



T.C.

BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Farklı Kontakt Lens Kullanım Protokollerinde

Oküler Yüzeyin Değerlendirilmesi

(UZMANLIK TEZİ)

DR.ERSİN MUHAFİZ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Hasan Ali BAYHAN

Yozgat-2016

T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Farklı Kontakt Lens Kullanım Protokollerinde
Oküler Yüzeyin Değerlendirilmesi**
(UZMANLIK TEZİ)

DR.ERSİN MUHAFİZ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Hasan Ali BAYHAN

Yozgat-2016

Bu araştırma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2014 TF/T134 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bizlere mükemmel olanaklarla donatılmış bir klinik ortam hazırlayan anabilim dalı kurucumuz sayın Prof. Dr. İzzet Can'a teşekkür ederim. Birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve bütün deneyimlerini bizimle paylaşan, eğitimimiz her aşamasına büyük katkı sağlayan değerli hocam sayın Prof. Dr. Canan Gürdal'a içtenlikle teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Eğitimimin her aşamasında bana desteğini sunan, özellikle cerrahi becerilerimin gelişimi ve akademik gelişimimde büyük katkıları olan sayın Doç.Dr.Hasan Ali Bayhan'a ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan, büyük bir zevkle ihtisasımı tamamlamama olanak sağlayan, benden yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen sayın Yard.Doç.Dr.Seray Aslan Bayhan'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan sayın Yard.Doç.Dr. Mehmet Adam'a ve sayın Yard.Doç.Dr. Kadir Kırboğa'ya teşekkür ederim.

Asistanlığım sürecinde, uyumlu ve dostça bir klinik ortamı paylaştığım sevgili cerrahi bilim asistanlarına, büyük özveri ile çalışan poliklinik ve ameliyathane personeline ve beraber çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezmin yapılmasında destekleri için sayın Doç.Dr.Ayşe Yeşim Göçmen'e ve sayın Yard.Doç.Dr. Sevinç Şahin'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her türlü desteği sunan bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin yapımı esnasında yardım aldığım Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne yapmış oldukları katkıdan dolayı teşekkür ederim.
Saygılarımla,

Dr. Ersin MUHAFİZ

Yozgat-2016



İÇİNDEKİLER:

Sayfa

1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1- Kontakt Lenslerin Tarihçesi.....	3
2.2- Yumuşak Kontakt Lens Çeşitleri.....	4
2.2.1- Materyallerine Göre Lensler	4
2.2.2- Günlük Kullanım Sürelerine Göre Lensler	5
2.2.3- Kullanım Ömrüne Göre Lensler.....	6
2.3- Günlük Kullan-At Kontakt Lenslerin Avantajları.....	6
2.4- Kontakt Lenslerin Kornea Üzerine Etkileri.....	9
2.5- Kontakt Lenslerin Konjonktiva Üzerine Etkileri.....	11
2.6- Kontakt Lenslerin Gözyaşı Üzerine Etkileri.....	13
2.7- Sitokinler.....	14
2.8- İmpresyon Sitolojisi.....	16
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4- BULGULAR.....	26
5- TARTIŞMA.....	40
6- SONUÇLAR.....	48
7- ÖZET.....	49
8- ABSTRACT.....	51
9- KAYNAKLAR.....	53

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 1: İL-6'nın Biyolojik Görevleri.....	15
Tablo 2: Olguların Kullandıkları Kontakt Lenslerin Özellikleri	19
Tablo 3: Olguların Genel Özellikleri Ve Gözyaşı Fonksiyon Testleri	26
Tablo 4: Kontakt Lens Kullanımının Birinci ve Üçüncü Aylarında Gözyaşı Fonksiyon Testleri	28
Tablo 5: Gözyaşı Fonksiyon Testlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi.....	29
Tablo 6: Gözyaşındaki İnflamatuvar Maddelerin Miktarları.....	31
Tablo 7: Gözyaşındaki İnflamatuvar Madde Miktarlarının Zaman İçerisindeki Değişimi.....	32
Tablo 8: Nelson Evrelerinin Zaman İçerisindeki Değişimi.....	37
Tablo 9: Goblet Hücre Yoğunluğunun Zaman İçerisindeki Değişimi	38

FIGÜR ve GRAFİKLER

Figür	Sayfa
Figür 1: Bireylerin Kullandıkları Kontakt Lense Göre Dağılımları.....	18

Grafik	Sayfa
Grafik 1: Gözyaşındaki İL-6 ve İL-8 Miktarının Zaman İçerisindeki Değişimi	33
Grafik 2: Gözyaşındaki İL-17A ve MMP-9 Miktarının Zaman İçerisindeki Değişimi ...	33
Grafik 3: Nelson Evrelerinin Zaman İçerisindeki Değişimi.....	37
Grafik 4: Goblet Hücre Yoğunluğunun Zaman İçerisindeki Değişimi.....	39

RESİMLER

Resim	Sayfa
Resim 1: Oxford Evreleme Sistemi.....	21
Resim 2: Kontakt Lens Kullanımı Sırasında Bir Hastada Gelişen Steril İnfiltrat.....	27
Resim 3: Nelson Evre 0 ile Uyumlu Epitel Hücreleri ve Bol Goblet Hücreleri.....	34
Resim 4: Nelson Evre 1 ile Uyumlu Epitel Hücreleri.....	35
Resim 5: Nelson Evre 2 ile Uyumlu Epitel Hücreleri.....	36
Resim 6: Nelson Evre 3 ile Uyumlu Epitel Hücreleri.....	36
Resim 7: Ondülan Şekilli “Yılanvari Nükleus”lara Sahip Epitel Hücreleri.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

KL.....	Kontakt Lens
YKL.....	Yumuşak Kontakt Lens
ELİSA.....	Enzim Bağlayan İmmünosorbent Yöntemi, ' <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> '
PAS.....	Periyodik Asit Schiff
İL.....	İnterlökin
MMP.....	Matriks Metalloproteinaz
SH.....	Silikon Hidrojel
GKAKL.....	Günlük Kullan-At Kontakt Lens
SDKL.....	Sık Değişimli Kontakt Lens
OSDİ.....	Oküler Yüzey Hastalık İndeksi
GYKZ.....	Gözyaşı Kırılma Zamanı
LAF.....	Lens Arkası Gözyaşı Filmi
GHY.....	Goblet Hücre Yoğunluğu

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Yumuşak kontakt lensler (YKL) refraksiyon bozuklukları başta olmak üzere terapötik ve prostetik amaçlı olarak kullanılan gözün dış yüzeyi üzerine yerleştirilen protezlerdir. Özellikle son dekadlarda kontakt lens (KL) materyal, üretim ve paketlenme teknolojilerindeki ilerlemeler, KL'lerin daha büyük kitleler tarafından benimsenmesini sağlamıştır. Fakat başarılı bir KL kullanımı için gözyaşı stabilitesinin bozulmamış olması, oküler yüzeyin sağlıklı olması ve KL'nin oküler yüzeyde hasar oluşturmaması gerekmektedir. Aksi halde KL kullanımına bağlı immünolojik, inflamatuvar, allerjik, toksik, mekanik ve infektif komplikasyonlar gelişebilmektedir. 2007 yılında uluslararası kuru göz çalışma grubu tarafından KL kullanımı, kuru göz gelişimine yol açan risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır (1).

Oküler yüzeye daha uyumlu olmaları nedeni ile günümüzde en sık kullanılan YKL'ler hidrojel ve yüksek oksijen geçirgenliğine sahip silikon hidrojel (SH) lenslerdir. Hidrojel lenslerin ıslanabilirliği çok iyi olmasına rağmen oksijen geçirgenlikleri çok iyi olmadığından özellikle esnek kullanım ve uzun süreli kullanım protokollerinde hipoksiye bağlı komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. SH lenslerin oksijen geçirgenlikleri yüksek olduğundan hipoksiye bağlı meydana gelebilecek komplikasyonlar önlenmektedir. Fakat SİH KL'lerin modülüslerinin yüksek olması hasta konforunu düşürebilmektedir. Bu nedenle son yıllarda üretilen düşük modülüslü SH KL'ler ile hastaların konforu arttırılmaya çalışılmaktadır. Hem hidrojel hem de SH YKL'lerde çok amaçlı bakım solüsyonlarına bağlı allerjik, toksik, inflamatuvar reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle KL solüsyonlarına bağlı komplikasyonların önüne geçmek amacıyla bir gün kullanılıp atılan KL'ler yaygınlaşmaya başlamıştır (2,3).

KL'nin sık aralıklarla değiştirilmesi lens üzerinde depozitlerin daha az birikmesine ve KL'nin daha konforlu bir şekilde kullanılmasına olanak sağlar. Tek kullanımlık KL fikri daha önce ortaya atılmasına rağmen döküm teknolojilerinin gelişmesi ve KL üretim maliyetlerinin azalıp seri üretimlerin artması ile bir günlük kullan-at kontakt lensler (GKAKL) gündeme gelmiştir. GKAKL'ler ile aynı KL'nin tekrar kullanımından kaynaklanan birçok problemin önlenmesi amaçlanmıştır. Dezenfeksiyon için yıkama, ovalama ve durulamanın gerektiği sık değişimli kontakt lenslerin (SDKL) bakımı uzun sürmekte ve zaman almaktadır. Fakat GKAKL'lerin kullanıma girmesi ile bu geleneksel bakım sistemlerine ihtiyaç kalmamış, her

gün yeni bir lensin kullanılması ile hastaların konforu artmıştır. Böylece GKAKL'ler geniş kullanım alanı potansiyeline sahip olmuştur (3).

