hastalıklardır.(105)

Bunun yanında, kanda otoantikolar ve minor tükruk bezi biopsisinde Sjögren sendromuna ait bulgular, tabloya eşlik eder. Gözyaşı ve tükruk bezlerinde lenfosit infiltrasyonu, bez yapılarında harabiyet gelişir. Gözyaşı ve tükruk salgılanması azalır. Göz ve ağız kuruluğu meydana gelir.

Sjögren sendromunda, otoimmün hasarı başlatan faktörler, tam olarak bilinmemektedir. Risk faktörleri arasında; genetik profil, androjen düzeyinin düşük olması, viral enfeksiyon, çevre kirliliği, vitamin C ve omega-3 ün yetersiz alımı bulunmaktadır. HLAB8 genotipi prevelansı SS hastalarında yüksektir. Hastaların serumunda, antinükleer antikor, romatoid faktör, SS-spesifik antikorlar (SS-A, SS-B) bulunur. Gözyaşı bezi ve tükruk bezinde, CD4 T-lenfositlerinin ve B lenfositlerinin oluşturduğu lenfositik infiltrasyon görülür. Konjonktiva epitel ve gözyaşı bezi asiner hücrelerinde gelişen apoptozis, kuru göz sendromuna sebep olmaktadır.(106, 107, 108)

2) Sjögren sendromuna bağlı olmayan aköz yetmezlik:

Patogenezinde otoimmün olayların rol almadığı gözyaşı bezi disfonksiyonudur.

A) Primer Gözyaşı Bezi Yetmezliği:

**Yaşlanma İle Oluşan Aköz Yetmezlik*

Gözyaşı dinamikleri, normal popülasyonda yaş ile birlikte değişmektedir. Gözyaşı hacmi yaşla birlikte azalır, osmolarite artar. Gözyaşı bezi disfonksiyonu; gözyaşı bezinde gelişen periduktal ve interasiner fibrozis, paraduktal kan damarları kaybı ve asiner hücre atrofisine bağlı gelişmektedir. (109, 110, 111, 112)

**Doğumsal Gözyaşı Bezi Yokluğu (Konjenital Alakrım)*

Genç yaşta görülen kuru göz tablosunun nadir sebeplerindendir. Allgrove sendromu (Triple A sendromu), Adison hastalığı, santral nörodejenerasyon, otonomik disfonksiyon gibi otosomal resesif geçişli bazı hastalıklarla beraber seyredilmektedir. (113)

**Familyal Disotonomi (Riley Day Sendomu)*

Otozomal resesif geçişli sistemik bir hastalıktır. Gözyaşı bezinin sempatik ve parasempatik innervasyonu ve oküler yüzeyin duyuşal innervasyonu gelişimsel olarak anormaldir. Gözyaşı bezinden yeterli miktarda gözyaşı salınımı olmaz. Buna ek olarak, duyuşal innervasyonda azalmaya bağlı olarak refleks gözyaşı azalmıştır.(114)

B) Sekonder Gözyaşı Bezi Yetmezliği

***Gözyaşı Bezinin İnfiltrasyonu**

Gözyaşı bezinin infiltrasyonu sonucunda, gözyaşı bezi fonksiyon göremez, yetmezlik gelişir. Gözyaşı bezi infiltrasyonu yapabilen hastalıklar: sarkoidoz, lenfoma, AIDS, greft versus host hastalığıdır.

Sarkoidoz: Gözyaşı bezinin sarkoid granülomu ile infiltrasyonu sonucu, bez yapılarının harabiyetine bağlı olarak kuru göz gelişir. (115)

Lenfoma: Gözyaşı bezinin lenfoma hücreleri ile infiltrasyonu, aköz yetmezlik oluşturur. (116)

AIDS: Gözyaşı bezinin, T lenfositlerin büyük kısmını oluşturduğu, inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu ile kuru göz gelişir. AIDS e bağlı gelişen kuru gözde; Sjogren sendromunda görülenin aksine, histopatolojik kesitlerde CD8 + baskılayıcı T lenfositler, CD4 + yardımcı T lenfositlerden daha fazladır.(117)

Graft versus Host Hastalığı: Graft versus host hastalığında, kuru göz sık görülen bir komplikasyondur. Tipik olarak kemik iliği transplantasyonundan 6 ay sonra meydana gelir. T lenfositler ve antijen sunan fibroblastlar, periduktal bölgede toplanır. İnflamasyon sonucunda dokuda fibrozis gelişir, yetersiz gözyaşı salınımı meydana gelir.(118)

***Gözyaşı Bezinin Ablasyonu:**

Gözyaşı bezinin ablasyonu ile gözyaşının aköz komponenti eksik kalır. Gözyaşı bezi kanalları, palpebral bölümden geçtiği için, sadece palpebral bölümün eksizyonu da, total eksizyonla aynı şiddette kuru göz geliştirir.

*Gözyaşı Bezinin Denervasyonu:

Gözyaşı bezinin fonksiyonu, büyük oranda parasempatik innervasyon ile sağlanmaktadır. Parasempatik innervasyonu sağlayan sinir liflerinde gelişen hasar, gözyaşının aköz komponentinde ve protein içeriğinde azalmaya sebep olur.(119, 120)

3) Gözyaşı Bezi Kanallarının Obstrüksiyonu:

Gözyaşı salgılayan bezlerin, kanallarında gelişen obstrüksiyon gözyaşının oküler yüzeye ulaşmasını engeller. Trahom, skatrisyel pemfigoid, eritema multiforme, kimyasal ve termal yanıklar; inflamasyona sekonder skatris oluşturarak; gözyaşını oküler yüzeye ulaştıran kanallarda obstrüksiyona sebep olurlar. Bu olgularda, göz kapaklarında oluşan deformite tabloya eklenebilir ve gözyaşının oküler yüzeyde uygun dağılımı gerçekleşemez.

*Trahom: Gelişmiş ülkelerde nadir olsa da, dünyada körlüğün önemli bir sebebidir. Korneada opasite, konjonktivada skarlaşma, trikiazis, gözyaşı bezi ve meibomius bezi kanallarının skatrisyel obstrüksiyonu gelişebilir. Kuru göz, oluşan klinik tablonun sadece bir parçasıdır. Trahom, kapak malpozisyonu ve gözyaşının komponentlerinin yetersiz salgılanmasına sebep olarak kuru göze sebep olur.(121)

*Skatrisyel Pemfigoid ve Müköz Membran Pemfigoidi: Skatrisyel pemfigoidde, cilt ve müköz membranlarda büller oluşur. Büller, ağır ve progressif skarlaşma ile iyileşirler. Skatrisyel pemfigoid hastalarında, klinik tabloya kuru göz eklenir. Kuru göze sebep olan durumlar; hastalığın sekel olarak yarattığı değişimlerdir. Bunlar: gözyaşı kanallarında obstrüksiyon, meibomius bezi disfonksiyonu ve glob-kapak uyumunun bozulmasıdır.(122)

*Eritema Multiforme: Eritema multiforme, akut heterojen allerjik reaksiyonların görüldüğü, deri ve müköz membranlarla sınırlı bir hastalıktır. Akut gelişir fakat kendini sınırlayan bir hastalıktır. Alevlenme; ilaçlar, enfeksiyon veya malinite ile olmaktadır. Gözyaşı bezlerinin kanallarında obstrüksiyon, konjonktivada skarlaşma, oküler yüzeyde değişiklik, göz kapaklarında entropion ve distrikiazis gelişimi ile kuru göz oluşturur.(123)

*Kimyasal ve termal yanıklar: Yaygın yanıklar, oküler yüzey ve gözyaşı bezi kanallarında oluşturdukları sekel değişimlerle kuru göze sebep olmaktadır. (124)

4) Refleks sekresyonda azalma:

Refleks sekresyon arkını, duyuşal afferent ve motor efferent sinir lifleri oluşturmaktadır. Bu iki koldan birinin iyi çalışmaması, gözyaşı sekresyonunda azalmaya sebep olmaktadır.

A) Refleks Duyusal Blok:

Gözyaşı sekresyonu bir refleks arki ile düzenlenmektedir. Sekresyonunun büyük kısmı, oküler yüzeyden ve nazal mukozadan alınan duyuşal uyarıların, trigeminal sinir ile taşınması ve refleks sekresyonun gerçekleşmesi ile sağlanır. Duyusal uyarıların algılanmaması, refleks sekresyonu % 60-75 ve göz kırpm sıklığını % 30 oranında azaltır.(125, 126)

Kornea innervasyonunun azalması ile, sinir hücrelerinden kaynaklanan, epitel hücrelerinin sağlığı için gerekli olan, P maddesi ve sinir büyüme faktörü (nerve growth factor) gibi nörotrofik faktörler de azalır. Nörotrofik faktörlerin eksikliği, oküler yüzey hastalığını şiddetlendirir.(127)

Kontakt lens kullanımı, diabetes mellitus ve nörotrofik keratit gibi durumlarda duyuşal innervasyon bozulmaktadır.

*Kontakt lens kullanımı: Uzun süreli lens kullanımında, kornea duyarlılığında azalma meydana gelir; gözyaşı sekresyonu azalır.(128)

*Diabetes Mellitus(DM): DM, kuru göz için risk faktörüdür. DM hastalarında, kuru göz prevelansı daha fazladır. Duyusal ve otonomik nöropati refleks sekresyonun azalmasına sebep olur. Buna ek olarak, tüm vücutta olduğu gibi, gözyaşı bezinde de damarlarda gelişen mikrovasküler değişimler, gözyaşı bezinde hasara sebep olmaktadır.(129, 130)

*Nörotrofik keratit: Herpes zoster oftalmikusta veya trigeminal sinir kompresyonu, toksisitesi gibi durumlarda oluşan nörotrofik keratit sonucunda kuru göz gelişmektedir. Bu tabloda perforasyona ilerleyebilen ülseratif keratit oluşabilir.(131)

B) Refleks Motor Blok: Gözyaşı bezi, nervus intermedius ile innerve edilmektedir. N. Intermedius pterigopalatin gangliondan çıkan postganglionik parasempatik sinir liflerini gözyaşı bezine taşır. Nervus intermediusu içeren 7. kranial sinirdeki hasar gözyaşı bezi sekresyonunda azalmaya ve kuru göze sebep

olur. Kuru göz, hiposekresyona ve göz kapaklarının tam kapanmamasına (lagofthalmi) bağlı gelişmektedir.

Bazı ilaçlar, innervasyonu etkileyerek gözyaşı sekresyonunda azalmaya neden olmaktadır. Bu ilaçlar: antihistaminikler, β -blokerler, antispazmodikler, diüretikler, trisiklik antidepresanlar ve selektif seretonin geri alım inhibitörleridir.(132)

EVAPORATİF KURU GÖZ

Evaporatif kuru gözde, gözyaşı bezinden gözyaşı salınımı normal olmasına rağmen, oküler yüzeyden buharlaşma sonucu kuru göz kliniği gelişir. İntrensek ve ekstrensek olarak iki grupta incelenebilir.

1) İntrensek sebepler:

A) Meibomius bezi disfonksiyonu (Posterior blefarit):

Meibomius bezi disfonksiyonu, kirpik dibi iltihabıdır ve evaporatif kuru gözün en sık sebebidir. Anterior (stafilokokların sebep olduğu veya seboreik) veya posterior blefarit (primer meibomius bezi disfonksiyonu) şeklinde iki grupta incelenmekle beraber, her iki formu bir arada görülebilmektedir. Stafilokokların sebep olduğu blefarit enfeksiyöz iken, seboreik blefarit ve meibomius bezi disfonksiyonu inflamatuvar olaylardır ve akne rozesea ve seboreik dermatit gibi tüm vücutta sebace bezlerde disfonksiyon görülen hastalıklar ile beraber seyreder.(133)

Posterior ve anterior blefaritin klinik görünüşleri farklılık göstermektedir. Anterior blefarit, kirpik diplerinde kurutlanma, irritasyon ve komşuluğundaki ciltte inflamasyona sebep olur. Posterior blefarit, meibomius bezi obstrüksiyonu ile oluşmaktadır.(134) Özellikle sabah saatlerinde, göz kapakları ile kornea arasında, inflamatuvar medyatörlerin gece boyunca birikmesine bağlı olarak görülen, kum kaçmış hissi ve irritasyona neden olmaktadır. Tablo ilerledikçe, meibomius bezi disfonksiyonuna bağlı olarak, gün içinde de semptomlar görülmektedir. Meibomius bezinden lipid salınımı gerçekleşmeyince, gözyaşı buharlaşmakta ve kuru göz kliniği ortaya çıkmaktadır.(135)

Blefarit ile kuru göz sıklıkla iç içe görülen durumlardır. Blefarit olgularında lipid salınımının az olmasına ek olarak, antijenik ve proinflamatuvar maddelerin salınımı, kuru göz kliniğini ağırlaştırmaktadır. Ayrıca aköz gözyaşı yetmezliği olan kuru göz olgularında, gözyaşının antimikrobial

aktivitesinin azalması ile floradaki bakteri miktarı artar. Bu durum blefarite yatkınlık sağlamaktadır.(136)

B) Geniş oküler yüzey ve gözkapağı-glob uyumsuzluğu:

Yüksek miyopi, propitozis, eksoftalmi olgularında; oküler yüzeyin, normale göre daha geniş bir alanı açıkta kalmaktadır. Bu olgularda, evaporatif tip göz kuruluğu gelişir.(137) Benzer şekilde, yukarı bakış pozisyonlarında da oküler yüzey alanı artmakta, ve buharlaşma miktarı normalde olduğundan fazla olmaktadır. Ofis çalışanlarında, bilgisayarın göz hizasının üstünde yer alması, bu kişilerde kırpma sıklığının azalması ile oluşan kuru göz kliniğini daha da ağırlaştırır.(138)

Kapak deformitesi olan olgularda olduğu gibi, gözkapağı-glob uyumsuzluğu varsa; gözkapağının iyi kapanamamasına bağlı olarak oküler yüzey açıkta kalır, gözyaşı buharlaşır. (139)

C) Göz kırpma sıklığının az olması:

İki göz kırpma arasındaki süre uzadıkça, buharlaşma artar, oküler yüzeyde kuruma meydana gelir.(140) Mikroskop veya bilgisayar başında çalışanlarda, konsantrasyona bağlı olarak, göz kırpma sıklığı azalmaktadır.(141)

Ekstrapiramidal bir hastalık olan Parkinson hastalığında; substansia nigradaki dopaminerjik nöronlarda azalma, göz kırpma refleksinin azalmasına yol açar. Bu olgularda, refleksin azalmasına ek olarak, gözyaşı bezi ve meibomius bezinden sekresyon da azalmaktadır. Parkinson hastalarında, aköz yetmezlik ve evaporatif kuru göz bir aradadır.(142)

2) Ekstresek sebepler:

A) Oküler Yüzey Bozuklukları:

Oküler yüzey hastalıkları, yüzeyin tam ıslanmamasına, gözyaşı kırılma zamanının azalması, hiperosmolariteye ve kuru göze sebep olur. Vitamin A eksikliği ve topikal anestezi ve prezervan içeren gözyaşlarının kronik kullanımı oküler yüzey hastalıklarına sebep olmaktadır.