KL'nin materyali, oksijen geçirgenliği, modülüsü, kullanım protokolü ve KL kullanımına bağlı oküler yüzeyde meydana gelen değişiklikler hastanın semptomlarını etkileyebilmektedir (4). KL kullanımına bağlı gelişen oküler yüzey inflamasyonu, epitel hasarı, kuru göz KL'nin bu parametrelerinden etkilenebilmektedir (5). Bu nedenle biz de çalışmamızda farklı modülöslere ve oksijen geçirgenliklerine sahip farklı materyallerden yapılmış KL'lerin farklı kullanım protokollerinde (sık değişim ve günlük kullan-at) oküler yüzeyde meydana getirdikleri değişiklikleri değerlendirdik. Bu amaçla KL kullanmaya başlayan hastaların gözyaşı fonksiyon testlerinde, gözyaşındaki inflamatuvar maddelerin miktarlarında meydana gelen değişimleri ve impresyon sitolojisi ile oküler yüzeyde oluşan hücresel değişiklikleri inceledik. Farklı KL kullanım protokolleri ve farklı KL materyallerinin oküler yüzeyde meydana getirdiği hasarı saptayıp yeni nesil KL üretiminde belirlenecek hedeflere ışık tutmayı amaçladık.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 Kontakt Lenslerin Tarihçesi

KL'ler daha iyi bir görme arayışı içinde olan yüzlerce göz hekimi ve fizikçinin ortak çabası sonucunda geliştirilen oküler protezlerdir. KL'lerin gelişimi Leonardo Da Vinci (1508) ile başlamıştır. Da Vinci KL kavramını kullanmasa da korneaya yeni bir refraktif yüzey oluşturma olasılıklarını araştırmıştır. Teleskop tasarlamak için araştırmalar yapan Rene Descartes (1636) tarafından göze direk temas ettirilen içi su dolu bir tüp ile kırma kusurlarının düzeltilebileceği öne sürülmüştür. Hire (1685), çizimleri ile konveks kornea yüzeyine bikonkav, konkav KL yerleştirerek miyopiyi düzeltmenin yollarını araştırmıştır. Thomas Young (1801) Descartes'ın düşüncesini pratiğe geçirerek KL'lerin öncüsü sayılabilecek kornea yüzeyini nötralize eden "hidradiaskop" adını verdiği bir araç geliştirmiştir ve bu yöntem ile kendi presbiyopisini düzeltmeyi başarmıştır. Herschell (1845) kornea üzerine şeffaf bir maddenin yerleştirilmesi ile kornea bozukluklarının düzeltilebileceğini öne süren ilk kişi olmuştur. Fakat kornea çok hassas olduğundan ve lokal anestezi olmamasından bu öneriler uzun süre pratiğe geçirilememiştir. Lokal anestezinin 1884'te geliştirilmesi ile KL gelişimi hızlanmıştır. Galezowski (1886), kornea üzerine jelatin plaklar koyarak ilk terapötik KL denemesini gerçekleştirmiştir (6,7,8).

Auguste Müller (1889) refraktif gücü olan ilk KL'yi üretmeyi başarmıştır ve kendi miyopisini tashih etmiştir. Orbig 1936'da floresein uygulaması ile KL'nin korneaya uyumunun değerlendirilebileceğini göstermiştir (8). 1964 yılında Çekoslovakya'da Otto Wichterle hidrofilik plastikten (hidroksietilmetakrilat) üretilmiş ilk YKL'yi keşfetmiştir. 1980'lerde Klas Nilson KL'lerin belirli aralıklar ile değiştirilmesinin lens uygulama başarısını arttırdığını göstererek düzenli değişim fikrini geliştirmiştir (6,8).

1980'li yıllar boyunca birikime dirençli materyallerin gelişimine yönelik çabalar sonuçsuz kalmıştır. Buna karşın bu yıllardaki gelişmeler ile yüksek kalitedeki KL'lerin düşük maliyet ile seri üretimleri sağlanmıştır. Bu gelişmeler ışığında 1986'da kullan-at lensler üretilmeye başlanmıştır. Ayrıca ilk kez bu üretim ile lensler cam ya da plastik şişeler yerine blister ambalajlarda piyasaya sürülmüştür. Üretim ve paketleme tekniklerinin geliştirilmesi ve KL üretim maliyetlerinin düşürülmesi sonucu dezenfeksiyon, depozit birikimi ve lens yıpranması ile ilgili sorunlardan kurtulmak amacıyla 1996'dan itibaren bir günlük kullanılıp atılan lensler kullanıma girmiştir. Bir gün kullanılıp atılan lenslerle temizlik-dezenfeksiyon sorunları çözülmüştür (8,9).

2.2- Yumuşak Kontakt Lens Çeşitleri

Yumuşak kontakt lensler içerdikleri materyallere göre geleneksel ve SH KL'ler olarak ikiye ayrılırlar. Tasarımına göre sferik, torik veya multifokal lensler olarak ayrılırlar. Kullanım sürelerine göre günlük kullanım, esnek kullanım, uzun süreli kullanım olarak adlandırılırlar. Lensin ömrüne göre uzun süreli, sık değişimli ve kullan at lensler olarak ayrılırlar (10).

2.2.1- Materyallerine Göre Lensler:

a- Geleneksel Yumuşak Kontakt Lensler:

Hidrojel ve silikon olmak üzere iki ana grup materyalden üretilirler.

Hidrojeller su emen, hidrofilik polimer yapısında maddelerdir. Bu lenslerde oksijen geçirgenliği lensin su içeriği ve kalınlığına bağlıdır. Çünkü oksijen bu lenslerin aköz fazından geçebilmesine rağmen polimer fazından geçememektedir. Bu nedenle su içerikleri arttıkça oksijen geçirgenlikleri artmaktadır. Geleneksel hidrojel lenslerde su içeriği artırılarak elde edilebilecek maksimum Dk 80 barrer'dir (11). Bunun da normal kornea metabolizması için gerekli oksijeni geçirmekte yetersiz olduğu düşünülmektedir. Yüksek su içeriği buharlaşma ile gözyaşı kaybına bağlı olarak kornea boyanmasına neden olabilmektedir. Geleneksel hidrojel lensler, özellikle gece boyunca takıldıklarında oküler yüzeyde hipoksiye bağlı komplikasyonların gelişmesine yol açarlar (12).

Son derece yüksek oksijen geçirgenliğine sahip geleneksel silikon YKL'ler su içermedikleri için ıslanma problemlerine ve aşırı lipid birikimine neden olabilmektedirler (8). Yumuşaklığı ve esnekliği ile hidrojellere benzerken, bunlardan çok farklı olarak materyalleri ileri derecede hidrofobiktir. Bu hidrofobik materyal özelliğinden dolayı yumuşak lens olarak klinik uygulamada pek fazla yer alamamıştır (13).

Çalışmamızda günlük kullan-at hidrojel YKL'lerden biri olan 1-Day Moist lensini kullandık.

b- Silikon Hidrojel Yumuşak Kontakt Lensler:

Yüksek oksijen geçirgenliğine sahip materyal arayışında olan firmalar, oksijen geçirgenliği doğal olarak yüksek olan silikon elastomer ile ıslanma özellikleri iyi olan, su moleküllerini çeken hidrojel birleştirerek SH YKL'leri üretmişlerdir. Hidrojeller içine silikon elastomerlerin yapısal elemanlarının yerleştirilmesi ile üretilen bu lenslerde her iki maddenin avantajlarından faydalanmak amaçlanmıştır. Silikonun oksijen geçirgenliği çok yüksek fakat ıslanma açısı geniş olduğundan ıslanabilirliği yetersizdir ve oküler yüzey üzerinde az hareket etmeye meyillidir. Hidrojeller ise hidrofilik olmaları nedeni ile ıslanma açıları küçüktür ve ıslanabilirlikleri çok iyi olduğundan oküler yüzey üzerinde kullanım kolaylığı, konfor ve hareketlilik sağlarlar. Bu iki maddenin birleştirilmesi ile geleneksel lenslere oranla daha güvenli ve yaygın kullanım seçeneği doğmuştur. SH YKL'lerde ıslanabilirlik ve depozit birikimine direnci arttırmak amacıyla gaz plazma yüzey işlemi yapılmaktadır. SH YKL'ler su içerikleri düşük olmasına rağmen oksijen geçirgenlikleri yüksek olan YKL'ler olarak özetlenebilirler (9,11,14).

Çalışmamızda günlük kullan-at SH lenslerden Dailies Total lensini ve sık değişim SH lenslerden Purevision-2'yi kullandık.

2.2.2- Günlük Kullanım Sürelerine Göre Lensler:

a- Uzun Süreli Kullanım: Uzun süreli KL'ler belli sürelerde gözden çıkarılmadan takılan lenslerdir. İlk uygulamaya başlandığında 30 güne kadar gündüz ve gece takılırken bu süre günümüzde 1-7 güne kadar – esnek kullanım- inmiştir. Uzun süreli YKL'lerin kullanım süreleri arttıkça enfeksiyöz, allerjik ve hipoksik komplikasyonları da artmaktadır (10).

b- Esnek Kullanım: Geceleri çıkarılması önerilen ancak çıkarılmadan da 1-2 gün kullanılabilen lenslerdir. 1 haftaya kadar gözde kalabilir ve belli bir süre sonra atılırlar (10).

c- Günlük Kullanım: Gündüz takılan ve en çok 18 saat takıldıktan sonra geceleri çıkarılıp temizlenen lenslerdir (10). Gündüz takılıp gece çıkarılarak solüsyonda bekletilen ve bir ay sonunda atılan SDKL'ler daha sık kullanılmakla beraber bir gün kullanılıp gün sonunda çıkartılıp atılan GKAKL'ler de yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

2.2.3- Kullanım Ömrüne Göre Lensler:

- a- **Konvansiyonel Lensler:** Lens hasar görene kadar 9 ile 24 ay arasında kullanılabilirler (10).
- b- **Sık Değişimli Lensler:** Peryodik aralıklarla (1 hafta, 1 ay, 3 ay) değiştirilmesi gereken lenslerdir (10). Günümüzde en çok gündüz takılıp gece çıkartılan ve aylık değiştirilen SDKL'ler tercih edilmektedir.
- c- **Kullan-At Lensler:** Bir kez takılan ve önerilen süre sonunda (1 gün, 1 hafta, 1ay) çıkarılıp atılan lenslerdir (10).

2.3- Günlük Kullan-At Kontakt Lenslerin Avantajları

Görme Keskinliği

Göz hekimleri için KL kullanan hastalarda en önemli amaç iyi bir görme keskinliği elde etmektir. GKAKL'ler SDKL'ler ile karşılaştırıldığında GKAKL kullananlarda Snellen eşeline göre görme keskinliğinin anlamlı olarak daha iyi olduğu ve hastaların görme düzeylerinin sübjektif olarak da daha iyi olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi SDKL'nin değişim zamanından önce KL üzerinde biriken depozitlerin KL'yi buğulandırmasıdır. Bu problem GKAKL ile rahatlıkla çözülebilmektedir. Bu nedenle GKAKL kullananların SDKL kullananlara göre planlanan kontroller dışında hekime daha az ek başvuru yaptıkları bildirilmiştir (3,15,16).

Konfor

Her ne kadar konfor görme keskinliği kadar önemli olarak değerlendirilmemiş ise de KL kullanmaya devam etmede en önemli faktör olduğundan konfor da göz ardı edilmemelidir. KL kullananların yaklaşık %25'i konfor sorunları nedeni ile KL kullanmayı terk etmektedir (17). Konforsuzluktan yakınan hastalarda konforu azaltan nedenler sorgulandığında hastaların %43'ü kuruluktan, %7'si lens kenar rahatsızlığından, %6'sı bulanıklık ve batmadan, %36'sı ise konforsuzluğun diğer sebeplerden kaynaklandığını ifade etmişlerdir (18). Schnider ve ark. GKAKL'lerin kullanımı ile kuruluk şikâyetlerinin azaldığını rapor etmişlerdir. SDKL'lerde biriken depozitler kuru göz semptomlarını artırır ve konforu azaltır. GKAKL kullananlar daha az birikinti ve kumlanma hissi yaşarlar, kuruluktan daha az yakınır ve bu nedenle GKAKL'leri daha konforlu bulurlar (19).

Depozit Birikimi

KL kullanımı sırasında lens üzerinde depozit birikimi kaçınılmazdır. Gözyaşından kaynaklanan protein, müsin, kristalin depozitler, meibomian bezlerden kaynaklanan lipit depozitler, toz, sigara dumanı gibi çevreden veya kozmetik faktörlerden kaynaklanan inorganik depozitler kullanılan lensin yüzeyini kaplarlar. KL üzerindeki bu birikimler lensin ıslanabilirliğini bozar, oksijen geçirgenliğini azaltır ve lens parametrelerini değiştirir. Lens üzerindeki bu birikimler lensi buğulandırarak ve lensin dikleşmesine neden olarak görme kalitesinin ve lens konforunun azalmasına yol açarlar. Lens yüzeyindeki birikimler mikroorganizmaların bağlanması için elverişli bir ortam hazırlayarak enfeksiyon riskini arttırmırlar. Ayrıca antijenik özelliği de olan bu birikimler dev papiller konjonktivit, superior limbik keratokonjonktivit, kornea infiltratları, konjonktiva ve kornea inflamasyonu gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına da zemin hazırlar. Sonuçta kullanıcının görme kalitesi bozulur, lens toleransı azalır. GKAKL’lerde çok az depozit birikimi olduğundan bu problemlerin görülme sıklığı çok daha azdır (3,20).

Solüsyon Toksisitesi

Konforsuzluk sadece depozitlerin varlığı ile ilişkili değildir; aynı zamanda KL içine geçen solüsyonlar da konforu azaltabilir. Dezenfeksiyonu takiben çok amaçlı solüsyonların YKL içerisine geçtiği ve KL takıldığı zaman dezenfektanların oküler yüzeye geçtiği gösterilmiştir (21). Bu çok amaçlı solüsyonların hücresel hasar oluşturduğu in vitro epitel hücre kültürlerinde ve domuz gözlerinde gösterilmiştir (22,23). GKAKL’lerde dezenfeksiyon solüsyonlarına ihtiyaç duyulmadığından solüsyon ile ilgili problemler görülmez. Bu nedenle SDKL’lere göre GKAKL’lerde limbal ve bulber hiperemi ve konjonktival boyanma daha az görülmektedir. SDKL’lerde KL’lere göre GKAKL’lerde toksik ve allerjik reaksiyonların belirgin olarak daha az görüldüğü gösterilmiştir (24).

Allerjik Reaksiyonlar

GKAKL kullanımının allerjik olabilen solüsyon ve temizleyicilere maruz kalan atopik hastalar için çok daha iyi bir seçenek olabileceği düşünülmüştür. GKAKL’ler üzerlerinde konjonktivayı tahriş edebilen denatüre protein ve allerjenlerin birikimi az olduğundan allerjik yatkınlığı olan bireylerde faydalı olabilir. Aylık lens kullanıp allerjik sorunlar yaşayan hastaların

%67'sinde GKAKL'ye geçildikten sonra konforun arttığı görülmüştür. Ayrıca allerjik şikâyetler için ilaç kullanan hastalar GKAKL kullanmaya başladıktan sonra ilaç ihtiyaçları azalmış ve bazıları ilaç kullanmayı bırakmışlardır (25).

Uyum

Uyum sürecinde GKAKL'lerde lensi takıp çıkarmayı bilmek ve sadece öncesinde el yıkamak gerekmektedir. Dezenfeksiyona ve bakım solüsyonlarına ihtiyaç olmadığından bakım basamaklarını uygulamaya gerek yoktur. Bu nedenle GKAKL kullanımına uyum daha rahat olmaktadır. GKAKL'ler bazı hastalara pratik çözümler de sunmaktadır. Sık seyahat eden ve özellikle seyahat sırasında çok amaçlı lens solüsyonları gibi sıvıların taşınmasına izin verilmeyen hastalarda GKAKL kullanımı hastaları solüsyon ile ilgili problemlerden kurtarır (3).

Enfeksiyon

KL kullanımına bağlı mikrobiyal keratit gelişimi ile lens bakım sistemlerinin kontaminasyonu arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. KL kullanıcılarının %20 ile %80'inde lens kabının kontamine olduğu bildirilmiştir. Uzun süre değiştirilmeden kullanılan ve temizliğine özen gösterilmeyen lens kaplarının iç yüzeyi polisakkarit, lipid ve proteinlerden oluşan biyofilm ile kaplanır. Biofilm içine yerleşip büyüyen mikroorganizmaların dezenfeksiyonu normal mikroorganizmalara göre daha zordur. Lens ve lens kabındaki protein birikimler de mikroorganizmaların yapışmasını kolaylaştırır. GKAKL'lerde bakım sistemlerine ve dezenfeksiyona ihtiyaç olmadığından bu komplikasyonların görülme ihtimali çok düşüktür (20,26).

Kozmetik Kullanım

Özellikle yüksek risk gruplarına lensin yan etkilerinin görülmemesi için uygun lensleri önermek önem arz etmektedir. Kozmetik KL'lerin daha yüksek mikrobiyal keratit riski taşıdığı bildirilmiştir. Kozmetik lens kullananların çoğunda refraktif bozukluk olmadığından kozmetik lensler hekim tarafından göze uygunluğu kontrol edilmeden kullanılabilir. Bu hastalar KL'yi takmadan önce nadiren ellerini yıkarlar. Bu nedenle bu hastalarda mikrobiyal keratit riskinin 12 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Lens kullanımı, bakımı ve hijyeni konusunda bilgisi olmayan hastalarda mikrobiyal keratit riskinin yaklaşık olarak 20 kat daha fazla olduğu

ifade edilmiştir. Bu nedenle kozmetik KL kullananlarda GKAKL kullanılması KL'ye bağlı enfeksiyonların azaltılmasında akılcı bir çözüm olabilir (3,27).

KL'ler kornea, konjonktiva ve gözyaşında *hipoksik, mekanik, inflamatuvar* hasar oluşturabilmektedirler.