Vitamin A eksikliği: Vitamin A eksikliğinde kuru göz (kseroftalmi), iki mekanizma ile görülmektedir. Vitamin A müköz membranlardaki goblet hücre gelişimi için gereklidir, eksikliğinde goblet hücre gelişimi bozulur ve müsün tabakası eksikliği oluşur. Gözyaşı bezinde asiner hücreler de A vitamini eksikliğinden etkilenerek fonksiyon göremez, aköz yetmezlik gelişir. Vitamin A eksikliğinde aköz ve müsün tabaka bozulmaktadır.(143, 144)

Topikal ilaçlar ve prezervanlar: Göz damlalarının içerdiği prezervan maddeler, oküler yüzeye toksik etkilidir. En sık kullanılan ve toksik etkiye en sık sebep olan prezervan madde; benzalkonyum kloriddir(BAK). BAK, epitel hücrelerinde sitotoksik etkiye sahiptir. Sitotoksik etki ile hücrelerde permeabilite artışına, kronik kullanımı ile konjonktivada inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve inflamatuvar madde birikimine sebep olurlar. Topikal ilaçların oluşturduğu oluşan punktat epitelyopati, daha yoğun olarak biriktikleri; palpebral fissürde ve alt nazal konjonktivada gözlenmektedir. Uzun süreli topikal tedavi alan hastalarda, konjonktivada skuamöz metaplazi, inflamatuvar infiltratlar, apopitozisi sağlayan maddelerin miktarında artış saptanmıştır. (145, 146)

Topikal anestezi damlalar, iki yol ile kuru göze sebep olurlar. Duyusal sinir blokajı yaparak, göz kırpma frekansını azaltırlar. Bununla birlikte; gözyaşı bezinin palpebral lobunu ve aksesuar gözyaşı bezlerini innerve eden sinirleri bloke ederek, sekresyonunu azaltmaktadırlar. Kronik kullanımları ile kornea perforasyonuna kadar ilerleyebilen nörotrofik keratit gelişebilmektedir.(147)

B) Kontakt lens kullanımı:

Kontakt lens kullananlarda, lens önündeki lipid tabaka kullanmayanlara göre daha incedir. Kuru göz şikayeti olan kontakt lens kullanıcılarında, lens önündeki gözyaşının incelme süresi kuru gözün şiddeti ile doğru orantılıdır. Gözyaşında buharlaşma oranının artmasının, meibomius bezlerinden lipid salınımının bozulmasından değil, lipid bileşimindeki değişimden olduğu düşünülmektedir. Kontakt lens kullananlarda, lens önündeki gözyaşının hızla incelip kırılmasına bağlı olarak, kontrast sensivitede azalma gözlenmektedir.(148)

C) Alerjik konjonktivit:

Alerjik konjonktivit hastalarının hemen hemen hepsinde kuru göz semptom ve bulguları görülmektedir. Hastalığı başlatan mekanizma; antijen ile karşılaşan mast hücrelerinin degranülasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin salınımıdır. Kronik alerji ile, lokal immün sistemin sürekli aktivasyonu oküler

yüzeye; özellikle goblet hücrelerine hasar vermektedir. Oküler yüzey epitelindeki hasar, muayenede punktat epitelyopati şeklinde görülür. Alerjik ataklardan haftalar sonra bile, oküler yüzeydeki hemostazın bozulmasına bağlı olarak, kuru göz bulguları devam edebilmektedir. Bu olgularda prezervan madde içeren antialerjik damlalar yerine, oküler yüzeyden inflamatuvar maddeleri uzaklaştıran ve semptomları rahatlatan suni gözyaşı damlaları tercih edilmelidir.(149, 150)

Alerjik konjonktivitte gelişen punktat epitelyopati ve shield ülseri korneada yüzey düzensizliğine sebep olarak, kapak ödemi ise kapak-glob uyumunu bozarak kuru gözün şiddetlenmesine sebep olmaktadır.(150)

E- KURU GÖZDE TANI

Kuru göz tanısı, anamnez, muayene ve laboratuvar bulguları ile konmaktadır. Kuru göz etyolojisinde sebep ne olursa olsun semptomlar benzerdir. Bunlar; *gözlerde hassasiyet, kızarıklık, kaşıntı hissi, yabancı cisim hissi, yanma, kaşıntı, kontakt lens kullanımı sırasında rahatsızlık, sabah gözleri açmakta güçlük, bulanık görme, gözlerde ağırlık ve yorgunluk hissi, ışığa hassasiyettir.* Son yıllarda bu semptomları değerlendiren soru formları, tanı yöntemleri arasına girmiştir.

KURU GÖZ TANISINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

1) Semptomları değerlendiren soru formları (anketler):

Kuru göz tanısında kullanılmak üzere çok sayıda anket geliştirilmiştir. Bu anketler ile kuru göz semptomları sorgulanmaktadır. En fazla kullanılanlar; Womens' Health Study (WHS), International Sjogren's Classification, Schein, McMonnies, OSDI, CANDEES, Dry eye Questionnaire (DEQ) ve IDEEL anketleridir. (Tablo IV)

Yaygın kullanılan McMonnies anketinde, semptomların varlığı araştırılır. Cevaplar 'var' veya 'yok' şeklinde not edilir. Bu test, kuru göz tanısının konmasında faydalıdır. Semptomların sıklığı ve şiddeti sorgulanmadığı için, hastalık derecelendirilememektedir.

OSDI anketi de sık kullanılan soru formlarından biridir. Semptomların sıklığı ve şiddeti sorgulandığı için kuru gözün şiddeti belirlenebilir. OSDI anketi, kuru gözün tedaviye cevabının değerlendirilmesinde, hastalığın takibinde, hastalığın şiddetini derecelendirebildiği için faydalıdır.

Anketlerin bazıları, diğerlerine göre daha kapsamlıdır. Klinik uygulamada seçilecek anket, uygulanması için gereken zaman gözönüne alınarak seçilmektedir. Anketler, kuru gözün objektif klinik tanı yöntemleri ile beraber uygulanmalıdır.

Anket	Soru sayısı	Yazarlar
Womens' Health Study (WHS)	3	Schaumberg ve arkadaşları(151)
International Sjogren's Classification	3	Vitali ve arkadaşları(152)
Schein	6	Schein ve arkadaşları(153)

McMonnies	12	McMonnies ve arkadaşları(154)
OSDI	12	Schiffman ve arkadaşları(155)
CANDEES	13	Doughty ve arkadaşları(156)
Dry eye Questionaire (DEQ)	21	Begley ve arkadaşları(157)
IDEEL	57	Rajagopalan ve arkadaşları(158)

Tablo IV: Kuru göz tanısında kullanılan soru formları

2) Oküler yüzey boyanmasının değerlendirilmesi:

Kuru gözde, oküler yüzeydeki epitel hasarı, boyalarla değerlendirilebilmektedir. Klinik uygulamalarda en çok kullanılan boyalar; floresein, rose bengal ve lissamin yeşilidir.

**Floresein:* Floresein oküler yüzey hasarını görebilmek için, standart olarak kullanılan sarı renkte bir boyadır. Floresein emdirilmiş şerit şeklindeki kağıtlarla veya damla şeklinde uygulanır. Mavi ışık altında yeşil görülür. En iyi görüntü, sarı bariyer filtre ardından alınmaktadır. Bu yöntem ile hem kornea hem konjonktiva epitelindeki hasar görülebilir. Kuru gözde epitel erozyonları daha çok interpalpebral alandaki açıktaki kalan oküler yüzeydedir. Fakat, ağır olgularda, üst bulber konjonktivada en çok görülmekle beraber, diğer alanlarda da epitel hasarı görülebilmektedir. Floresein iyi tolere edilen bir boyadır, minimal irritasyona sebep olur.(159)

**Rose Bengal (tetraiodotetraklorofloresein):* Rose Bengal boyası, ölü ve hasarlı hücreler tarafından tutularak, oküler yüzeydeki hasarlı alanların görülmesini sağlar. Damla veya boya emdirilmiş kağıt şeritler şeklinde kullanılmaktadır. Rose Bengal ile floresein ile boyanmayan, keratinize konjonktiva epiteli de boyanabilmektedir. Kuru gözde, rose bengal ile tipik olarak boyanma paterni, konjonktivada tabanları limbusa dönük iki üçgen şeklindedir.(160)

Rose Bengal ile, skleranın oluşturduğu beyaz fonun üzerinde konjonktivanın hasarlı epiteli iyi görünse de, korneada hasarlı epitel, koyu iris fonu üzerinde net seçilemeyebilir. İrritasyona sebep olması diğer bir dezavantajdır. Boya uygulanmadan önce, lokal anestezi damla damlatılması veya uygulandıktan sonra steril salin solüsyonu ile boyanın oküler yüzeyden uzaklaştırılması irritasyonu azaltır.

**Lissamin Yeşili:* Bir floresein türevidir. Boya uygulandıktan sonra, beyaz ışık altında incelenir. Boyanma paterni Rose Bengale benzer. Floresein boyası gibi iyi tolere edilmektedir. (161)

3) Gözyaşı film stabilitesinin değerlendirilmesi:

Gözyaşı kırılma zamanı

Gözyaşı stabilitesini değerlendirmek amacıyla uygulanan bir tanı yöntemidir. Floresein damla veya floresein emdirilmiş kağıt şeritlerle gözyaşı boyanır. Hasta gözünü bir defa kırpar. Kırpma ile boyanın oküler yüzeyde ilk kırılması arasında geçen süre; gözyaşı kırılma zamanıdır. 10-40 saniye arası değerler normaldir. Gözyaşı kırılma zamanı, bireyler arasında ve aynı kişide gün içinde farklı zamanlarda değişebilmektedir. 10 sn altındaki değerler gözyaşı stabilitesinin azaldığını gösterir.(162)

Gözyaşı kırılma zamanı, noninvaziv bir yöntemle, floresein ile boyama yapılmadan da değerlendirilebilmektedir. Kornea üzerine bir imaj yansıtılır. Göz kırpma ile imajdaki kırılma arasında geçen süre gözyaşı kırılma zamanı olarak belirlenir. (163)

4) Gözyaşı miktarının belirlenmesi:

Schirmer testi

Gözyaşı miktarını belirlemeye yardımcı olan bir testtir. Kuru göz tanısını koymak için tek başına yeterli olmasa da faydalı bir testtir.

Anestezi uygulanmadan yapılan Schirmer I testi ile refleks sekresyon değerlendirilir. 5x35 mm boyutlarındaki filtre kağıtları, alt kapağın 1/3 orta ile 1/3 dış hattının birleştiği bölgeye, alt konjonktival fornikse yerleştirilir. 5 dakika sonra ıslaklık miktarı ölçülür. 5 mm' nin altındaki değerler, aköz gözyaşı yetmezliği olduğunu göstermektedir.(164)

Anestezi uygulanarak yapılan Schirmer I testi, bazal sekresyonu değerlendirir. Bu testte oküler yüzeyden alınan duyuşal uyarılar engellense de nazolakrimal uyarılar engellenmemektedir.(165)

Schirmer II testiyle, konjonktivaya ek olarak nazolakrimal stimülasyon ile oluşturulan refleks sekresyon değerlendirilir. Nazal mukoza uyarılarak yapıldığı için hasta için rahatsızlık vericidir. Çok ağır kuru göz olgularında bu test ile Schirmer kağıdının az ıslandığı görülmektedir.

Fenol Kırmızısı Testi:

Fenol kırmızısı testi, gözyaşı miktarını belirlemek için kullanılan bir tanı yöntemidir. Test için fenol kırmızısı emdirilmiş pamuk iplik kullanılmaktadır. Fenol kırmızısı, gözyaşının nötre yakın pH'sı ile temas edince, sarı renkten kırmızıya dönen bir solüsyondur. Pamuk iplik Schirmer testinde olduğu gibi, bir kısmı alt gözkapasının iç kısmında olacak şekilde yerleştirilir. 15 saniye sonra, pamuk ipliğin ıslanan kısmı ölçülür. 6 mm' nin altındaki değerler kuru göz olduğunu göstermektedir. Bu test kişiler arasında Schirmer testi kadar değişiklik göstermediği için, kuru göz tanısında Schirmer testinden daha güvenli olduğu bilinmektedir.(166) Testin süresi kısa olduğu için nem gibi dış faktörlerden daha az etkilenmektedir.

Menisküs hacminin hesaplanması:

Aköz gözyaşı yetmezliğinde, gözyaşı hacmi azalır. Buna bağlı olarak, menisküs yüksekliği ve kurvatürü de azalmaktadır.(167) Bu slit ışık yansıtılarak alınan fotoğraflar ile veya meniskometri ile değerlendirilebilir. (168)

Menisküs yüksekliği, normal bireylerde 0,2- 0,5 mm arasında değişmektedir. Kuru göz olgularında, menisküsteki gözyaşı, sadece ince bir çizgi şeklindedir.