2.4- Kontakt Lenslerin Kornea Üzerine Etkileri

Korneanın esas enerji kaynağı hem aerobik hem de anaerobik glikoliz yolları ile metabolize olan glikozdur. Glikoz korneaya aköz, gözyaşı filmi ve limbal damarlar yoluyla ulaşır. Korneanın saydamlığının korunması için Adenozin Tri-Fosfat formunda metabolik enerjiye ihtiyaç vardır. Enerji başlıca glikojenin aerobik glikolizi ile sağlanır. Aerobik metabolizma sırasında oksijenin kaynağı büyük oranda atmosfer iken gözyaşında çözünmüş halde bulunan ve limbal damarlardan gelen daha az oranda oksijenin de katkısı olur. Tüm KL'lerin korneada bariyer oluşturup kornea yüzeyindeki atmosferik oksijenin parsiyel basıncını düşürerek korneanın oksijenlenmesini azalttığı bilinmektedir (9).

Hipoksik durumda aerobik glikoliz sürdürülemez, kornea enerjisini anaerobik glikolizden elde eder ve sonuçta yüksek miktarda laktik asit meydana gelir. Artmış stromal laktat osmotik etki oluşturup korneaya epitelyal ve endotelyal yüzeyler yolu ile su çekerek kornea ödemeine yol açar (28). Ancak kornea ödeminden tek başına anaerobik solunum sorumlu değildir. Epitel geçirgenliğinde oluşan değişiklikler, KL altındaki karbondioksit seviyesi, gözyaşı pH'sını etkileyen lens altındaki debrinin yıkılması, artmış kornea ısısı gibi faktörler de kornea ödeminin gelişmesinde rol oynayabilmektedirler (9,29). Kornea ödemi geçtikten sonra korneada yaklaşık %2'lik bir incelme görülür. Bu incelme muhtemel kornea dejenerasyonuna ve keratosit ölümüne bağlıdır. Yapılan konfokal mikroskobik çalışmalarda stromal keratosit yoğunluğunda azalma tespit edilmiştir. Hipoksinin direkt etkisinden çok epitel travmasına bağlı salınan sitokinlerin keratosit apoptozisini arttırmış olabileceği öne sürülmüştür (29,30).

Akut hipoksi; ödem, epitel hücre ölümü ve santral korneada deskuamasyon ile ciddi ağrı, fotofobi ve lakrimasyona neden olabilir. Ayrıca Adenozin Trifosfat yetersizliği nedeni ile iyon pompasının azalmasına bağlı olarak enzim sentezinde yavaşlama, RNA-DNA değişiklikleri, bazal hücre göçünde azalma meydana gelir. Bazal hücre fonksiyonundaki zayıflamayı engellemek için limbal kök hücreler proliferer olur ancak hipoksinin uzun sürmesi halinde kök hücre sayısı azalabilmektedir (31).

Hipoksi kornea epitel hücrelerinden eikozanoidlerin ve inflamatuvar sitokinlerin salınmasını tetikler. Korneadaki araşidonik asit metabolizması siklooksijenaz - lipooksijenaz ve

sitokrom P450 yolu ile olur. Hipoksik koşullarda sitokrom P450 yolu aktifleşerek 12(R)-hydroxy-5,8,14-eicosatrienoic asitin (HETrE) artmasına yol açar. HETrE'nin nötrofiller için kemoatraktan ve anjiogenetik özelliği mevcuttur (32). Hipoksiye bağlı olarak kornea ödemi gelişir ve VEGF, interlökin (İL)-8 gibi anjiogenetik ajanlar artar. Sonuçta hipoksinin devam etmesi inflamatuvar reaksiyonlara yol açar ve korneada neovaskülarizasyonların gelişmesine, epitel hasarının artmasına neden olur (33).

Göz kapakları açık iken oksijen başlıca atmosfer ve gözyaşı tabakasından karşılanır, kornea yüzeyinde parsiyel oksijen basıncı yaklaşık %20,9'dur. Göz kapakları kapandığında oksijen başlıca palpebral konjonktivadaki kan damarlarından, ayrıca limbal damarlar ve aközden karşılanır ve oksijen kaynağı 2/3 oranında düşer. KL varlığında oksijen gözyaşı pompasından ve lensten geçişle sağlanır ve oksijen desteği daha da düşer. Kornea ödemi önlemek için kornea yüzeyindeki minimum parsiyel oksijen basıncını değerlendirmek gerekir. Bugün kabul edilen, lens takmadan görülen %3-%4 oranındaki normal fizyolojik gece ödeminde kornea yüzeyinde parsiyel oksijen basıncı %8 civarındadır. Buna göre kapalı göz koşullarında kornea yüzeyinde oksijenin kısmi basıncı yaklaşık %20,9'dan %8'e düşer. Normal aerobik metabolizmanın devamlılığı için yeterli oksijen geçirgenliği sağlayamayan KL'ler anaerobik yollara kayışa, laktik asit ve karbondioksit birikimi ile pH'ta düşüşe neden olur (7,9).

Fizyolojik korneada gece ödemi %3-%4 olmasına rağmen geleneksel hidrojel YKL'lerin uzun süreli kullanımı ile bu oran %10-%12'ye, gaz geçirgen sert lensler ile %6-%12'ye çıkmaktadır. Günümüzde yeni nesil SH YKL'lerin sürekli kullanımı ile gece ödemi %3,6-%3,8 civarındadır (9). Holden ve Mertz korneanın ödemlenmemesi için gerekli kritik oksijen geçirgenlik düzeylerini günlük kullanımda $Dk/t=24.1 \times 10^{-9}$ (cm x ml O₂) (sec x ml x mmHg) ve gece kapalı gözde takış için $Dk/L=87 \times 10^{-9}$ ünite olarak bildirmişlerdir (34).

Uzun yıllar KL'ye bağlı komplikasyonların ana nedeninin hipoksi olduğu düşünülmüştür. Ancak oksijen geçirgenliği yüksek SH lensler geliştirildikten sonra da benzer problemlerle karşılaşılması nedeniyle, günümüzde tek etkenin hipoksi olmadığı mekanik travma ve inflamasyonun da benzer derecelerde oküler yüzey hasarından sorumlu olduğu kabul edilmektedir (2).

2.5- Kontakt Lenslerin Konjonktiva Üzerine Etkileri

Hem büyük çaplı YKL'ler hem de küçük çaplı sert gaz geçirgen lensler konjonktiva ile sürekli ilişki halindedir. Direkt mekanik temas ile KL konjonktivada kronik travma oluşturabileceği gibi KL üzerindeki depozitler ile konjonktivadaki çeşitli allerjik ve iltihabi reaksiyonlar da tetiklenebilir. Geleneksel hidrojel KL'lerin göz üzerine etkilerinin çoğu hipoksi ile ilişkilidir. SH lenslerde oksijen geçirgenliği yüksektir fakat SH lensler yüksek sertlik modülüsüne sahip olduklarından konjonktiva üzerine bir takım olumsuz etkiler oluşturabilmektedirler (35).

Limbusta bulunan damarlar kök hücre regülasyonu için limbal epitelin beslenmesini sağlarken kanla beraber sitokinleri de taşımaktadırlar. KL kullanımı ile hem epitelden hem de kronik irritasyona bağlı olarak polimorfonükleer lökositlerden salınan İL-8 ve lökotrien B4 miktarının arttığı gösterilmiştir. Kornea yüzeyinin KL tarafından mekanik olarak uyarılması sonucu KL kullanan hastaların gözyaşında inflamatuvar sitokinlerde ve epitelyal büyüme faktörü miktarda artış olduğu bildirilmiştir. Limbal damar endotel hücreleri vasküler endotelyal büyüme faktörleri salgılama kapasitesine sahiptir ve korneadaki inflamatuvar olaylarda limbal damarlardan vasküler endotelyal büyüme faktörlerinin salınımı artmaktadır. Bu ise limbal vaskülarizasyonu tetiklemektedir (33,36).

KL kullanımı limbal kök hücre yetmezliğine yol açabilecek etkenlerden sayılmaktadır. Limbal kök hücre yetmezliğinde epitel defektleri ve konjonktivalizasyona bağlı olarak görme kaybı gelişebilmektedir. KL kullanımı santral kornea epitelinde incelmeye, bazal hücre çoğalmasında ve yeni epitel oluşumunda yavaşlamaya neden olmaktadır. Buna karşın limbal kök hücreler uyarılmakta ve daha sık bölünme ile bu yavaşlamayı engellemeye çalışarak normal epitelin korunmasını sağlamaktadır. Oluşan limbal kök hücre hasarı hipoksiye bağlanmıştır ve daha sonra geliştirilen SH lensler ile bu sorun hemen hemen ortadan kaldırılmıştır. Hipoksi dışında lensin limbal bölgede oluşturabileceği mikrotravmaya bağlı hasar ise yeni jenerasyon düşük modüllü SH lensler ile önlenmeye çalışılmaktadır. KL materyalinin yanısıra uygun olmayan KL kullanım protokolleri de oküler yüzeyde hasara neden olabilmektedir (35-37).

Hücresel Değişiklikler:

KL kullananlarda impresyon sitolojisi ile konjontivanın yüzeyindeki hücresel değişiklikler incelenebilmektedir. İmpresyon sitolojisi ile goblet hücre yoğunluğu belirlenebilmektedir. Goblet hücre yoğunluğunun belirlenmesi müsin eksikliğine bağlı kuru gözün saptanmasında değerli bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Literatürde, KL kullanıcılarında izlenen impresyon sitoloji bulgularının kuru gözde gözlenen sitolojik bulgular ile benzer olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular: goblet hücre yoğunluğunda azalma, skuamoz metaplazi ve nükleer değişikliklerdir (kromatin kondansasyonu). Bu değişikliklerin KL kullanımından bir hafta sonra bile tespit edilebileceği bildirilmiştir. Goblet hücre yoğunluğundaki azalmanın KL kullanımının ilk bir yılında meydana geldiği, sonraki yıllarda anlamlı bir değişiklik olmadığı düşünülmektedir. KL kullanımına bağlı konjunktiva değişiklikleri inflamasyon ve kronik mekanik irritasyona bağlanmaktadır. Kronik travma teorisine göre KL göz kırpması ile epitelde setres oluşturmaktadır; bu da skuamoz metaplazi ve kromatin değişikliklerine yol açmaktadır. Mekanik etki en çok saat 6 ve 12 kadrantındaki limbal bölgede ortaya çıkmaktadır. Semptomatik KL kullanıcılarında sitolojik değişikliklerin derecesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur; ancak KL kullanım süresi ile sitolojik değişiklik derecesi arasında bağlantı bulunamamıştır. Tüm sitolojik değişikliklerin YKL kullananlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir. KL kullananlarda kullanmayanlara oranla ve semptomatik KL kullanıcılarında asemptomatik olgulara oranla konjunktivada fluoresein ve lissamin yeşili ile boyanmanın daha fazla olduğu görülmüştür (35,37,38).

Bulber konjunktiva ile teması olmadığı halde sert gaz geçirgen lenslerde de impresyon sitolojisinde skuamoz metaplazi ve goblet hücre azalması görülmüştür. Ayrıca hem sert gaz geçirgen lens kullananlarda hem de YKL kullananlarda superior bulber konjunktivada displastik değişiklikler de bildirilmiştir. Sert gaz geçirgen lensler mikrotravma sonucu kornea epitelinden İL salgılanmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle sert gaz geçirgen lens kullanan bireylerin konjunktivasını lensle temas etmediği halde inflamatuvar sitokinlere maruz kaldığından skuamoz değişiklikler meydana gelebilmektedir (35).

2.6- Kontakt Lenslerin Gözyaşı Üzerine Etkileri:

Gözyaşı oküler yüzeyin korunması açısından önemli fonksiyonlara sahiptir. Gözyaşı sürekli olarak konjonktiva ve korneayı yıkadığı için gözün savunma mekanizmasının önemli bir bölümünü oluşturur. Normal gözyaşı oküler yüzeyin savunmasında temel olan antimikrobiyal maddeleri de içerir. Gözyaşı filmi konjonktiva ve korneanın epitel hidrasyonunu ve oksijenlenmesini sağlar. Gözyaşı KL'lerin ıslanmasında ve yüzeylerinin nemli tutulmasında da rol oynar. Aynı zamanda KL kullananlarda sağlıklı bir gözyaşı göz yüzeyine yeterli oksijenin taşınmasını, göz yüzeyinden epitel debrisin ve metabolitlerin yıkanarak uzaklaştırılmasını ayrıca KL'lerin bakteri kontaminasyonunun azaltılmasını sağlar (37,39).

YKL'ler gözyaşı filmini lens önü gözyaşı filmi ve lens arkası gözyaşı filmi (LAF) olarak ikiye böler. KL önündeki gözyaşı filmi, lipit ve kalın bazal bir aköz fazdan LAF ise ince bir aköz faz ve müsin tabakasından oluşur. KL kullanımı sırasında LAF lens arkasında biriken debrilerin yıkanmasından sorumlu olduğundan daha büyük önem arz etmektedir. LAF'taki müsin tabakası glikopeptitlerden oluşur, jel benzeri viskoelastik yapıdadır ve kornea epitelini dıştan gelen basınca karşı bir yastık gibi korur. Yüksek modüllüslü lenslerde (SH) özellikle kornea midperferinde bu tabaka etkilenir ve kesintiye uğrar. Fakat hidrojel KL'lerde basınç tüm korneaya eşit yayılır (37,40)

Kornea epitel hücrelerinin metabolizması için gereken oksijen havadan alınır ve gözyaşı içinde çözünmüş olarak bulunur, oksidatif metabolizmanın son ürünü olan karbondioksit de bu yolla uzaklaştırılır. Kornea üzerinde KL bulunması bu değişimlerde güçlükler neden olur. Bu gazların KL'den geçebilirliği sınırlı olduğundan korneanın metabolik ihtiyaçlarının karşılanması için gözyaşı filminin değişimi önem kazanmaktadır. KL bulunan bir gözde her kırpma hareketinde üst kapağın kapanması ile KL aşağıya doğru hareketlenir, kapak açılırken de orijinal yerine döner. Bu sırada lensin önündeki ve arkasındaki gözyaşı filmi de yenilenir. Eğer gözyaşı pompalanması ve değişimi yeterli olmazsa korneada ödem gelişir. İyi uygulanmış ve uyum sağlanmış bir KL'nin kırpma hareketini arttırdığı ancak konforlu kullanımın olmadığı olgularda kırpma hareketlerinin daha az olduğu bildirilmiştir. Böyle olgularda kırpma hareketinin azalması KL altındaki gözyaşının etkin şekilde değişmemesine neden olarak hipoksiye yol açabilir. KL takıldıktan altı saat sonra incelenen gözyaşı filminde; gözyaşı hacminin arttığı, gözyaşı kırılma zamanının kısaldığı, protein konsantrasyonu ve lipid tabaka görünümünde değişiklik olmadığı saptanmıştır (39,41,42).

2.7- Sitokinler

Bağıışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynayan sitokinler enflamatuvar reaksiyonlarda hücreler arası iletişim için önemlidir. Üretildikten hemen sonra hücre dışına salınan sitokinler hedef hücre üzerinde reseptörler aracılığıyla otokrin, parakrin veya hormonal etki gösterebilmektedirler. Birçok sitokin diğer sitokinlerin üretimi üzerine sinerjistik, antagonist ya da aditif etki oluşturmaktadır (43).

KL kullanımı sonucu oluşan bulber konjonktiva değışiklikleri, konjonktivanın kapak hareketi ile sürekli travmaya maruz kalması nedeni ile olur. Bulber konjonktiva üzerindeki mikrotravmaya bağılı doku harabiyeti doku tolerans eşiğini aştığı zaman sitokinler salınarak enflamasyonu başlatır (44).

Bu Çalışmada Araştırılan Sitokinler:

İnterlökin-6

İL-6 oküler yüzey hücrelerinden mekanik ve antijenik uyarılar sonucu üretilen proinflamatuvar bir sitokindir (44). Konak savunmasında ve inflamatuvar cevaplarda önemlidir. Yaralanma ve enfeksiyon gibi çevresel olaylara karşı konak savunmasında merkezi bir role sahiptir. İL-6, B hücrelerin immunglobulin üreten hücrelere farklılaşmasını tetikler. Enfeksiyöz inflamasyonlarda çeşitli reseptörlerin uyarılması ile monosit ve makrofajlar tarafından derhal İL-6 salınır (45). Yanık ve travmatik yaralanma gibi enfeksiyöz olmayan durumlarda da hasarlanan veya ölen hücreler İL-6 üretimini tetikler. Bu akut İL-6 üretimi çeşitli hücre gruplarının uyarılmasını sağlayarak konak savunmasında ana faktör olarak görev alır. İL-6 karaciğerde fibrinojen, serum amiloid A, haptoglobulin, C reaktif protein gibi akut faz proteinlerinin sentezine neden olur (46).

İL-6'nın hümör aköz, gözyaşı ve korneada bulunduğu gösterilmiştir (44,47). Tavşanlarda intrakamaral ya da intravitreal İL-6 enjeksiyonundan maksimum 4 saat sonra aközde protein artışı ve nötrofil ağırlıklı hücre infiltrasyonu ile karakterize deneysel otoimmün üveit oluştuğı gözlemlenmiştir (48). Vernal keratokonjonktivit, oküler pemfigoid ve Sjögren sendromu gibi immün kökenli oküler hastalıklarda İL-6 seviyesi yükselmektedir (47,49,50). Toksoplazma ve Fuch's Heterokromik iridosikliti gibi durumlarda aközde İL-6 seviyesinde belirgin yükselmeler olmaktadır (51). Uyku esnasında gözyaşında İL-6 seviyesinin arttığı

belirlenmiştir (52). Ayrıca KL kullanan bireylerin gözyaşında İL-6 seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir (44). İL-6'nın görevleri tablo 1'de özetlenmiştir (53).

Tablo 1: İL-6'nın Biyolojik Görevleri

İmmün cevap ve inflamasyon	• B hücrelerinin antikor üretebilen hücelere farklılaşmasının başlatılması • T hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonu • Sitotoksik T hücrelerinin farklılaşması • Th 17'nin farklılaşmasının başlatılması • Regülatör T hücrelerinin farklılaşmasının inhibisyonu • Anjiogenez ve vasküler geçirgenliği arttıran VEGF üretiminin başlatılması
Akut faz reaktanları	• Fibrinojen, alfa-1 antikomotrispin, ve haptoglobulin gibi çeşitli akut faz reaktanlarının aktifleşmesi • Hepatositlerde serum amiloid A, C-reaktif protein üretiminin başlatılması

İnterlökin-8

İL-8 güçlü bir nötrofil kemotaktik faktördür. Monosit/makrofajlar, T hücreleri ve nötrofiller tarafından salınmaktadır. İL-8'in nötrofiller, T hücreleri ve bazofiller üzerine kuvvetli kemotaktik, adezyon molekül sentezini artırıcı, aktive edici etkisi bulunmaktadır. (54). Oksidatif stres İL-8 salınımını artırır; İL-8 de oksidatif stres mediatörlerini arttırarak inflamasyonun lokalize edilmesinde anahtar rol oynar. İL-1 ve tümör nekrozis faktör- α 'nın konjonktiva epitel, retina pigment epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastları uyarması ile de İL-8 salınmaktadır (54,55).