5) Gözyaşı osmolaritesinin tayini:

Osmolarite normal gözlerde 303 - 305 mosm/l civarındadır. 316 mOsm/l' nin üzerindeki değerler hiperosmolarite olarak değerlendirilir.(169)

Gözyaşı örneği, gözyaşı menisküsünden mikropipetle alınır. Clifton donma noktası depresyonu osmometresi (Clifton depression of freezing point osmometer) ölçüm için kullanılır. En sık osmolarite hesaplama yöntemi, gözyaşının donma noktasının hesaplanmasıdır. Bu yöntemin en büyük avantajı; 0,2 mikrolitre gibi çok ufak miktarların ölçüm için yeterli olmasıdır. Dezavantajı; yeterli teknik eleman,

laboratuvar ve ölçüm kiti tayini gerekliliği olması ve alınan örneğin buharlaşması halinde ölçümün sağlıklı yapılamamasıdır.(170)

Osmolarite tayini için diğere bir yöntem; gözyaşının elektriksel iletkenliğini hesaplamaktır. Bu yöntem; sensör oküler yüzeye yerleştirilerek uygulandığı için daha invaziv bir yöntemdir. (171)

Gözyaşı osmolaritesi ölçümü, günümüzde kuru göz tanısında altın standart olarak belirlenmiştir. Uygulanması için teknik imkanlar her yerde sağlanmadığı için kullanımı sınırlıdır.(172)

6) Gözyaşı devir zamanının değerlendirilmesi:

Floresein temizlenme testi

Gözyaşı devir zamanı (turnover) değişik kuru göz formlarında farklıdır. Floresein klirens testi ile 'gözyaşı turnover'ı hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. 5 mikrolitre floresein damlatıldıktan sonra, 10., 20. ve 30. dakikaların birinci dakikasında Schirmer kağıdı, alt kapak dış kısmına yerleştirilir. Bir dakika sonra alınan Schirmer kağıdı mavi ışık altında değerlendirilir. Normal bireylerde, 20. dakikada kağıtta hiç floresein saptanmamaktadır. Sjögren sendromuna eşlik eden kuru göz hastalarının % 100 ünde, 20. ve 30. dakikada floresein saptanır. Sjögren sendromuna eşlik etmeyen kuru göz hastalarının % 80 inde 20. dakikada, % 56 sında 30. dakikada floresein saptanır. Meibomius bezi disfonksiyonu olan hastaların, % 40 ında 20. dakikada floresein saptanır fakat, 30. dakikada hiçbirinde floresein saptanmaz. Gözyaşı turnoverının azaldığı durumlarda, inflamatuvar medyatörlerin oküler yüzeyde kalma süresi artmakta ve kuru göz tablosu şiddetlenmektedir.(173)

7) Gözyaşında lizozim tayini:

Kuru göz sendromunda, gözyaşındaki bazı enzimlerin miktarı saptanarak, gözyaşı miktarındaki azalma saptanabilir. Total gözyaşı proteininin % 30 unu oluşturan lizozim, bunlardan biridir.

Günümüzde lizozim tayini, enzimatik yöntemle veya elektroforez ile yapılmaktadır. Daha sık kullanılan enzimatik yöntemde; gözyaşı Schirmer kağıtlarında toplanır. Gözyaşı emdirilmiş kağıtlar *Micrococcus Lysodekticus* ekilmiş agar üzerine yerleştirilir. 24- 48 saat sonra gözyaşı örneğini çevreleyen lizis alanı ölçülür.(174) Lizozim konsantrasyonu azalmış ise lizis alanı daralmıştır.

8) Gözyaşı laktoferrin tayini:

Gözyaşı bezi fonksiyonunu göstermesi bakımından, laktoferrin tayini alternatif testlerdendir. Laktoferrin miktarı gözyaşı volümü ile iyi korelasyon gösterir.

Bu test için laktoferrine karşı oluşturulmuş antikor içeren agaroz jel üzerine, gözyaşı emdirilmiş kağıtlar (Lactoplate, JDC Ltd) yerleştirilir. Oda ısısında 3 gün bekledikten sonra, laktoferrin ve laktoferrine karşı oluşturulmuş antikorların birleşmesiyle oluşan halka şeklindeki presipitasyonun kalınlığı ölçülerek miktarı hesaplanır.(175)

9) Gözyaşı mukus fering testi:

Glikoprotein solüsyonları, oda ısısında kurumaya bırakıldığında kristalizasyon gösterme özelliğindedir. Kristalizasyon, yüksek molekül ağırlıklı polimerlerle, elektrolitlerin etkileşimleri sonucu ortaya çıkar.

Fering testi ile, gözyaşının musin tabakası değerlendirilir. Pipet veya kapiller tüple alınan gözyaşı lam üzerinde oda ısısında kurumaya bırakılır. Kristalizasyon 5-10 dk içinde meydana gelir. Kuruyan mukus, ışık mikroskobu altında incelendiğinde; eğrelti otuna benzeyen dallanmalar gözlenir.

10) Konjonktivanın sitolojik incelenmesi:

Konjonktiva impresyon sitolojisi

İmpresyon sitolojisi ile, konjonktivadaki hücrelerin değişikliği incelenir. Selülöz asetat kağıdı, limbustan birkaç mm uzağa, üst veya alt bulber konjonktivaya yerleştirilir ve birkaç saniye temas ettikten sonra kaldırılır. Örneklerin alındığı kağıtlar boyanır ve ışık mikroskobunda incelenir. Kağıdın üzerine tutunan hücrelerde, goblet hücrelerinin sayısı, epitelde keratinizasyon ve nükleus-sitoplasma oranı, goblet hücrelerinin morfolojisi incelenir. Kuru gözde; konjonktiva epitelinde keratinizasyon, epitel hücrelerinde büyüme, nükleus- sitoplasma oranında ve goblet hücre sayısında azalma olur.(176)

F- KURU GÖZDE TEDAVİ

Kuru göz tedavisi, genellikle semptomatiktir. En sık, suni gözyaşı preparatları ile eksik gözyaşı yerine koyma tedavisi uygulanır. Nadir durumlar dışında, etiopatogeneze yönelik tedavi uygulanmamaktadır. Fakat, son yıllarda yapılan çalışmalar, yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir.

1) Hasta eğitimi:

Tedavi düzenlenmeden önce, hasta kuru gözün nedeni ve seyri konusunda bilgilendirilmelidir. Kuru göze yol açan durumlar ve ilaçlar anlatılmalıdır. Ortamın nemli tutulması ve bilgisayar kullanımı sırasında ekranın göz hizasından aşağıda olması gibi, hastayı rahatlatıcı koşullar öğretilmelidir.

2) Gözyaşı replasmanı:

A) Suni gözyaşı preparatları ve lubrikanlar

Gözyaşı replasmanı, kuru göz için en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Bu amaçla piyasada, içeriği birbirinden farklı suni gözyaşı preparatları bulunmaktadır.

Gözyaşı replasmanı ile oküler yüzey nemlenmesi sağlanmakta, gözyaşı osmolaritesi azaltılmakta ve inflamatuvar ajanlar dilüe edilmektedir.

Suni gözyaşı preparatları, gözyaşının yapısından oldukça farklıdır. Gözyaşında yer alan su, tuz, hidrokarbon, protein, lipid molekülleri ve büyüme faktörleri suni gözyaşı preparatlarında bulunmamaktadır. Ayrıca, gözyaşı oküler yüzeye sürekli salgılanırken, suni gözyaşları belli aralıklarla kullanıldığı için oküler yüzeyin uzun süreli nemlenmesi sağlanamaz. Oküler yüzeydeki nemin sürekliliğinin sağlanabilmesi için, suni gözyaşı preparatlarına mukoadeziv özelliği olan, müsin tabakaya benzeyen maddeler ilave edilmeye başlanmıştır. Mukoadeziv özellikteki maddelerin çoğu vizköz jel şeklinde üretilmiştir. Oküler yüzeyde kalış süreleri artmış olmasına rağmen, bu preparatların, irritasyon, bulanık görme, göz kapaklarında yapışıklık ve ağırlık hissine sebep olmaları nedeni ile kullanımları zordur.(177)

İdeal bir suni gözyaşında prezervan olmamalı, potasyum, bikarbonat ve diğer elektrolitler uygun oranlarda bulunmalı, oküler yüzeyde kalma süresini uzatmak için polimerik sisteme sahip olmalıdır. İdeal Ph değeri alkali, fakat nötre yakındır.(178)

Suni gözyaşlarının başlıca değişkenleri; elektrolit konsantrasyonları, osmolarite, vizkozite/polimerik sistem tipi, prezervan içerip içermemesi ve eğer içeriğinde var ise prezervanın tipidir.

Prezervanlar:

Prezervan maddeler, çok dozlu preparatlarda kontaminasyonun engellenmesi için gereklidir. Konsantrasyonları genel olarak düşük olsa da, kuru göz sendromlu hastalarda oküler yüzeyde kalış süresi uzadığı için, toksik etkisi ile hastalığın kötüleşmesine sebep olmaktadır.

Suni gözyaşlarında sıkça kullanılan prezervanlar; benzalkonyum klorid, klorobutanol, klorheksidin, sorbik asit, potasyum sorbat, borik asit, biguanidlerdir.(179)

En sık kullanılan prezervan madde olan benzalkonyum klorid (BAK), kornea ve konjonktiva epitelinde hücrelerarası bileşim yerlerine etki ederek hücreleri birbirinden ayırır, hücre membranlarını yıkar ve nekroza sebep olur. Epitelin üst tabakasındaki hücreler dökülür.(180) Diğer katkı maddelerinden biri olan disodyum EDTA, tek başına yeterli bir prezervan değildir. BAK ve diğer prezervanların etkisini arttırma özelliğine sahiptir. Tek dozluk suni gözyaşı preparatlarında mikrobiyal gelişimi sınırlamak için kullanılır. Oküler yüzey epiteline toksik etkisi bulunmaktadır. Ağır kuru göz hastalarında prezervan içermeyen formülasyonlar tercih edilmelidir.(181)

Çok dozlu damlalar, kullanım rahatlığı ve ekonomik fiyatı açısından hastalar tarafından daha çok tercih edilir. Bu preparatlarda kullanmak için, damlatıldıktan sonra ortadan kaybolan prezervanlar olan *sodyum klorid* ve *sodyum perborat* geliştirilmiştir. (TheraTears [Advanced Vision Research, Woburn, MA], Genteal [Novartis, East Hanover, NJ], Refresh Tears [Allergan Inc., Irvine CA]) *Sodyum klorid*, ultraviyole ile klorid iyonlarına ve suya ayrışmaktadır. *Sodyum perborat* ise su ve oksijene, gözyaşı ile temas ettiği zaman ayrışır.(182)

Elektrolit bileşimi:

Oküler yüzey epitelinin sağlığı için, kullanılan suni gözyaşlarının elektrolit bileşimi önemlidir. Özellikle potasyum ve bikarbonat, epitelin normal yapısının sürdürülmesi için belli miktarlarda olmalıdır. Potasyum, kornea kalınlığını korumak ve saydamlığını sağlamak için, bikarbonat, hasarlı epitelin yenilemesi ve müsin tabakasının devamı için gereklidir. Lubrikanlardaki elektrolit oranları, gözyaşına benzer şekilde oluşturulmuştur.(183)

Kuru göz olgularında, gözyaşı hiperosmolarlardır. Bu yüzden, suni gözyaşları iso veya hipoosmolar olarak hazırlanmıştır.

Tampon bileşikler:

Gözyaşının pH'sı 7.4 tür. pH değerinin sabit tutulması, oküler yüzey sağlığı açısından önemlidir. Gözyaşının hafif alkali özelliğinin sürdürülmesini, bikarbonat iyonları ve fosfat, asetat, sitrat, borat, sodyum hidroksid gibi diğer iyonlar sağlamaktadır. Bikarbonat iyonları, bu yüzden suni gözyaşı preparatlarına eklenmektedir.(184)

Viskoziteyi arttıran maddeler:

Suni gözyaşı preparatlarında sıkça kullanılan maddeler; *selüloz esterleri, karbomerler, polivinil alkol, sodyum hyaluronat, povidon, asetilsistein ve lipidler*dir. Bu maddelerin viskozitesi arttıkça, oküler yüzeyde kalma süresi uzar; fakat yüksek viskozitesi olan ajanlar bulanık görmeye daha fazla yol açmaktadır.

Selüloz esterleri:

Hipromelloz, hidroksietil selüloz, metil selüloz, karboksimetil selüloz bu gruptadır. Bu maddeler viskoelastik özelliğe sahip polisakkaridlerdir. En sık kullanılanı karboksimetil selülozdur. Gözyaşının viskozitesini arttırlar. Oküler yüzeyde kalma süresi uzundur. Göz kırpması ile viskozite etkilenmez. Hipromelloz, blefaritin görünümüne benzer şekilde, kirpik diplerinde çapaklanma yapar.(184)

Karbomerler (Poliakrilik asit):

Sentetik polimerlerdir. Oküler yüzeydeki kalınlığı göz kırpması ile azalır. Oküler yüzeyde kalma süresi, selüloz esterleri gibi uzundur. Dezavantajları, görmede bulanıklık ve gözde yabancı cisim hissine yol açmasıdır.(184)

Polivinil alkol:

Sentetik polimerdir. Viskozitesi düşüktür. % 1.4 lük konsantrasyonu ile oküler yüzeyin iyi nemlenmesi sağlanmaktadır. Lipid, aköz ve müsün tabaka bozukluklarında, kullanımı faydalıdır. Polivinil alkol, suda çözünebildiği için görmeyi bulandırmaz. Oküler yüzeyde kalma süresinin kısa olması dezavantajıdır.(184)

Sodyum hyaluronat:

Mukopolisakkarid yapısında ve visközdür. Kornea iyileşmesinde faydalı bir bileşiktir. Oküler yüzeyde uzun süre kalmaktadır.(184)

Povidon(Polivinil pirrolidon):

Sentetik polimerdir. Elektrolitlerle biraraya getirilir. Polivinil alkol ile birleştirilerek hazırlanan preperatu, iyi nemlendirme özelliğine sahiptir.(184)

B) Pomadlar

Petrolatum bileşikleri (parafin, vazelin, mineral yağı), lanolin ve lesitin, pomadlarda kullanılan lipid bileşikleridir. Organik bileşiklerdir. Yüksek viskoziteye ve buna bağlı olarak da oküler yüzeyde uzun kalma süresine sahiptir. Lipid tabakasının yeniden oluşturulmasına katkıda bulunur. Diğer suni gözyaşlarına ek olarak, gece uyumadan önce kullanımı faydalıdır. Dezavantajı, bulanık görmeye yol açmasıdır.(184)

3) Gözyaşı kaybının önlenmesi:

A) Punktum oklüzyonu

Gözyaşı kanalı punktumlarının oklüzyonu, kuru göz tedavisinde, medikal tedavi dışında en sık kullanılan yöntemdir.

Oklüzyon ile kuru göz semptomları ve suni gözyaşı ihtiyacı azalmaktadır. Fakat bu yöntem ile gözyaşı klirensi, üretimi ve oküler yüzey duyarlılığının azaldığı da bilinmektedir. Gözyaşı klirensinin azalması, oküler yüzeyde inflamatuvar maddelerin uzun süre kalmasına sebep olur. Kuru gözde sıkça kullanılan suni gözyaşlarının da klirensi azalır, prezervanların toksik etkisi artar.

Oküler yüzeyde inflamasyon varlığında, punktum oklüzyonu, inflamatuvar maddelerin oküler yüzey ile temas süresini arttıracığı için; işlem inflamasyon tedavi edildikten sonra uygulanmalıdır.(185)

Punktumların oklüzyonu, daha çok suni gözyaşlarının sık kullanımının yetersiz kaldığı kuru göz olgularında tercih edilmektedir. Her iki gözde alt punktumun oklüzyonu ile semptomlarda azalma sağlanabilmektedir. Ağır kuru göz olgularında, üst punktumların da oklüzyonu gerekli olabilmektedir.

Oklüzyon yöntemleri; punktum tıkaçları, termal yöntem ve cerrahi yöntem olarak üç başlıkta özetlenebilmektedir.

Punktum tıkaçları:

Uygulaması kolay olduğu için, diğerlerinden daha fazla tercih edilen yöntemdir. Topikal anestezi ve punktum dilatasyonu yapıldıktan sonra, punktuma tıkaç yerleştirilir.

Punktum tıkaçları, eriyebilen ve eriyemeyenler olmak üzere iki ayrı grupta incelenebilmektedir. Eriyebilen punktum tıkaçları; hidrokspipropilselüloz veya kollajenden oluşmaktadır. Hidrokspipropilselüloz içeren tıkaçlar 18 saatte, kollajen içerenler 2 haftada erirler. Eriyemeyen punktum tıkaçları; silikon, HEMA veya teflon içerirler. (186)

Punktum tıkaçlarının kullanımı bazı durumlarda kontrendikedir. Bunlar; tıkaç materyallerine karşı alerji, punktum ektropiyumu, gözyaşı kanal ya da kesesinin enfeksiyonu ve nazolakrimal kanal tıkanıklığının olmasıdır.(186)

Oklüzyondan sonra gelişebilecek komplikasyonlar; tıkaçın düşmesi, punktum rüptürü, kaşıntı, rahatsızlık hissi, kanalikülit, kanalikülde daralmadır. Silikon punktum tıkaçları, piyojenik granülom oluşumuna sebep olabilmektedir. (187)

Termal yöntemler:

Punktum oklüzyonu koter, diyatermi ve laser yöntemleri ile kalıcı olarak sağlanabilir. Elektrikle ısıtılan prob olan koter ile punktumun kalıcı oklüzyonu sağlanır. Diyatermi yöntemiyle, yüksek frekanslı

akım sayesinde dokularda ısı ile koagülasyon sağlanmaktadır. Laser uygulanarak yapılan kanaliküloplastide argon laser kullanılmaktadır.

Cerrahi Yöntemler:

Cerrahi yöntemler ile punktumların kalıcı oklüzyonu genel olarak kullanılmamaktadır. Punktumun otolog konjonktiva ile kapatıldığı, 'punctal patch' yöntemi geri dönüşümlü olup, en sık kullanılan yöntemdir.

B) Diğer yöntemler

Punktum oklüzyonu dışındaki bazı yöntemler, buharlaşmaya engel olarak, gözyaşı kaybını azaltırlar. Oküler yüzeyden buharlaşmayı azaltmak amacı ile, *odanın nemlenmesini sağlayan cihazlar* geliştirilmiştir. *Yüzücü gözlüğüne benzer şekilde gözleri sıkıca saran gözlükler*, buharlaşmayı azaltır, fakat kullanımı hasta için zordur. Özellikle *düşük su içeriği olan yumuşak kontakt lenslerin* kullanımı ile de oküler yüzeyden gözyaşının buharlaşmasına engel olunabilmektedir. Fakat, kontakt lens kullanımı, kuru göz hastalarında enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Kornea epitelinde erozyona sebep olan ağır kuru göz hastalarında, *tarsorafi*, tedavi seçenekleri arasında yer alabilir.

4) Gözyaşı sentezinin farmakolojik ajanlar ile uyarılması:

Hücre içindeki cAMP, cGMP gibi siklik nükleotidlerin seviyesini arttıran maddeler, gözyaşı bezinden salgılanma miktarını arttırmaktadırlar.(188, 189)

Kolinerjik ajanlar:

Karbokol, betanekol, pilokarpin ve cevilemin bu grupta yer alan ilaçlardır. Pilokarpin ve cevileminin oral kullanımı ile, Sjögren sendromu olan hastaların, kuru göz ve kuru ağız semptomlarında azalma saptanmıştır. Kolinerjik etkili ilaçların en sık görülen yan etkisi terlemedir. Bununla birlikte, bulantı, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler de sıkça görülmektedir.(190)

Elodoisin:

Ahtapotların tükürük bezinden salgılanan peptid yapısında bir maddedir. Topikal kullanımından iki saat sonra, gözyaşı hacminde artış sağladığı bilinmektedir. (191)

Mukolitikler:

Bromheksin ve ambroksol mukolitik ajanlardandır. Gözyaşı bezini uyararak, gözyaşı salınımını arttırmırlar. Terleme, mide bulantısı gibi yan etkilerinden dolayı yaygın kullanımı yoktur.(192)

P2Y2 nükleotid reseptör agonistleri:

Topikal uygulanması planlanan P2Y2 nükleotid reseptör analogları, henüz klinik kullanıma girmemiş ajanlardır. Diquafosol bu gruptandır. P2Y2 reseptörleri, oküler yüzey epitel hücrelerinde bulunmaktadır.(193)

Reseptör stimüle edildikten sonra, konjunktiva epitel hücrelerinden müsin sekresyonunun arttığı bilinmektedir. (194)

5) Gözyaşına benzeyen biyolojik maddeler:

Gözyaşı yerine, gözyaşına benzeyen maddeler, kuru göz tedavisinde kullanılabilir. Bu maddeler, otolog orijinli oldukları için antijenik değildir.(195)

A) Otolog serum:

Serum, kanın pıhtılaşttktan sonra geriye kalan sıvı kısmıdır. Serumda; EGF ve TGF-beta gibi büyüme faktörleri, nörotrofinler, vitamin A, immünglobulin ve ekstraselüler matriks proteinleri gibi epitelin sağlığı için gerekli maddeler bulunmaktadır.(196) Tedavi etkinliği doz bağımlıdır. Etkin tedavi sağlanan konsantrasyonlar % 20 ile % 100 arasında değişmektedir.(197) Otolog serum, epitel gelişimini destekleyen maddeler sayesinde iyileşmeyi hızlandırmaktadır.(198)

Otolog serum, hastanın kan örneğinden elde edilmektedir ve steril tutulması zor olduğu için kullanım süresi kısadır. Bu nedenlerle, pratikte kullanımı sınırlıdır. Özellikle persistan epitel defekti olan seçilmiş olguların tedavisinde iyi bir seçenektir.

B) Tükrük bezi ototransplantasyonu:

Tükrük bezi ototransplantasyonu, Schirmer testi 1 mm' nin altında olan, puntum oklüzyonuna rağmen şiddetli ağrısı olan yada en az saat başı suni gözyaşı kullanımı gereken ağır kuru göz hastalarında akla getirilmesi gereken tedavi seçeneklerinden biridir. Bu yöntem ile, gözyaşının aköz ve müsin komponentleri yerine konur. Transplantasyondan sonra, uygun mikrovasküler anastomozlar sağlandığı takdirde greft sağlıklı kalabilmektedir.(199)

Tükrüğün osmolaritesi gözyaşından daha düşük olduğu için, korneada, transplantasyondan sonra ödem gelişebilmektedir.Hastalarda, genellikle, cerrahiden sonra oküler rahatsızlık semptomları ortadan kalkar, fakat görmede değişiklik olmaz.(199, 200)

6) Antiinflamatuvar ajanlar:

Kuru göz sendromunda etiyoloji farklı olsa da, sonucunda gelişen inflamasyon, oküler yüzey hastalığına sebep olur. İnflamasyonu baskılayabilmek için tedavide antiinflamatuvar ajanlar kullanılmaktadır.

A) Siklosporin:

Siklosporin A (CsA), organ ve doku transplantasyonu yapılan hastalarda doku reddini önlemek ve otoimmün hastalıkların tedavisinde immüniteyi baskılamak için kullanılan bir immünmodülatör ajandır.

Kuru gözde CsA nın tedavi edici etkisi ilk olarak, spontan kronik keratokonjonktivitis sikka oluşan köpeklerde fark edildi. (201) CsA nın gözyaşı bezinde ve konjonktivadaki lenfositlerin apoptozisini indüklediği, gözyaşı bezi ve konjonktiva epitel hücrelerinde apoptozisi baskıladığı ve inflamasyonu geriletmediği görüldü. İnsanlarda, kuru göz olgularındaki etkisi, önce küçük, tek merkezli, randomize, kör çalışmalarda (202, 203), daha sonra geniş multisentrik, randomize, kör çalışmalarda incelendi. Klinik çalışmalar, yaygın gözyaşı bezi hasarı olmayan hastalarda, topikal CsA uygulamasının inflamasyonu azaltacağını ve kuru göz tedavisinde faydalı olacağını gösterdi.

CsA nın % 0.1 lik konsantrasyonunun objektif bulgularda, % 0.05 lik konsantrasyonunun ise semptomlarda kararlı düzelmeyi sağlamaktadır. (204) Klinik uygulamalarda kullanılan topikal CsA preperatı (Restasis, Allergan), % 0.05 lik konsantrasyondadır.

CsA uygulanması ile konjonktivada CD3, CD4 ve CD8 pozitif T-hücreler azalmaktadır. CsA tedavisi ile konjonktiva epitelinde IL-6 seviyeleri azalmakta, goblet hücre sayısı artmaktadır. (205, 206, 207, 208)

B) Topikal kortikosteroidler:

Kortikosteroidler, inflamasyonun rol oynadığı birçok hastalıkta kullanılan antiinflamatuvar ajanlardır. Preservan içermeyen topikal kortikosteroid preperatları, kuru gözde gelişen inflamasyonun azaltılmasında faydalı olabilmektedir.(209)

İnflamasyonu azaltmasının yanında, topikal uygulanan metilprednizolonun kornea epitel yüzey düzgünlüğünü sağladığı ve epitelin bariyer fonksiyonunu koruduğu bilinmektedir. hayvan deneylerinde gösterilmiştir.(210)

Kortikosteroid tedavisi ile kuru gözde oluşan inflamasyon azaltılabilmektedir. Fakat, kronik kullanımından; oküler hipertansiyon, katarakt, epitel defekti ve sekonder enfeksiyon oluşma riskinde artış gibi yan etkileri sebebi ile, kaçınmak gerekir. Bu yüzden topikal kortikosteroidlerin, kuru gözün şiddetlendiği durumlarda kısa süreli uygulanması daha uygun olacaktır.

C) Tetrasiklin:

Kuru gözün altta yatan sebebi blefarit ise veya klinik tabloya blefarit eşlik ediyor ise, blefarit tedavi edilmelidir. Kapak hijyeni, uzun dönem uygulanması gereken en önemli tedavidir. Bunun yanında, topikal antibiyotik ve steroidlerin kombine edilerek uygulanması gerekmektedir. Ağır blefaritte, özellikle rozaseaya bağlı gelişen meibomitte, oral tetrasiklin veya doksisisiklin tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.(211)

Tetrasiklin tedavisinin antibakteriyel etkisinin yanında, antiinflamatuvar etkisi de bulunmaktadır. Tetrasiklin, kollojenaz, fosfolipaz A2 ve bazı matriks metalloproteinazların aktivitesini ve IL-1 ile TNF-alfa oluşumunu azaltmaktadır.(212)

7) Hormon Tedavisi:

Gözyaşı bezi ve meibomius bezinde androjen reseptörlerinin varlığının saptanması, gözyaşı salgılanmasının kontrolünde seks hormonlarının rolü olduğunu göstermiştir.(213, 214)

Androjenin antiinflamatuvar etkisi bulunmaktadır. Hayvan deneylerinde, sistemik androjen tedavisi ile gözyaşı bezinde inflamasyonun baskılandığı ve salgılama fonksiyonunun arttığı gözlenmiştir.(215) Oküler yüzey ve gözyaşı bezinde androjen reseptörlerinin yaygın olarak bulunması, kuru gözün tüm formlarında topikal androjen uygulanmasının faydalı olabileceği fikrini akla getirmektedir. Fakat androjenlerin topikal uygulamaları ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır.

Sistemik östrojen kullanımı, kuru göz semptomlarında azalma sağlamaktadır.(216) Östrojenin bir hafta süre ile topikal uygulanmasının, kuru gözün objektif bulgularında düzelme sağladığı gösterilmiştir.(217)

Seks hormonları ile gözyaşı üretimi arasındaki ilişki karışıktır. Henüz seks hormonlarının gözyaşı bezleri üzerindeki etkileri net olarak anlaşılmadığı için, yeni araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

8) Esansiyel Yağ Asitleri:

Esansiyel yağ asitleri, sağlık için gerekli besin maddeleridir. Omurgalılar tarafından sentezlenemedikleri için besin ile alınmalıdırlar. Tipik bir batı diyetinde omega 6 yağ asitleri, omega 3 ün 20-25 katı kadar tüketilir. Omega 6 yağ asitleri araşidonik asit ve bazı proinflamatuvar yağ yapısındaki medyatörlerin (PGE2 ve LTB4) prekürsörleridir. Balık yağında bulunan, omega 3 yağ asitleri ise; bu medyatörlerin sentezini inhibe eder ve IL-1 ve TNF-alfa üretimini engellemektedir.(218) Omega 3 yağ asitleri proinflamatuvar maddelerin sentezini engellemektedir.

Sjögren sendromu hastalarında, serum omega 3 seviyesi daha düşük olanlarda, hastalığın daha ağır olduğu bulunmuştur.(219) Sjögren hastalarında, normal popülasyondan farklı olarak dietlerinde omega 3 yağ asidi alımlarının daha az olduğu bilinmektedir.(220)

Kuru göz tedavisinde, ilaç tedavisinin yanı sıra, diyet alışkanlıklarının da değiştirilmesi veya tedaviye omega 3 yağ asidi preparatlarının eklenmesi uygun olabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea departmanında Kasım 2006- Kasım 2007 tarihleri arasında izlenen ve şiddetli kuru göz bulgusu olan hastalara, 2 haftalık suni gözyaşı tedavisini içeren 'washout' döneminden sonra, suni gözyaşı ile birlikte % 0.05 lik topikal siklosporin A tedavisi başlandı ve takip edildi.