Konjonktiva epitel hücrelerinin proinflamatuvar mediatörlerle uyarılması, inflamasyonu artırma yeteneğine sahip olan İL-8'in salınımına neden olur (50). İL-8 aynı zamanda normal gözyaşının içeriğinde de bulunmaktadır (56). KL kullanımında, fliktenüler keratokonjonktivitlerde, bakteriyel keratitlerde ve Sjögren sendromunda gözyaşındaki İL-8 konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır (44,57,58,59). İL-8 KL'ye bağlı oluşan polimorfonükleer lökosit cevabını sağlamaktadır (44).

İnterlökin 17A :

Th-17A hücreleri ekstraselüler bakteriyel ve fungal patojenlere cevapta nötrofil ve makrofajları enfekte hücelere yönlendirerek önemli rol oynar (60). İL-17A inflamatuvar cevabı başlatır ve yönetir. İL-17A'nın aynı zamanda epitel hücreleri ve fibroblastlardan İL-1, tümör nekrozis faktör- α , İL-6, İL-8 ve matriks metalloproteinazların (MMP) salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Fare modellerinde kuru gözde İL-17A'nın MMP-3 ve MMP-9 üretimini tetikleyerek kornea epitelinin bariyer fonksiyonunun yıkılmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (61). İL-17A'nın üveitli hastaların vitreuslarında yükseldiği gösterilmiştir (62).

Matriks Metalloproteinaz-9:

MMP-9 diğer adı ile gelatinaz b bazı fizyolojik ve patolojik süreçlerde hayati rol oynamaktadır. Ekstraselüler matriksin düzenini bozup yıkımına yol açabilir. MMP-9 kornea epiteli tarafından üretilen matriksi yıkan proteolitik bir enzimdir ve gözyaşı klerensi azaldığında gözyaşında MMP-9 seviyesi artar (63). İnflamatuvar bir belirteç olan MMP-9 kuru göz ve steril kornea ülserlerinin patolojisinde rol almaktadır (63,64). Bu nedenle gözyaşındaki MMP-9 seviyesi kuru göz için klinik bulgulardan daha duyarlı bir belirteç olabilir.

Yaralanmaya cevap olarak korneadan bazı sitokinler ve MMP'ler salınır. MMP-9 epitel bazal membran yıkımında merkezi faktör olarak görev yapar. Hiperozmolarite İL 1 β , tümör nekrozis faktör - α , MMP-9 ve mitojen-aktif protein kinaz gibi inflamatuvar faktörlerin oküler yüzey epitel hücrelerinde üretilmesini sağlar. Mitojen-aktif protein kinazın aktivasyonu MMP-9 üretimini arttıran yolları başlatır. Böylece oküler yüzey instabilitesini arttırarak oküler yüzeyde hasara neden olur ve kuru göze yol açan inflamatuvar sitokinler üretilir, matriksi yıkan enzimler aktifleşir (65).

2.8- İmpresyon Sitolojisi

Konjonktivanın impresyon sitolojisi ilk defa 1977'de Egbert ve arkadaşları tarafından uygulanmış ve basit konjonktiva biyopsisi olarak tanımlanmıştır. İmpresyon sitolojisi konjonktiva epitelinde meydana gelen hücresel değişikliklerin saptanması ve takibinde kullanılan girişimsel olmayan, kolayca tekrarlanabilen güvenli bir sitoloji yöntemidir. Bu yöntem ile konjonktiva epitelinin morfolojik özellikleri, epitel ve goblet hücre yoğunluğu, sitoplazma-nükleus oranı, hücrelerdeki keratinizasyon, inflamatuvar hücre varlığı, metaplazik değişiklikler değerlendirilebilmektedir. Bu nedenle impresyon sitolojisinin keratokonjonktivitis

sicca, kseroftalmi, kimyasal yanık gibi hastalıkların oküler yüzeye etkilerini incelemede değerli bilgiler verebileceği bildirilmiştir (66,67).

İmpresyon sitolojisi, selüloz asetat filtre kâğıtlarının konjonktiva yüzeyine bastırılarak konjonktivanın yüzeyel hücre örneklerinin alınıp incelenmesi olarak özetlenebilir. Bu yöntemde konjonktiva yüzeyel epitel hücrelerine yapışma özelliği olan 0,022 ile 0,025 µm por büyüklüğüne sahip selüloz asetat filtre kâğıtları kullanılmaktadır. Filtre kâğıdı süngerimsi yapıdaki küçük boşluklar sisteminden oluşmaktadır. Selüloz asetat filtre kâğıdının bir yüzeyi parlak diğer yüzeyi ise mattır. Düzenli ve parlak olan yüzey konjonktivaya bastırılırsa sadece mukus, kaba ve mat olan yüzey bastırıldığı zaman ise hücreler filtre kâğıdına yapışmaktadır. Filtre kâğıdının mat yüzeyi konjonktivaya bastırılıp çekildiği vakit konjonktiva epitelinin bir ya da birkaç katı kâğıdın yüzeyindeki süngerimsi küçük boşlulara yapışır ve böylece örnek alınmış olur (67,68).

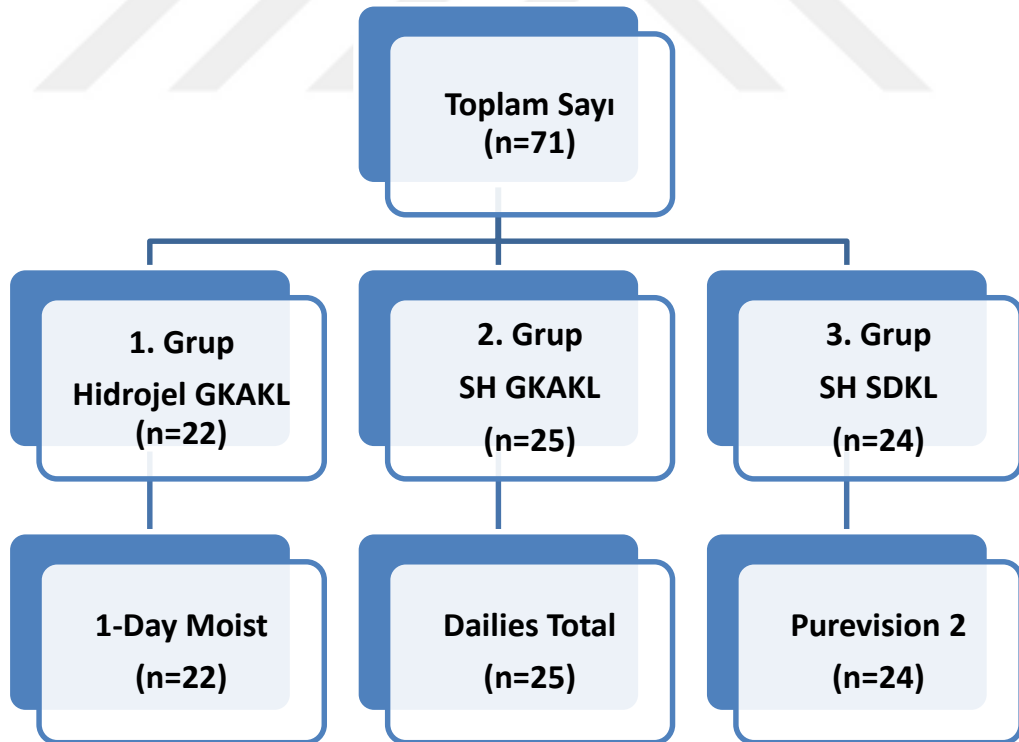
Nelson impresyon sitolojisi ile normal gözlerde, oküler yüzey hastalıklarında ve kuru göz sendromunda goblet hücre yoğunluğunu incelemiştir. Nelson çalışmalarında gözyaşı eksikliğinin, travmanın ve inflamatuvar hastalıkların skuamoz metaplaziye neden olduğunu göstermiş ve konjonktiva impresyon sitolojisi ile konjonktiva hastalıklarının değerlendirilebileceğini bildirmiştir (67,69).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kontakt Lens Biriminde 2014-2015 yılları arasında yapıldı. Çalışma öncesi oluşturulan çalışma protokolü Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'na sunulularak onay alındı. Tüm hastalara uygulanacak prosedür ile ilgili ayrıntılı bilgi verilip hastaların onayları alındı.

KL kullanmak isteyen 83 birey çalışmaya dahil edildi. 12 birey KL kullanımına alışamaması, düzenli kontrollere gelmemesi veya komplikasyon gelişmesi nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Bireyler kullandıkları KL'nin özelliklerine göre 3 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 22 bireye hidrojel GKAKL (1-Day Moist, Johnson&Johnson), ikinci gruptaki 25 bireye SH GKAKL (Dailies Total, CİBA Vision) üçüncü gruptaki 24 bireye SH SDKL (Purevision-2, Bausch&Lomb) verildi (Figür 1).