Olguların, 1 i erkek 14 ü kadın olup, yaşları 28- 70 arasında (56 ± 10.32) değişmekteydi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; en az bir gözde Schirmer I testinin ≤ 5 mm olması, kornea boyanma skorunun, Oxford skalasına göre ≥ 2 olması, gözkapağı anatomisi ve göz kırpması fonksiyonunun normal olması, Snellen eşelinde düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinin $\geq 20/100$ olmasıydı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve katılım için onayları alındı.

Çalışma dışı bırakma kriterleri; kuru gözün evaporatif tip olması, kalıcı goblet hücre kaybı, aktif oküler enfeksiyon, ağır blefarit veya oküler rosacea mevcudiyeti, son 3 ay içinde punktum tıkaçı yerleştirilme hikayesi, tiroid oftalmopati tanısı, kontakt lens kullanımı, refraktif cerrahi, intraoküler veya ekstraoküler cerrahi hikayesi olması, antiglokomatöz, sistemik immünsupresif, steroid, antihistaminik, diüretik, antikolinergik, beta-bloker, trisiklik antidepresan kullanımı, kadınların gebe ya da emzirme döneminde olması idi.

Olgular, kuru göze eşlik edebilecek romatizmal hastalıklar açısından değerlendirilmek üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniği ile konsülte edildi.






Hastalara, başlangıç vizitinden sonra, kuru gözün tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar kesildi. 15 gün boyunca, suni gözyaşı (Refresh tek dozluk göz damlası, Allergan) tedavisi verildi (washout dönemi). Washout dönemi tamamlandıktan sonra, hastalara günde iki defa olmak üzere % 0.05 ' lik topikal Siklosporin A (Restasis, Allergan) tedavisi başlandı. Suni gözyaşı (Refresh tek dozluk göz damlası, Allergan), topikal Siklosporin A nın sabah dozundan iki saat sonra başlanmak üzere, 2 saat ara ile diğer siklosporin dozuna kadar, toplam altı defa uygulandı. Tedavinin 1., 3. ve 6. ayında hastalar, yapılan vizitler ile değerlendirildi.

Her vizitte, muayeneden önce, kuru göz semptomlarının sıklığı ve şiddetini belirleyen bir anket sistemi olan OSDI uygulandı. (Tablo V) Vizitlerde, rutin göz muayenesinin yanı sıra; fonksiyonel görme

keskinliği değerlendirildi, Schirmer I testi uygulandı, oküler yüzey boyanması Oxford skalasına göre derecelendirildi. (Tablo VI)

OSDI SKORU						
Aşağıdaki 12 soruyu hastanıza sorunuz ve hastanızın verdiği her cevap için uygun rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Daha sonra yanlarındaki yönlendirmeyi dikkate alarak A, B, C, D ve E kutularını doldurunuz.						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŐAĐIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŐADINIZ MI?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
1. Gözler ışığa hassas	4	3	2	1	0	
2. Gözlerde batma hissi	4	3	2	1	0	
3. Gözlerde ağrı ya da yanma	4	3	2	1	0	
4. Görmenin bulanıklaşması*	4	3	2	1	0	
5. Görme azlığı*	4	3	2	1	0	
1-5 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						A <input type="text"/>
* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapmalıdır						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNÜZDEKİ PROBLEMLER AŐAĐIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okumuyor
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanmıyor
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanmıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor
6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						B <input type="text"/>
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŐAĐIDAKİ 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 <input type="text"/>
D için A, B ve C'yi toplayınız (D = Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)						D <input type="text"/>
Cevaplanan toplam soru sayısı (Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)						E <input type="text"/>
OSDI = (D x 25) / E						<input type="text"/>

Tablo V: OSDI skoru

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

Tablo VI: Oxford skalası

Türkçe validasyonu yapılan OSDI (Ocular Surface Diseases Index) skorlama sistemi ile, kuru göz ile uyumlu oküler irritasyon semptomları değerlendirildi. OSDI skorlama sistemi 12 sorudan ve üç bölümden oluşmaktaydı: oküler semptomlar, görme ile ilgili fonksiyonlar ve çevresel tetikleyici faktörler. İlk bölümde 5, ikinci bölümde 4, üçüncü bölümde ise 3 soru bulunmakta idi. Her bölümdeki oküler semptomlar, sıklığına göre 0-4 arası puanlandırıldı (0=hiçbir zaman, 4=her zaman). Görme ile ilgili fonksiyonları ve çevresel tetikleyici faktörleri içeren, ikinci ve üçüncü bölümde, semptomu tetikleyen durum ile karşılaşılmadı ise cevap geçersiz sayıldı. Skorlama, OSDI anketinde, geçerli cevaplar alınan soru sayısı üzerinden yapıldı. [Toplam puan x 25 / geçerli soru sayısı] işlemi ile 0-100 arası değişen OSDI skoru elde edildi. OSDI skoru ile kuru göz sendromunun şiddeti orantılı idi.

Schirmer I testi için, standart Schirmer filtre kağıdı kullanıldı. Schirmer kağıdının 5 mm' lik kısmı kıvrılarak, alt kapak dış 1/3 üne yerleştirildi. 5 dakika sonra ıslanma miktarı, kapak kenarına denk gelen bölümden itibaren ölçüldü.

Oküler yüzey, flourescein ve lissamin yeşili kağıtları ile boyanarak değerlendirildi. Floresein ve lissamin yeşili kağıtları alt bulber konjonktivaya uygulandı, hastanın gözünü açıp kapaması sağlanarak,

boyanın oküler yüzeye yayılması sağlandı. Her iki boya uygulandıktan sonra, kornea ve konjonktivanın boyanma paterni incelenerek, Oxford skalasına göre derecelendirildi.

Fonksiyonel görme keskinliği değerlendirilirken, gözün, yaklaşık 15 saniye hiç kırılmadan açık kalması sağlandı. Snellen eşelinde okuyabildiği en son sıra, fonksiyonel görme keskinliği olarak değerlendirildi.

Çalışma süresince, ilacın yan etkileri ve yan etkilerin şiddeti sorgulandı ve not edildi.

İstatistiksel analizlere, hastaların iki gözünden, göz kuruluğu bulguları daha belirgin olan gözü alındı. İki göz arasında karşılaştırma, Oxford skalası ve Schirmer değerlerine göre yapıldı. İki gözün benzer değerlere sahip olduğu durumlarda, sağ gözün bulguları değerlendirmeye alındı.

Çalışmada elde edilen sayısal değerlerin, normal dağılıma uygun olup olmadığı, Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Yaş dağılımı normal dağılıma uygun değildi. Normal dağılıma uygun olduğu belirlenen diğer değerlerin, istatistiksel analizi, eşleştirilmiş t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 15 hastanın 14' ü kadın (% 93), 1'i (% 7) erkekti. Hastaların yaşları 28 ile 70 arasında değişmekte olup, ortanca değer 56 ± 10 idi. Çalışmada, 15 hastanın 30 gözü değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 15 hastanın 7 sinde (% 46.6), Sjögren sendromu tanısı bulunmaktaydı.

Muayeneden önce uygulanan OSDI soru formu sonucu, ilk vizitte tesbit edilen skorların ortalama değeri; $59,37 (\pm 25,22)$ idi. Altı aylık tedavi süresinin sonunda hesaplanan skorların ortalama değeri $22,19 (\pm 14,84)$ olarak hesaplandı. Hastaların semptomlarını değerlendiren OSDI skorlarının 6 ay sonundaki değerleri ilk vizite göre anlamlı olarak düşüktü. ($p < 0.01$)

OSDI skorları, başlangıç değerlerine göre, 1.ayda, 3.ayda ve 6.ayda anlamlı olarak azalmıştı. Her kontrolde alınan OSDI değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında (1.ay-3.ay,1.ay-6.ay,3.ay-6.ay); bir sonraki kontrolde OSDI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu saptandı. (Tablo VII)

	Başlangıç viziti	1.ay viziti	3.ay viziti	6.ay viziti
OSDI değeri	$59,37 (\pm 25,22)$	$40,04 (\pm 16,74)$	$32,56 (\pm 18,71)$	$22,19 (\pm 14,84)$
p değeri		0.01	<0.01	<0.01

Tablo VII: Kontroldeki OSDI skorlarının, başlangıç vizitine göre karşılaştırıldığında elde edilen p değerleri

Schirmer I testi değerlerinin ortalama değeri $2,2 (\pm 1,8)$ mm olarak bulundu. 2 haftalık suni gözyaşı tedavisinden sonra, Schirmer I testi ortalama değeri; $3,6 (\pm 2,3)$ mm idi. İlk vizitle, 15 gün suni gözyaşı kullanımından sonra yapılan vizitteki Schirmer I testi değerleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0.05$)

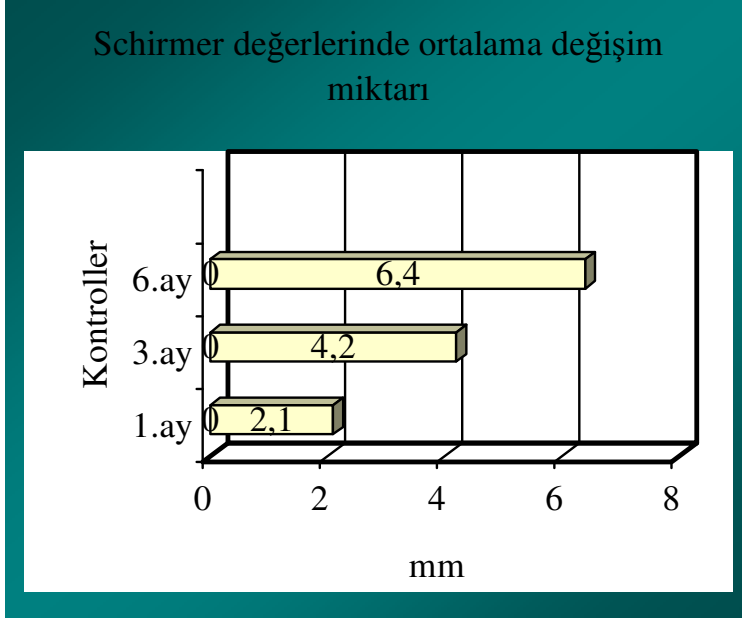
Topikal Siklosporin A tedavisinin 1., 3. ve 6. aylarında yapılan Schirmer I testi sonuçlarının ortalama değerleri sırasıyla; $5,7 (\pm 5,1)$ mm, $7,8 (\pm 4,0)$ mm ve $10 (\pm 5,4)$ mm idi. Kontrollerde ölçülen Schirmer değerleri, kendi aralarında karşılaştırıldığında; 15 günlük suni gözyaşı kullanımından sonra ölçülen Schirmer değerleri ile 6 aylık tedavi süresi sonunda ölçülen değerler arasında, istatistiksel olarak

anlamli fark vardi ($p < 0.01$). Topikal Siklosporin A ve suni gozyasi tedavisinin 6 ay uygulandıktan sonra, Schirmer değerlerini anlamli olarak arttırdığı tesbit edildi. Washout döneminden sonra alınan Schirmer değerleri ortalaması ile 1, 3 ve 6 aylık tedavi süreleri sonunda ölçülen değerler karşılaştırıldığında, her kontrolde washout dönemi sonrasına göre, istatistiksel olarak anlamli artış olduğu görüldü ($p < 0.05$). Tedavi süreleri sonunda alınan değerler, tek tek birbiri ile karşılaştırıldığında (1. ay- 3. ay, 1. ay- 6. ay, 3. ay- 6. ay); değerler arasında istatistiksel olarak anlamli fark vardi; bir sonraki kontolde Schirmer değerlerinin, önceki kontrole göre anlamli derecede artmış olduğu tesbit edildi. (Tablo VIII)

	Washout değerleri	1. ay viziti	3.ay viziti	6.ay viziti
Schirmer değerleri (mm)	3.6 (± 2.3)	5,7 ($\pm 5,1$)	7,8 ($\pm 4,0$)	10 ($\pm 5,4$)
p değeri		0.03	0.01	<0.01

Tablo VIII: Kontroldeki Schirmer skorlarının, washout döneminden sonraki değerlere göre karşılaştırıldığında elde edilen p değerleri

Schirmer değerleri, washout döneminden sonraki değerlerden 1., 3. ve 6. ayda sırası ile ortalama 2,1 mm, 4,2 mm ve 6,4 mm fazlaydı. Aylara göre Schirmer değerlerindeki ortalama artış miktarı Tablo IX da gösterilmiştir.



Tablo IX: Schirmer değerlerindeki ortalama artış miktarı

Oküler yüzey boyanmasını derecelleyen Oxford skalaları incelendi, değerler ziyaretler arasında karşılaştırıldı. Başvuru ziyaretindeki Oxford skoru ortalama değeri; $1.8 (\pm 0.5)$ idi. Tedavinin 1.,3. ve 6. aylarındaki değerler sırasıyla $1,7 (\pm 0,9)$, $1,3 (\pm 0,8)$, $0,8 (\pm 0,6)$ olarak hesaplandı. İlk ziyaretteki Oxford değerleri ile tedavinin 3. ve 6. ayındaki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p < 0.05$). Oküler yüzeyin, başvuru ziyaretine göre 3. ve 6. ayda iyileşmiş olduğu tesbit edildi. (Tablo X)

	Başlangıç viziti	1.ay viziti	3.ay viziti	6.ay viziti
Oxford skoru	$1.8 (\pm 0.5)$	$1,7 (\pm 0,9)$	$1,3 (\pm 0,8)$	$0,8 (\pm 0,6)$
p değeri		> 0.05	0.03	<0.01

Tablo X: Kontroldeki Oxford skorlarının, başlangıç ziyaretine göre karşılaştırıldığında elde edilen p değerleri

Tedavinin 1. ayında, oküler yüzey boyanma skorları, başvuru ziyaretine göre anlamlı derecede farklı değildi. ($p > 0.05$). Fakat tedavinin 1. ayındaki değerler ile 3. ay ve 6. ayındakiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ($p < 0.05$). Oküler yüzeydeki iyileşmenin, 3. ve 6. ayda farklı olup

olmadığının değerlendirilmesi için, iki kontrolde alınan Oxford skorları değerlendirildi. İki vize arasındaki değerlerde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$)

Fonksiyonel görme keskinliklerinin ortalama değeri; başvuru vizitinde $0,4 (\pm 0,1)$ iken, 6 aylık tedavi sonunda $0,7 (\pm 0,2)$ idi. İlk vizitteki fonksiyonel görme keskinliği değerleri ile tedaviye başladıktan sonraki 1, 3 ve 6 ay sonraki değerler karşılaştırıldı; kontrollerde, tedaviden sonraki değerler tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmıştı. ($p < 0.05$) Topikal Siklosporin A ve suni gözyaşı tedavisinin, fonksiyonel görme keskinliğini 1. aydan itibaren arttırdığı görüldü.

Topikal Siklosporin A kullanımı ile görülen lokal yan etkiler; yanma, kaşıntı, kızarıklık, bulanık görme olarak not edildi. Sistemik yan etki olarak; bir hastada baş ağrısı gözlemlendi. (Tablo XI)

Yan etkiler	Hasta Sayısı	%
Yanma	9	60
Kaşıntı	1	6,6
Kızarıklık	2	13,3
Bulanık görme	1	6,6
Baş ağrısı	1	6,6

Tablo XI: Topikal Siklosporin A ya ait yan etkiler

En sık görülen yan etki gözde yanma idi (% 60). Olguların hepsi, yanmanın, topikal Siklosporin A emülsiyonunu damlattıktan hemen sonra başladığını ve 3-5 dakika arasında devam ettiğini belirttiler. Şikayetler hafif olduğu için, ilaç kesilmedi. Yanma şikayeti, tüm hastalarda, tedavi sürerken hafifledi, fakat devam etti.

Bulanık görme şikayeti, bir hastada görüldü. Damlayı damlattıktan sonra, yaklaşık bir dakika kadar süren şikayetin, altı ay boyunca devam ettiği görüldü. Hasta, şikayetin, damlattıktan sonra çok kısa sürede geçmesi nedeni ile rahatsız olmadığını ifade etti.

Bir hastada baş ağrısı şikayeti oldu. Hasta, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı ile konsülte edildi, hipertansiyon tanısı aldı ve tedavisi düzenlendi. Baş ağrısı şikayeti, antihipertansif tedavi başladıktan sonra düzeldi.

TARTIŞMA

Siklosporin A (CsA) emülsiyonunun kuru gözde kullanımı, Aralık 2002 de FDA (US Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır. Kuru gözün patogenezinde yer alan inflamasyonun, topikal siklosporin emülsiyonu ile tedavisi; tedavide başarıyı arttırmış ve kuru göz patogenezini daha detaylı anlamamızı sağlamıştır.

Siklosporin A, etkisini T hücre aktivasyonunu engelleyerek ve oküler yüzey hücrelerinde, apoptozisi başlatan mekanizmayı durdurarak göstermektedir.(221) İlk olarak 1988'de, 12 kuru göz hastasını içeren bir pilot çalışmada, günde iki defa uygulanan topikal siklosporin pomad ile gözyaşı üretiminin arttığı, oküler yüzeyin düzeldiği ve şikayetlerde azalma olduğu bildirilmiştir.(222) CsA'nın kuru gözde tedavi edici etkisi, bir yıl sonra, kuru gözü olan köpek modellerinde gösterilmiştir.(223) Daha sonra yapılan, birçok tek merkezli, randomize çift kör çalışma ile, insanlarda tedavi edici etkisi değerlendirilmiştir.(224)

CsA emülsiyonunun dört farklı dozunun (% 0.05, % 0.1, % 0.2 ve % 0.4 lük) karşılaştırıldığı FDA faz 2 klinik çalışmasında, % 0.1 lik CsA ile objektif bulgularda, % 0.05 lik CsA ile hasta semptomlarında en kararlı düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Tüm dozlarda, 12 haftalık tedavi süresi sonunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; *oküler yüzey boyanmasında ve kuruluk hissi, kaşıntı, kum kaçmış hissi gibi şikayetlerde azalma* saptanmıştır.(225) İki farklı CsA dozunun (% 0.05, % 0.1) birbiri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığı FDA faz 3 klinik çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.(226) CsA kullanan gruplarda, 6 aylık tedavi sonunda, objektif bulgularda (oküler yüzey boyanma skorları ve Schirmer değerleri) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır.

OSDI ile değerlendirdiğimiz subjektif bulgularda, % 0.05 lik CsA ile birinci aydan itibaren düzelme sağlandı. CsA'nın dört ayrı dozunun değerlendirildiği çalışmada, 12 hafta sonunda yapılan vizitte % 0.1 ve % 0.2 lik CsA dozları ile OSDI skorunda anlamlı düzelme saptanmıştır.(225) İki farklı CsA dozunun (% 0.05, % 0.1) birbiri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığı FDA faz 3 klinik çalışmasında ise; kuruluk, kum kaçmış hissi, kaşıntı semptomlarında birinci aydan itibaren düzelme saptanmıştır.(226) Sonuçlarımıza göre, % 0.05 lik CsA tedavisi ile, 4 hafta sonra, hastaların semptomlarında anlamlı düzeyde iyileşme sağlandığını ve tedavi devam ettikçe semptomlarda azalmanın daha da belirginleştiğini gördük.

Çalışmamızda, incelediğimiz objektif bulgular; Schirmer testi ve oküler yüzey boyanmasını derecelendiren Oxford skoruydu. Schirmer değerleri, 6 aylık tedavi süresi sonunda, istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı. İlk değerlerle karşılaştırıldığında, bir aylık tedavi süresinden sonra da Schirmer değerlerindeki artışın anlamlı olması, gözyaşı bezinin salgılama fonksiyonunun birinci aydan itibaren düzeldiğini gösterdi. Üçüncü ve altıncı ay kontrollerinde salgılama fonksiyonunda artış devam etti; üçüncü ayda birinci aya göre, altıncı ayda üçüncü aya göre Schirmer değerleri anlamlı derecede fazla idi. CsA tedavisi ile kronik inflamasyon döngüsü kırılmakta, gözyaşı bezi asinileri yenilenmekte ve gözyaşı salgılama fonksiyonu yeniden kazanılmaktadır.

FDA faz 2 klinik çalışmada, dört farklı dozdan sadece % 0.4 lük CsA nın, tedavinin 1. ayında ve tedavi kesildikten sonraki 1. ayda, Schirmer değerlerinde, tedaviden önceki değerlerden anlamlı derecede artış sağladığı görülmüştür. (225) Aynı çalışmada, % 0.1 lik CsA nın, Schirmer değerlerinde en kararlı artışı sağladığı saptanmıştır. Fakat çalışmamızda kullandığımız doz olan; % 0.05 lik CsA ile, tedavi öncesine göre anlamlı artış görülmediği bildirilmiştir. FDA faz 3 klinik çalışmada; % 0.05 lik ve % 0.1 lik CsA tedavisi ile, 1., 3., 4., 6. ayında yapılan tüm kontrollerde, anestezişiz Schirmer değerlerinde bazal değerlere göre artış saptanmıştır.(226) Çalışmamızın sonuçları, FDA faz 2 klinik çalışma ile uyumlu olmamakla beraber, FDA faz 3 klinik çalışma ile uyumludur.

Oxford skoru ile değerlendirdiğimiz oküler yüzey boyanmasında düzelme, 3. ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlıydı. Bulgularımız, FDA faz 3 çalışmasından farklı idi. Konjonktiva ve kornea boyanmalarının ayrı ayrı değerlendirildiği FDA faz 3 çalışmasında; % 0.05 lik ve % 0.1 lik CsA nın her iki dozunun, oküler yüzeyde birinci aydan başlayarak anlamlı düzeyde düzelme sağladığı bildirilmiştir.(226) Olgularımızda, bir ay % 0.05 lik CsA tedavisinden sonra, oküler yüzeyde, tedavi öncesine göre fark görülmedi. Sonuçlar ilk vizitten farklı olmadığı için, oküler yüzeyin, tedavinin üçüncü ayında iyileşmeye başladığını düşündük.

CsA kullanımına bağlı, konjonktivada goblet hücre yoğunluğunun arttığı bilinmektedir.(227) Pflugfelder ve arkadaşları, kuru göz tanısı olan 6 hastaya, 1 ay suni gözyaşı kullanımından sonra 3 ay boyunca % 0.05 lik topikal CsA tedavisi uygulamış ve goblet hücre yoğunluğunu incelemişlerdir.(228) Goblet hücre yoğunluğunun, suni gözyaşı tedavisi ile değişmediğini, CsA tedavisinin 6. ve 12. haftasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda goblet hücre yoğunluğu değerlendirilmedi. Olgularımızda, oküler yüzeyde düzelmenin

1. ay kontrolünde olmayıp 3. ay kontrolünde görülmesi, müsin tabakanın 1. ay ile 3. ay arasındaki sürede yerine konduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, Siklosporin A'nın kuru gözde, salgılama fonksiyonunu ve oküler yüzeyi iyileştirici etkisi farklı zamanlarda olmaktadır. Gözyaşı miktarındaki artış, oküler yüzeyin iyileşmesine yeterince katkıda bulunamamaktadır. Goblet hücre sayısının normale dönmesi, oküler yüzeyin sağlığı açısından önemli olan; müsin tabakasının yerine konması anlamına gelmektedir. Oküler yüzeyin, gözyaşı bezi salgılama fonksiyonundan daha sonra iyileşmesi, müsin tabakasının daha geç yerine konmasına bağlı olabilir.

Topikal uygulanan Siklosporin A'nın, gözyaşı bezine yüksek oranlarda penetre olduğu bildirilmiştir.(229) Gözyaşı bezinde, normal bireylerde, baskılayıcı T lenfositler, yardımcı T lenfositlerden daha fazla bulunmaktadır. Yardımcı T lenfositlerin, baskılayıcı T lenfositlere oranı 0.26'dır. Fakat bu oran kuru göz olgularında yardımcı T lenfosit lehine bozulmaktadır.(230) Siklosporin A, kuru göz olgularının gözyaşı bezinde artmış olan immün cevabı, yardımcı T hücre üzerinden bloke etmektedir. Antijen sunumu ile aktive olan yardımcı T hücreler, sitokin salınımını ile inflamasyonu şiddetlendirmektedir. Kronik inflamasyonun engellenmesi, hasara uğramış asini hücrelerinin yenilenmesine fırsat tanır; gözyaşı bezinin salgılama fonksiyonu yeniden kazanılır. Yapılan çalışmalarda, salgılama fonksiyonundaki düzelmenin, ilacı başladıktan 2-4 hafta sonra olduğu bildirilmiştir.(231) Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar da bu bilgiler ile uyumludur.

Çalışmamızda en fazla görülen yan etki, % 60 oranı ile 'yanma' idi. Daha önce yapılan bir çok çalışmada yaklaşık % 20 civarında (226) gözlenen yanma şikayetinin, çalışmamızda fazla görülmesini, olguların, oküler yüzey hasarı fazla olan, şiddetli kuru göz hastalarından seçilmiş olmasına bağladık.

Kuru gözde, oküler yüzeyde oluşan stres sonucu, konjonktivaya T hücre göçü olmaktadır.(232) T hücrelerden salınan IFN- γ gibi inflamatuvar faktörler, oküler yüzey epitelini, yeterli ıslanamayan, cilt benzeri bir dokuya dönüştürmektedir. Elde edilen bu bilgiler bize, kuru gözün; T hücrelerinin epitel değişiminde anahtar rol oynadığı, psöryazis ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi bir hastalık olduğunu göstermektedir.(233) Kuru göz patogeneğinde, T hücrenin rolü keşfedildikçe, topikal siklosporin tedavisinin etkinliği anlaşılmaktadır.

Antiinflamatuvar tedavinin, kuru gözün patogenezindeki inflamatuvar döngüyü kırarak, hastalığın ilerlemesini engellediği bilinmektedir. Oküler yüzeyde, inflamasyonun derecelendirilmesini sağlayan bir yöntem bulunmadığı için, antiinflamatuvar tedaviye başlama zamanı halen tartışılmaktadır. Delphi panelinde, oküler yüzeyde orta derecede punktat boyanma olduğunda, antiinflamatuvar tedavi uygulanması önerilmiştir. Çalışma süresince yaptığımız incelemeler ve klinik gözlemlerimize göre; gözyaşı filmi instabilitesi ve oküler yüzey epitel hastalığı olan olgularda, oküler yüzey inflamasyonu olduğu düşünülmelidir, CsA ve diğer antiinflamatuvar ajanlar tedavi seçenekleri arasında yer almalıdır.

SONUÇ

*Siklosporin A tedavisi ile oküler yüzeyde ve gözyaşı bezinde inflamasyon baskılanmaktadır.

*Topikal Siklosporin A tedavisi ile, kuru göz hastalarının semptomlarında belirgin azalma sağlanmakta, Schirmer değerlerinde ve oküler yüzey epitelinde belirgin düzelme sağlanmaktadır.

ÖZET

KURU GÖZ TEDAVİSİNDE SIKLOSPORİN A KULLANIMI

Amaç: Kuru göz tanısı alan olgularda Siklosporin A (CsA) tedavisinin etkinliğini araştırmak

Gereç ve Yöntem: Ağır kuru göz tanısı alan 15 olgu çalışmaya alındı. Hastalar suni gözyaşına ek olarak günde iki defa Siklosporin A kullandı. Hastalar birinci, üçüncü ve altıncı ayda değerlendirildi. Her kontrolde rutin göz muayenesine ek olarak Schirmer testi, OSDI skoru, Oxford skalası ile hastalar değerlendirildi.

Bulgular: 15 hastanın tümü çalışmayı tamamladı. Semptomları değerlendiren OSDI skorunda 1., 3. ve 6. ay kontrollerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu saptandı. 6 ay CsA tedavi sonrası Schirmer testinde anlamlı artış ($p < 0.01$), oküler yüzey boyanmasını ifade eden Oxford skalasında, istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p < 0.01$).

Sonuç: Topikal CsA tedavisi, kuru göz olgularında semptom ve bulgularda düzelme sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Siklosporin A, kuru göz, antiinflamatuvar tedavi.

ABSTRACT

CYCLOSPORIN A THERAPY FOR DRY EYE

Purpose: To investigate the efficacy of cyclosporin A (CsA) emulsion for the treatment of dry eye disease.