Figür 1: Bireylerin Kullandıkları Kontakt Lense Göre Dağılımları



Tablo 2’de çalışmada kullanılan KL’lerin genel özellikleri görülmektedir. Birinci ve ikinci gruptaki bireylere KL’yi sadece bir gün kullanıp gün sonunda çıkarıp atmaları ve ertesi gün yeni bir KL kullanmaları gerektiği anlatıldı. Üçüncü gruptaki bütün hastalara her akşam KL’lerini çıkarıp gece solüsyonda bekletmeleri ve KL’yi 30 gün kullandıktan sonra yenilemeleri gerektiği belirtildi. Ayrıca üçüncü gruptaki hastalara önerdiğimiz KL bakım solüsyonun (Biotrue, Bausch&Lomb) dışında bir bakım solüsyonu kullanmamaları gerektiği söylendi.

Tablo 2: Olguların Kullandıkları Kontakt Lenslerin Özellikleri

Grup	1.Grup Hidrojel GKAKL	2. Grup SH GKAKL	3. Grup SH SDKL
Kontakt Lens	1-Day Moist	Dailies Total	Purevision-2 HD
Üretici Firma	Johnson & Johnson	CIBA Vision	Bausch & Lomb
Lens Materyali	Etafilcon A	Delefilcon A	Balafilcon A
Kullanım Şekli	Günlük Kullan-at	Günlük Kullan-at	Aylık Planlı Değişim – Günlük Kullanım
Su İçeriği (%)	%58	Yüzey→> %80 Merkez→ %33	%36
Dk/t10 ⁻⁹ (-3.00D)	25,5	156	112
Temel Eğri (BC) mm	8.5	8.5	8.6
Çap (mm)	14.20	14.10	14.00
Merkez Kalınlığı (-3.00D,mm)	0.084	0.09	0.09
Modülüs (MPa)	0,27	0.7	1.1
SH: Silikon Hidrojel, GKAKL: Günlük Kullan-At Kontakt Lens, SDKL: Sık Değişimli Kontakt Lens			

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Miyopi veya hipermetropi nedeni ile KL kullanmak isteyen ve daha önce hiç KL kullanmamış bireyler.
- KL'yi en az 3 ay süre ile düzenli (her gün) kullanıp düzenli kontrole gelebilecek bireyler.

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- +/- 0,5 diyoptri ve üzerinde astigmatizması olan bireyler
- Herhangi bir ön segment hastalığı olan olgular,
- Korneayı etkileyen travma hikâyesi olan olgular,
- Allerjik konjonktivit, rinit gibi allerjik hastalık hikâyesi olanlar,
- Başlangıçta tarsal papiller reaksiyonu olanlar,
- Topikal veya oral anti-inflamatuvar ilaç kullanan bireyler,
- Son üç ay içerisinde suni gözyaşı dışında herhangi bir topikal ilaç kullanan hastalar,
- Akne rozasea, seboreik dermatit, akne vulgaris gibi oküler yüzeyi etkileyebilecek cilt hastalığı olanlar,
- İzotretionin gibi oküler yüzeyi etkileyebilecek sistemik –lokal ilaç kullanan bireyler,
- Kontrollerine düzenli gelemeyen bireyler,
- KL kullanım hikâyesi olanlar,
- KL kullanımına alışamayanlar ya da KL'yi düzensiz kullanan bireyler.

KL'nin hastalara uygulanması, KL kullanım eğitiminin verilmesi ve kontrollerdeki değerlendirmeler ve ölçümler tek hekim (E.M.) tarafından yapıldı. Tüm hastalardan detaylı sistemik ve oftalmolojik öykü alındıktan sonra, hastalara tam bir oftalmolojik muayene (görme keskinliği, biyomikroskopik ön segment ve fundus muayenesi, göz içi basıncının ölçümü) yapıldı. Bireylerin üst tarsal konjonktivaları da papilla hipertrofisi açısından biyomikroskopik olarak incelendi. Tüm katılımcıların semptomları oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) anketi ile sorgulandı. Katılımcıların gözyaşı ozmolariteleri (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA) ölçüldükten sonra gözyaşındaki inflamatuvar sitokinlerin (İL-6, İL-8, İL-17A, MMP-9) miktarlarını belirlemek amacı ile merosel sponç ile gözyaşı toplandı. Takiben tüm katılımcıların gözyaşı kırılma zamanı (GYKZ), konjonktiva ve kornea boyanma indeksi (floresein strip) belirlenip Schirmer testleri (anestezili) yapıldı. Son olarak sağ gözün üst

limbusuna yaklaşık olarak 2-3mm mesafedeki konjonktivadan impresyon sitolojisi için örnek alındı.

GYKZ'yi saptamak için topikal anestezi madde damlatıldıktan sonra floresein emdirilmiş kâğıtlar ıslatılarak alt fornikse değdirildi. Hastaların 3-4 kez göz kırpmaları istenerek floreseinin yayılması sağlandı. Biyomikroskopta mavi kobalt filtre kullanılarak gözyaşı film tabakası incelendi. Son kırpmadan sonra kornea üzerinde ilk kuru nokta görülüne kadar geçen süre saptandı. Aynı zamanda floreseinle oküler yüzeyeki boyanma Oxford evreleme sistemine göre derecelendirildi (Resim 1). Schirmer testi için topikal anestezi madde damlatıldıktan sonra standart filtre kâğıdı alt göz kapağının 1/3 dış ve orta kısmının birleştiği yere gelecek şekilde alt fornikse yerleştirildi. Kâğıdın korneaya değmemesine dikkat edildi. 5 dakika sonra kapak kenarından itibaren ıslanan kısım ölçüldü.

Boyanmanın Görünümü	Grade	Boyanmanın Tanımlanması
	0	Boyanma Yok
	I	Minimal Boyanma
	II	Hafif Boyanma
	III	Orta Derecede Boyanma
	IV	Belirgin Boyanma
	V	Şiddetli Boyanma
> IV		

Resim 1: Oxford Evreleme Sistemi

Bu muayenelerden sonra hastaya KL takılıp KL'nin hareketi, santralizasyonu ve hastanın görme keskinliğine bakılarak KL'nin uygunluğu değerlendirildi. İmpresyon sitolojisi dışındaki bütün bu muayeneler KL kullanımına başlamadan önce (0. ay) , KL kullanımının 1. ve 3. aylarında tekrarlandı. İmpresyon sitolojisi ise KL kullanımına başlamadan önce ve KL kullanımının 3. ayında yapıldı. Çalışma başlangıcında tüm hastalara gündüz 10-12 saat KL

kullanıp gece KL kullanmamaları gerektiği anlatıldı ve kontrollerde günlük kullanım süresi tekrar sorgulandı.

Gözyaşı Örneklerinin Toplanıp Değerlendirilmesi

Sağ gözün alt temporal gözyaşı menisküsünden merosel sponç ile oküler yüzeye zarar vermeyecek şekilde biyomikroskopta gözyaşı örnekleri alındı. Gözyaşındaki sitokinlerin diüurnal ritimlerinin araştırıldığı bir çalışmada saat 9:00, 12:00, 16:00, 21:00, 24:00'da gözyaşındaki İL-6 seviyeleri ölçülmüş ve İL-6'nın sabah ve gece geç saatte hafif artış gösterdiği saptanmıştır (70). Bu nedenle gözyaşı örnekleri saat 12:00 ile 15:00 arasında alındı. Sağlıklı bireylerde bazal ve refleks salınan gözyaşındaki sitokin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada refleks salınım ile gözyaşındaki İL-6 ve İL-8 düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü belirlenmiştir (71). Bu yüzden çalışmamızda gözyaşı örneklerini alırken kornea yüzeyine temas etmemeye dolayısı ile refleks gözyaşı salınımını uyarmamaya özen gösterdik. Birinci ve üçüncü ay kontrollerindeki gözyaşı örnekleri KL çıkartılmadan merosel sponç ile alt temporal gözyaşı menisküsünden alındı. Merosel sponç ependorfun içerisine konup buz kalıplar içerisinde hemen laboratuara ulaştırıldı. Laboratuarda hemen bu ependorfun altı delinip başka bir ependorfun içerisine konarak 10 dakika boyunca 4000 devirde santrifüj edildi. Böylece üstteki ependorfun içerisindeki gözyaşının merosel sponctan ayrılarak alttaki ependorfa geçmesi sağlandı. Santrifüj sonucu elde edilen gözyaşı 1:10 oranında sulandırıldıktan hemen sonra değerlendirme yapılmaya kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. 0, 1, 3. aylarda toplanan gözyaşlarından ELİSA (*Enzyme linked immunosorbent assay*) yöntemi ile ELİSA reader cihazında İL-6, İL-8, MMP-9, İL-17A seviyeleri ticari kitler (eBioscience, Bender MedSystems, Vienna, Austria) kullanılarak tespit edildi.

Kullanılan ELİSA kitlerinin sensitivite değerleri, İL-6 için 0.92 pg/ml, İL-8 için 1.3 pg/ml, İL-17 için 0.5 pg/ml ve MMP için 0.05 ng/ml olarak belirtilmektedir.