Materials and Methods: Fifteen patients with severe dry eye disease were enrolled into the study. Patients were treated with artificial tears and cyclosporin A emulsion. Patients were evaluated at first, third and sixth months of the treatment. At each visit, routine eye examination and Schirmer tear test, OSDI questionnaire and Oxford scale were performed.

Results: All patients completed the study. There was decrease in OSDI scores, indicating a decrease in the effect of ocular symptoms on patients' daily lives. Treatment with (CsA) emulsion gave significantly great improvement at sixth month visit in Oxford test scores and Schirmer values.

Conclusion: Cyclosporin A emulsion improves the ocular signs and symptoms of dry eye disease .

Key words: Cyclosporin A, dry eye disease, inflammatory process.

KAYNAKLAR

- 1- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21: 221- 2.
- 2- Baudouin, C., 2001. The pathology of dry eye. *Surv. Ophthalmol.* 45, S211–S220.
- 3- Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45: 4302- 11.
- 4- Holly FJ, Lemp MA: Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 22: 69–87, 1977.
- 5- Stern, M.E., Beuerman, R.W., Fox, R.I., Gao, J., Mircheff, A.K., Pflugfelder, S.C., 1998. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 17, 584–589.
- 6- Ashley Behrens, John J. Doyle et al. Dysfunctional Tear Syndrome. A Delphi Approach to Treatment Recommendations. *Cornea* 2006;25: 900–907.
- 7- Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). 2007;5(2): 75- 92.
- 8- Katowitz A.J et al: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology. 2007; 1: 149- 3.
- 9- Wolff E: Anatomy of the Eye and Orbit. New York, Blackstone Co, 1954, ed 4, pp 20–34
- 10- Dilly PN: Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol* 350:239–47, 1994.
- 11- Chao CC, Vergnes JP, Freeman IL, Brown SI: Biosynthesis and partial characterization of tear film glycoproteins. Incorporation of radioactive precursors by human lacrimal gland explants in vitro. *Exp Eye Res* 30:411–25, 1980.
- 12- Inatomi, T., Spurr-Michaud, S., Tisdale, A.S., Gipson, I.K., 1995. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36, 1818–1827.
- 13- Pflugfelder, S.C., Liu, Z., Monroy, D., Li, D.Q., Carvajal, M.E., Price-Schiavi, S.A., Idris, N., Solomon, A., Perez, A., Carraway, K.L., 2000. Detection of sialomucin complex (MUC4) in human ocular surface epithelium and tear fluid. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41, 1316–1326.
- 14- Corrales, R.M., Galarreta, D.J., Herreras, J.M., Calonge, M., Chaves, F.J., 2003. Normal human conjunctival epithelium expresses muc, MUC13, MUC15, MUC16 and MUC17 mucin genes. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 78, 375–382.
- 15- Corfield, A.P., Carrington, S.D., Hicks, S.J., Berry, M., Ellingham, R., 1997. Ocular mucins: purification, metabolism and functions. *Prog. Retin. Eye Res.* 16, 627–656.

- 16- Sharma, A., 1998a. Surface-chemical pathways of the tear film breakup. Does corneal mucus have a role? *Adv. Exp. Med. Biol.* 438, 361–370.
- 17- Carraway 3rd, K.L., Rossi, E.A., Komatsu, M., Price-Schiavi, S.A., Huang, D., Guy, P.M., Carvajal, M.E., Fregien, N., Carraway, C.A., Carraway, K.L., 1999. An intramembrane modulator of the ErbB2 receptor tyrosine kinase that potentiates neuregulin signaling. *J. Biol. Chem.* 274, 5263–5266.
- 18- Zrihan-Licht, S., Baruch, A., Elroy-Stein, O., Keydar, I., Wreschner, D.H., 1994. Tyrosine phosphorylation of the MUC1 breast cancer membrane proteins. Cytokine receptor-like molecules. *FEBS Lett.* 356, 130–136
- 19- Inatomi, T., Spurr-Michaud, S., Tisdale, A.S., Zhan, Q., Feldman, S.T., Gipson, I.K., 1996. Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37, 1684–1692.
- 20- Jumblatt, M.M., McKenzie, R.W., Jumblatt, J.E., 1999. MUC5AC mucin is a component of the human precorneal tear film. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40, 43–49.
- 21- Jumblatt, M.M., McKenzie, R.W., Steele, P.S., Emberts, C.G., Jumblatt, J.E., 2003. MUC7 expression in the human lacrimal gland and conjunctiva. *Cornea* 22, 41–45.
- 22- McKenzie, R.W., Jumblatt, J.E., Jumblatt, M.M., 2000. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41, 703–708.
- 23- Gerhard W. Cibis et al: *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology. 2007; 2: 307)
- 24- Adams AD. The morphology of human conjunctival mucus. *Arch Ophthalmol* 1979;97:730– 4.
- 25- Dilly PN: Contribution of the epithelium to the stability of the tear film. *Trans Ophthalmol Soc UK* 104:381–9, 1985.
- 26- Tiffany JM: Composition and biophysical properties of the tear film: knowledge and uncertainty. *Adv Exp Med Biol* 350:231–8, 1994.
- 27- Nguyen DH, Beuerman RW, Meneray MA, Maitchouk D: Sensory denervation leads to deregulated protein synthesis in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 438:55–62, 1998.
- 28- Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, et al: Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:1261–5, 1999.
- 29- Snell S.R et al: *Clinical Anatomy of the eye*. 1989; 103-2.
- 30- Dutton JJ: The lacrimal systems. In *Atlas of clinical and surgical orbital anatomy*, Philadelphia, 1994, WB Saunders.

- 31- Morton AD et al: Lateral extensions of the Müller muscle, *Arch Ophthalmol* 114:1486, 1996.
- 32- Lemke BN, Lucarelli MJ: Anatomy of the ocular adnexa, orbit, and related facial structures. In Nesi FA et al: *Smith's ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, St Louis, 1998, Mosby.
- 33- Botelho, S.Y., 1964. Tears and the lacrimal gland. *Sci. Am.* 211, 78–86.
- 34- Gilbard, J.P., Carter, J.B., Sang, D.N., Refojo, M.F., Hanninen, L.A., Kenyon, K.R., 1984. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* 91, 1205–1212.
- 35- Gilbard, J.P., Rossi, S.R., Heyda, K.G., 1989. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am. J. Ophthalmol.* 107, 348–355.
- 36- Lucca, J.A., Nunez, J.N., Farris, R.L., 1990. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity. *CLAO J.* 16, 109–112.
- 37- Mishima, S., 1965. Some physiological aspects of the precorneal tear film. *Arch. Ophthalmol.* 73, 233–241.
- 38- Huang, A.J., Beldegrun, R., Hanninen, L., Kenyon, K.R., Tseng, S.C., Refojo, M.F., 1989. Effects of hypertonic solutions on conjunctival epithelium and mucinlike glycoprotein discharge. *Cornea* 8, 15–20.
- 39- Ciprandi, G., Buscaglia, S., Pesce, G., Lotti, R., Rolando, M., Bagnasco, M., Canonica, G.W., 1994. Effects of conjunctival hyperosmolar challenge in allergic subjects and normal controls. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 104, 92–96.
- 40- Abdel Khalek LMR, Williamson J, Lee WR. Morphological changes in the human conjunctival epithelium in keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1978;62:800–6
- 41- Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and mmp-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(12):4293– 301.
- 42- Rolando, M., Zierhut, M., 2001. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv. Ophthalmol.* 45 (Suppl. 2), S203–S210.
- 43- Kawasaki, S., Kawamoto, S., Yokoi, N., Connon, C., Minesaki, Y., Kinoshita, S., Okubo, K., 2003. Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. *Exp. Eye Res.* 77, 17–26.
- 44- Schafer, M., Carter, L., Stein, C., 1994. Interleukin 1 beta and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 4219–4223.

- 45- Hibino, S.H., Watanabe, H., 2002. Mucins and ocular surface disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 506, 275–281.
- 46- Dana, M.R., Zhu, S.N., Yamada, J., 1998. Topical modulation of interleukin- activity in corneal neovascularization. *Cornea* 17, 403–409.
- 47- Muller, L.J., Marfurt, C.F., Kruse, F., Tervo, T.M., 2003. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp. Eye Res.* 76, 521–542.
- 48- Wilson, S.E., Mohan, R.R., Mohan, R.R., Ambrosio Jr, R., Hong, J., Lee, J., 2001. The corneal wound healing response: cytokine mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog. Retin. Eye Res.* 20, 625–637.
- 49- Gachon, A.M., Verrelle, P., Betail, G., Dastugue, B., 1979. Immunological and electrophoretic studies of human tear proteins. *Exp. Eye Res.* 29, 539–553.
- 50- McGill, J.I., Liakos, G.M., Goulding, N., Seal, D.V., 1984. Normal tear protein profiles and age-related changes. *Br. J. Ophthalmol.* 68, 316–320.
- 51- Burgess, T.L., Kelly, R.B., 1987. Constitutive and regulated secretion of proteins. *Annu. Rev. Cell Biol.* 3, 243–293.
- 52- Dartt, D.A., 1989. Signal transduction and control of lacrimal gland protein secretion: a review. *Curr. Eye Res.* 8, 619–636.
- 53- Fullard, R.J., Snyder, C., 1990. Protein levels in nonstimulated and stimulated tears of normal human subjects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 31, 1119–1126.
- 54- Sack, R.A., Beaton, A., Sathe, S., Morris, C., Willcox, M., Bogart, B., 2000. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Prog. Retin. Eye Res.* 19, 649–668.
- 55- Stuchell, R.N., Feldman, J.J., Farris, R.L., Mandel, I.D., 1984. The effect of collection technique on tear composition. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 25, 374–377.
- 56- McClellan, B.H., Whitney, C.R., Newman, L.P., Allansmith, M.R., 1973. Immunoglobulins in tears. *Am. J. Ophthalmol.* 76, 89–101.
- 57- Bron, A.J., Mengher, L.S., 1989. The ocular surface in keratoconjunctivitis sicca. *Eye* 3, 428–437.
- 58- Li, Q., Weng, J., Mohan, R.R., Bennett, G.L., Schwall, R., Wang, Z.F., Tabor, K., Kim, J., Hargrave, S., Cuevas, K.H., Wilson, S.E., 1996. Hepatocyte growth factor and hepatocyte growth factor receptor in the lacrimal gland, tears, and cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37, 727–739.
- 59- Van Setten GB, Tervo K, Virtanen I: Immunohistochemical demonstration of epidermal growth factor in the lacrimal and submandibular glands of rats. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 68:477–80, 1990.

- 60- Nishida, K., Sotozono, C., Adachi, W., Yamamoto, S., Yokoi, N., Kinoshita, S., 1995. Transforming growth factor-beta 1, -beta 2 and -beta 3 mRNA expression in human cornea. *Curr. Eye Res.* 14, 235–241.
- 61- Van Setten GB, Tervo T, Tervo K, Tarkkanen A: Epidermal growth factor (EGF) in ocular fluids: presence, origin and therapeutical considerations. *Acta Ophthalmol Suppl*:54–9, 1992.
- 62- Fleming, A., 1922. On a remarkable bacteriolytic ferment found in tissues and secretions. *Proc. R. Soc. Ser. B* 93, 306–317.
- 63- Weinrauch, Y., Elsbach, P., Masen, L.M., Foreman, A., Weiss, J., 1996. The potent anti-Staphylococcus aureus activity of sterile rabbit inflammatory fluid is due to 14-kD phospholipase A2. *J. Clin. Invest.* 97, 250–257.
- 64- Mackie, I.A., Seal, D.V., 1984. Diagnostic implications of tear protein profiles. *Br. J. Ophthalmol.* 68, 321–324.
- 65- Narayanan, S., Miller, W.L., McDermott, A.M., 2003. Expression of human beta-defensins in conjunctival epithelium: relevance to dry eye disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 3795–3801.
- 66- Niyonsaba, F., Iwabuchi, K., Matsuda, H., Ogawa, H., Nagaoka, I., 2002. Epithelial cell-derived human beta-defensin-2 acts as a chemotaxin for mast cells through a pertussis toxin-sensitive and phospholipase C-dependent pathway. *Int. Immunol.* 14, 421–426.
- 67- Meek, B., Speijer, D., de Jong, P.T., de Smet, M.D., Peek, R., 2003. The ocular humoral immune response in health and disease. *Prog. Retin. Eye. Res.* 22, 391–415.
- 68- Tiffany, J.M., 1987. The lipid secretion of the meibomian glands. *Adv. Lipid Res.* 22, 1–62.
- 69- Tomlinson, A., Trees, G.R., Occhipinti, J.R., 1991. Tear production and evaporation in the normal eye. *Ophthalmic. Physiol. Opt.* 11, 44–47.
- 70- Franck C: Fatty layer of the precorneal film in the ‘office eye syndrome’. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 69:737–43, 1991.
- 71- Thody AJ, Shuster S: Control and function of sebaceous glands, *Physiol Rev* 69: 383, 1989.
- 72- Korb DR, Baron DF, Herman JP, et al: Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea* 13:354–9, 1994.
- 73- McCulley, J.P., Shine, W.E., 1997. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 95, 79–88.
- 74- Shine, W.E., McCulley, J.P., 1998. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch. Ophthalmol.* 116, 849–852.
- 75- Nagyova, B., Tiffany, J.M., 1999. Components responsible for the surface tension of human tears. *Curr. Eye Res.* 19, 4–11.

- 76- Dursun D, Monroy D, Knighton R, et al: The effects of experimental tear film removal on corneal surface regularity and barrier function. *Ophthalmology* 107:1754–60, 2000
- 77- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318–326.
- 78- Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999;159:1359- 63
- 79- Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723- 8.
- 80- Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:819- 25.
- 81- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8.
- 82- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26.
- 83- Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experimental Ophthalmol* 2003;31:229-32.
- 84- McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114- 9.
- 85- Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096- 101.
- 86- Lee AJ, Lee J, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1347- 51.
- 87- Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). [Ocul Surf.](#) 2007 Apr;5(2):179- 93.
- 88- Daughy MJ, Naase T. Further analysis of the human spontaneous eye blink rate by a cluster analysis based approach to categorise individuals with ‘normal’ versus ‘frequent’ eye blink activity. *Eye Contact Lens* 2006; 32: 294-9.
- 89- Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 24-30
- 90- Mangubat L, Luague S. Normal measurements of the palpebral fissure and the interpalpebral distance among filipinos. *Philipp J Surg Surg Spec* 1966; 21: 304-6.

- 91- Sullivan DA. Sex and sex steroid on the dry eye syndrome, in Pflugfelder SC, Beuesman Ruo, Stern ME. Dry eye and ocular surface disorders. New York, Marcel Dekker, 2004.
- 92- Valtysdttir ST, Wide L, Ha'llgren R. Low serum dehydroepiandrosterone sulfate in women with primary Sjogren's syndrome as an isolated sign of impaired HPA axis function. *J Rheumatol*. 2001;28:1259- 1265.
- 93- Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM, et al: Androgens and dry eye in Sjogrens syndrome. *Ann NY Acad Sci* 876:312–24, 1999
- 94- Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85: 4874-4882.
- 95- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea*. 2003;22:516-521.
- 96- Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, et al. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions, *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 4866-73
- 97- Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. A multicenter, double masked, randomized, vehicle-controlled, paralel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. ARVO e-abstract # 5608, 2006.(www.arvo.org)
- 98- Azzarolo AM, Bjerrum K, Maves CA, et al: Hypophysectomyinduced regression of female rat lacrimal glands: partial restoration and maintenance by dihydrotestosterone and prolactin.*Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:216–26, 1995
- 99- Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:286- 92.
- 100- Paschides CA, Stefaniotou M, Papageorgiou J,et al. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol* 1998; 876: 74- 7.
- 101- Tsubata K, Nakamari K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med*. 1993; 328: 584.
- 102- Mishima S, Gasset A, Klyce S, Baum J. Determination of tear volume and tear flow. *Investigative Ophthalmology* 1966; 5: 264-76
- 103- Li Da, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hiperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:4302-11
- 104- De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006; 83: 526- 35.

- 105- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8
- 106- Murube J, Nemeth J, Hoh H: The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 2005 Nov-Dec; 15(6): 660- 7
- 107- Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen deficient? *J Rheumatology* 2003; 30: 2413- 9
- 108- Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, et al: Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:328- 34.
- 109- Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf* 2005;3:81-95
- 110- Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996; 15: 229-34
- 111- Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1984;68:674- 80
- 112- Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678- 86.
- 113- Davidoff E, Friedman AH. Congenital alacrima. *Surv Ophthalmol* 1977;22:113- 9.
- 114- Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics* 2006;118:309- 21.
- 115- James DG, Anderson R, Langley D, Ainslie D. Ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1964;48:461-70.
- 116- Heath P. Ocular lymphomas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1948;46:385- 98.
- 117- Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990;112:3-10.
- 118- Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1888- 96.
- 119- Whitwell J. Denervation of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1958;42:518-25
- 120- Nguyen DH, Vadlamudi V, Toshida H, Beuerman RW. Loss of parasympathetic innervation leads to sustained expression of pro-inflammatory genes in the rat lacrimal gland. *Auton Neurosci* 2006;124: 81-9.

- 121- Guzey M, Ozardali I, Basar E, et al. A survey of trachoma: the histopathology and the mechanism of progressive cicatrization of eyelid tissues. *Ophthalmologica* 2000; 214:277- 84.
- 122- Hingorani M, Lightman S. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:373-8
- 123- Power WJ, Ghoraishi M, Merayo-Llodes J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995;102:1669-76
- 124- Lemp MA. Basic principles and classification of dry eye disorders, in Lemp MA, Marquandt R (EDS). *The dry eye: a comprehensive guide*. New York, Springer, 1992, pp 101-31.
- 125- Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5
- 126- Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980;87:920.
- 127- Yamada N, Yanai R, Kawamoto K, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing by a tetrapeptide (SSSR) derived from IGF-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3286-92
- 128- Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319-28.
- 129- Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139:498-503
- 130- Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004;122: 369-73
- 131- Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12.
- 132- Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004;122:369- 73
- 133- Albietz JM, Golding TR: Differential diagnosis and management of common dry eye subtypes. *Clin Exp Optom* 77: 244–60, 1994.
- 134- Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78:347- 60
- 135- Gilbard JP: Dry eye, blepharitis and chronic eye irritation: divide and conquer. *J Ophthalmic Nurs Technol* 18:109–15, 1999.
- 136- Shine, W.E., McCulley, J.P., 1998. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch. Ophthalmol.* 116, 849–852.
- 137- Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol* 1983;61:108-16.

- 138- Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113:155- 8.
- 139- Lemp MA. Surfacing abnormalities in the precocular tear film and dry eye syndromes. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:191-9.
- 140- Abelson MB, Ousler GW III, Nally LA, et al. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:121-5.
- 141- Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30
- 142- Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksuz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology* 2005;112:1795
- 143- Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, et al. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:114-22
- 144- Sommer A, Erman N. Tear production in a vitamin A responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;93:84-7
- 145- Becquet F, Goldschild M, Moldovan MS, et al: Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneoconjunctival surface. *Curr Eye Res* 17:419–25, 1998
- 146- Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418- 23.
- 147- Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic a case report. *Cornea* 2004 23 527-9.
- 148- Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1319-28.
- 149- Toda I, Shimazaki J, Tsubota K: Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 102:302–9, 1995
- 150- Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 994-7
- 151- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26.
- 152- Vitali C, Bombardieri S, Jonnson R, et al. Classification criteria for Sjogren syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group . *Ann Rheum Dis* 2002;1:554-8.
- 153- Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relationship between signs and symptoms of dry eye in the elderly: a population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104:1395-401

- 154- McMonnies C, Ho A. Marginal dry eye diagnosis, in Holly F (ed). The preocular tear film in health, disease and contact lens wear. 1986, Lubbock TX, Dry Eye Institute, pp 32-38
- 155- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
- 156- Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624-31
- 157- Begley CB, Caffrey B, Chalmers RL, Mitchell GL. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-70
- 158- Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005;8:68-74
- 159- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004; 23:272-85
- 160- Watanabe H, Tanaka M: Rose bengal staining and expression of mucin-like glycoprotein in cornea epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:S357, 1996
- 161- Norn MS: Lissamine green. Vital staining of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 51:483–91, 1973
- 162- Lemp MA, Hamil JR. Factors affecting tear film break up in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 89:103-105, 1973
- 163- Guillon JP: Use of the Tearscope Plus and attachments in the routine examination of the marginal dry eye contact lens patient. *Adv Exp Med Biol* 438:859–67, 1998
- 164- Vitali C, Bombardieri S, Johnson R, et al. Classification criteria for Sjogren’s syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American- European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;1:554-8.
- 165- Gupta A, Heigles TJ, Pflugfelder SC: Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:851, 1996
- 166- Chiang B, Asbell PA, Franklin B: Phenol red thread test and Schirmer test for tear production in normal and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29:337, 1988
- 167- Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR: Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 15:653–61, 1996
- 168- Yokoi N, Bron A, Tiffany J: Reflective meniscometry: a noninvasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 83:92–7, 1999

- 169- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15
- 170- White KM, Benjamin WJ, Hill RM: Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 71:524–9, 1993
- 171- Sullivan B. Clinical resorts of a first generation lab-on-chip nanolitre tear film osmometer. *Ocul Surf.* 2005;3:S31
- 172- Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Basal and reflex human tear analysis. I. Physical measurements. Osmolarity, basal volumes, and reflex flow rate. *Ophthalmology* 1981; 88:852-7
- 173- Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al: Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 17:38–56, 1998
- 174- Van Haeringen N.J. Clinical biochemistry of tears. *Survey Ophthalmol* 26:84-95, 1981
- 175- Kijstra A., Jourissen S.H.M., Koning K.M. Lactoferrin level in normal human tears. *Br J Ophthalmol* 67: 199- 202, 1983.
- 176- Nelson J.D. Impression cytology. *Cornea* 7: 71- 81, 1988
- 177- Oechsner M, Keipert S: Polyacrylic acid/polyvinylpyrrolidone bipolymeric systems. I. Rheological and mucoadhesive properties of formulations potentially useful for the treatment of dry-eye-syndrome. *Eur J Pharm Biopharm* 47:113–8, 1999
- 178- Ubels J, McCartney M, Lantz W, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol* 1995;113:371-8
- 179- Murube J, Murube A, Zhuo C: Classification of artificial tears. II: Additives and commercial formulas. *Adv Exp Med Biol* 438:705–15, 1998
- 180- Smith L, George M, Berdy G, Abelson M. Comparative effects of preservative free tear substitutes on the rabbit cornea: a scanning electron microscopic evaluation (ARVO abstract) . *Invest Ophthalmol V is Sci* 1991;32 (Suppl) :733 (BS1)
- 181- Bernal DL, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12:115-20
- 182- Noecker R: Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health *Adv Ther* 2001;18:205-15
- 183- Ubels J, M cCartney M, Lantz W, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 371 -8
- 184- Murube J, Murube A, Zhuo C: Classification of artificial tears. II: Additives and commercial formulas. *Adv Exp Med Biol* 438:705–15, 1998.

- 185- Murube J, Murube E: Treatment of dry eye by blocking the lacrimal canaliculi. *Surv Ophthalmol* 40:463–80, 1996
- 186- Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the management of dry eyes *Ocul Surf* 2004;2:255-65
- 187- Will DV, McNally LM, Roth RE: Pyogenic granuloma complicating Parasol™ (Odyssey™) silicone punctal plug occlusion: a series review (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41(Suppl):S69, 2000
- 188- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al: Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebocontrolled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 159:174–81, 1999
- 189- Takaya M, Ichikawa Y, Yamada C, et al: [Treatment with pilocarpine hydrochloride for sicca symptoms in Sjogrens syndrome]. *Ryumachi* 37:453–7, 1997
- 190- Papas AS, Fernandez MM, Castano RA, et al: Oral pilocarpine for symptomatic relief of dry mouth and dry eyes in patients with Sjogrens syndrome. *Adv Exp Med Biol* 438:973-8,1998
- 191- Gobbels M, Selbach J, Spitznas M: Effect of eledoisin on tear volume and tear flow in humans as assessed by fluorophotometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 29:549– 52, 1991
- 192- Ichikawa Y, Tokunaga M, Shimizu H: Clinical trial of ambroxol (Mucosolvan) in Sjogrens syndrome. *Tokai J Exp Clin Med* 13:165–9, 1988
- 193- Yerxa BR, Zhang VZ, Sheridan L: Cellular localization of P2Y2 receptor gene expression in primate tissues by nonisotopic in situ hybridization (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41(Suppl):S871, 2000)
- 194- Jumblatt JE, Jumblatt MM: Regulation of ocular mucin secretion by P2Y2 nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva. *Exp Eye Res* 67:341–6, 1998
- 195- Geerling G, Daniels JT, Dart JK, et al. Toxicity of natural tear substitutes in a fully de_ned culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:948-56
- 196- Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren.s syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5
- 197- Liu L, Hartwig D, Harloff S, et al. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *G raefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:706-14
- 198- Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J: Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology* 106:1984–9, 1999
- 199- Schroder, Sieg P, Framme C, et al. [Transplantation of the submandibular gland in absolute dry eyes. Effect on the ocular surface] . *Klin Monatsbl Augenheilk d* 2002;219:494-501

- 200- Geerling G, Honnicke K, Schroder C, et al. Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:45-52
- 201- Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1210-16
- 202- Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1994;72:38-42
- 203- Laibovitz RA, Solch S, Andriano J. Pilot trial of cyclosporin 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-23
- 204- Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. A dose-ranging, randomized trial. *Ophthalmology* 2000;107:967-74.
- 205- Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al: Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 19: 492-6, 2000.
- 206- Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME: Effect of cyclosporine ophthalmic emulsion on the number of inflammatory cells and goblet cells in conjunctival biopsies with dry eye (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40(Suppl):S771, 1999.
- 207- Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5.
- 208- Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA: Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1489-96.
- 209- Marsh P, Pflugfelder SC: Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 106:811-6, 1999
- 210- De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2847-56
- 211- Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, et al: Ocular rosacea. Signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline [see comments]. *Arch Dermatol* 133:49-54, 1997

- 212- Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al. Doxycycline inhibition of interleukin- 1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2544-57
- 213- Esmaeli B, Harvey JT, Hewlett B: Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian glands. *Ophthalmology* 107: 180-4, 2000
- 214- Rocha EM, Wickham LA, da Silveira LA, et al: Identification of androgen receptor protein end 5alpha-reductase Mrna in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol* 84: 76-84, 2000
- 215- Sullivan DA, Edwards JA: Androgen stimulation of lacrimal gland function in Mouse models of Sjogens syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 60 :237-45, 1997
- 216- Wenderlein IM, Clauder C: Quality of life and estrogen therapy. Study of 716 women between 40 and 70 years of age. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 56: 226-30, 1996
- 217- Akramian J, Wedrich A, Nepp J, Sator M: Estrogen therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol* 438: 1005-9,1998
- 218- James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000 ;71 :343S-8S
- 219- Oxholm P, Asmussen K, Wiik A, et al. Essential fatty acid status in cell membranes and plasma of patients with primary Sjögren's syndrome. Correlations to clinical and immunologic variables using a new model pharmacologic management of dry eyes for classification and assessment of disease manifestations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;59(4):239-45.
- 220- Ceramak JM, Papas AS, Sullivan RM, et al. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(2):328-34.
- 221- Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000;47:119-125.
- 222- Williamson J. Cited by: Holloway M.A teary saga of dry eye, cyclosporine. *Med Tribune*. 1988; 29:14
- 223- Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1210-1216
- 224- Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1994;72:442. 52. Laibovitz RA, Solch S, Andrianao J. Pilot trial of cyclosporin 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-323.

- 225- Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease—a dose-ranging, randomized trial. *Ophthalmology* 2000;107:967–974.
- 226- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:631–639.
- 227- Kunert et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:S771
- 228- Pflugfelder SC, De Pavia CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea*.2008 Jan;27(1):64-9
- 229- Kaswan RL. Intraocular penetration of topically applied cyclosporine. *Transplant Proc*. 1988;209:650-655
- 230- Gudmundsson OG, Benediktsson H, Olafsdottir K. T-lymphocyte subsets in the human lacrimal gland. *Acta Ophthalmol (Copenh)*.1988;66:19-23
- 231- Williamson J. Cited by: Holloway M. A teary saga of dry eye, cyclosporine. *Med Tribune*. 1988;29:14.
- 232- Stern ME, Gao J, Schwalb TA, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren’s and non-Sjogren’s patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2609–2614.
- 233- Chow S, Rizzo C, Ravitskiy L, et al. The role of T cells in cutaneous autoimmune disease. *Autoimmunity*. 2005;38:303–317