Değerlendirme aşamasında gözyaşı örnekleri -80°C derin dondurucudan çıkarılıp oda sıcaklığına gelmeleri sağlandı. ELİSA tekniği kitlerde belirtilen basamaklar yerine getirilerek gözyaşı örneklerinin hangi gruba ve kaçınıcı kontrole ait olduğunu bilmeyen deneyimli bir biyokimya uzmanı tarafından çalışıldı.

İmpresyon Sitolojisi Ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan tüm hastaların oküler yüzeydeki yüzeysel hücre değişikliklerini gösterebilmek amacıyla sağ göz üst limbusuna yaklaşık olarak 2-3 mm mesafedeki konjonktivadan impresyon yöntemi ile sitoloji örnekleri alındı. Konjonktiva impresyon sitolojisi örnekleri 0.22 µm por büyüklüğüne sahip 5x5 mm kare şeklinde kesilmiş selüloz asetat filtreler kullanılarak topikal anestezi (1 damla proparakain HCL %0,5) altında alındı. Selüloz asetat filtre, mat yüzü konjonktivaya gelecek şekilde ve alt kenarı da limbustan 2-3 mm uzakta olacak şekilde dişsiz bir penset yardımı ile saat 12 hizasında üst bulber konjonktivaya yavaşça konup üzerine hafifçe dokunularak 2-5 saniye beklendikten sonra impresyon filtresi nazıkçe kaldırıldı. İşlem KL kullanımının 0. ve 3. aylarında uygulandı. Alınan örnekler hemen içinde %96 alkol bulunan flakonlara konarak +4 °C'de saklandı. Örnekler Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda histokimyasal olarak Periyodik Asit Schiff (PAS) ile boyandı. İmpresyon sitoloji örnekleri, örneklerin hangi gruba veya kaçınıcı kontrole ait olduğunu bilmeyen, deneyimli bir patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskobu ile incelendi (kör inceleme). Örneklerde izlenen sitolojik değişiklikler Nelson Evrelemesi'ne göre değerlendirildi (67,69). Filtre kâğıtlarının tüm yüzey alanı epitelyal hücre morfolojisi, goblet hücre yoğunluğu (GHY) ve nükleusta kromatin kondansasyonunun (yılanvari kromatin) varlığı açısından değerlendirildi. Goblet hücrelerinin en yoğun olduğu örnekler GHY=3 ve hiç goblet hücresinin olmadığı örnekler GHY=0 olacak şekilde örnekler filtre kâğıdının tüm yüzey alanındaki GHY'ye göre derecelendirildi. PAS boyama tekniği ve Nelson evreleme kriterleri aşağıda verilmiştir.

PAS Boyama Tekniği

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

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

Nelson Evrelemesi: (67,69)

Evre 0:

Epitel hücreleri küçük ve yuvarlaktır. Nükleus/sitoplazma oranı 1/2'dir. Sitoplazma eozinofilik, nükleus bazofilik boyanır. Goblet hücreleri sayıca yoğundur ve şekilleri ovaldir. Goblet hücreleri PAS pozitif boyanır.

Evre 1:

Epitel hücreleri hafif büyük ve poligonaldır. Sitoplazmaları eozinofilik boyanır. Nükleus/sitoplazma oranı 1/3'tür. Goblet hücre yoğunluğu azalmıştır fakat ovaldirler ve sitoplazmaları PAS pozitif boyanır.

Evre 2:

Epitel hücreleri daha büyüktür ve tamamen poligonal olarak görünürler. Nükleus boyanması değişkenlik gösterir ve nadiren multinükleuslu goblet hücreleri görülebilmektedir. Nükleus/sitoplazma oranı 1/4 ile 1/5 arasındadır. Goblet hücre yoğunluğu belirgin olarak azalmıştır ve hücre boyutları küçülmüştür. Hücre sınırları belirsizleşmiştir. Goblet hücrelerinin sitoplazmaları hafif PAS pozitif boyanma özelliğine sahiptir.

Evre 3:

Epitel hücreleri iyice büyümüş ve poligonaldırler. Sitoplazmaları bazofilik boyanma özelliğine sahiptir. Nükleusları küçük, piknotiktir ve çoğu hücrede de mevcut değildir. Nükleus/sitoplazma oranı 1/6'dan büyüktür. Goblet hücre sayıları çok azalmıştır ya da tamamen kaybolmuştur.

İstatistiksel Analiz

Hastaların verileri istatistiksel yöntemler kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS18 programına bu veriler girilerek yapıldı. Grupların yaş ve cinsiyetleri için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar One - Way Anova yöntemi ve gruplar arasındaki ikişerli karşılaştırmalar Post-Hoc yöntemi ile değerlendirildi. Grupların kendi içlerinde OSDİ skoru, ozmolarite, GYKZ, Schirmer testleri ve gözyaşındaki inflamatuvar maddelerin seviyelerinde zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Grupların impresyon sitolojisindeki Nelson evreleri ve goblet hücre yoğunlukları ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. KL kullanımından sonra Nelson evreleri ve goblet hücre yoğunluklarında meydana gelen değişiklikler Friedman testi ile değerlendirildi.

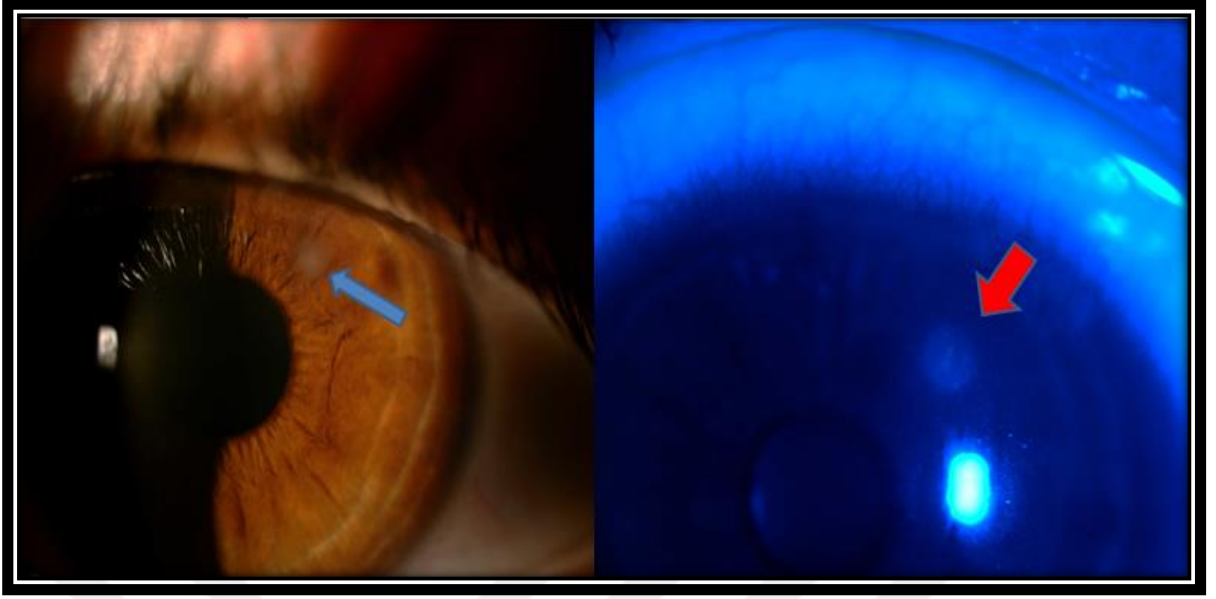
4- BULGULAR:

Çalışma grupları daha önce hiç KL kullanmamış, sferik KL kullanmak isteyen bireylerden seçildi. Birinci gruptaki 19 kadın 3 erkek hastanın yaş ortalaması $21,40 \pm 5,35$ yıl; ikinci gruptaki 21 kadın 4 erkek hastanın yaş ortalaması $22,12 \pm 6,86$ yıl; üçüncü gruptaki 17 kadın 7 erkek hastanın yaş ortalaması $24,87 \pm 7,06$ yıl idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yok idi ($p > 0.05$). KL kullanmaya başlamadan önce gruplar arasında OSDİ skoru, gözyaşı ozmolaritesi, GYKZ, Oxford skoru, Schirmer testi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi (hepsi; $p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Olguların Genel Özellikleri Ve Gözyaşı Fonksiyon Testleri

	1. Grup	2. Grup	3. Grup	p
Yaş (yıl)	$21,40 \pm 5,35$	$22,12 \pm 6,86$	$24,87 \pm 7,06$	0,16
Cinsiyet (kadın/erkek)	19/3	21/4	17/7	0,35
OSDİ Skoru	$24,38 \pm 17,00$	$25,11 \pm 16,05$	$26,13 \pm 13,64$	0,92
Ozmolarite (mOsm/L)	$291,00 \pm 9,07$	$291,80 \pm 9,34$	$289,77 \pm 7,87$	0,73
GYKZ (sn)	$10,72 \pm 3,22$	$11,04 \pm 3,14$	$12,78 \pm 4,57$	0,13
Schirmer (mm)	$16,72 \pm 8,56$	$15,20 \pm 8,11$	$14,82 \pm 8,28$	0,72
OSDİ: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi, GYKZ: Gözyaşı Kırılma Zamanı.				

Takipler sırasında bir hastada gece KL ile uyumaya bağlı olduğunu düşündüğümüz steril kornea infiltratı gelişti (Resim 2). Bu nedenle KL kullanımına ara verildi ve hasta çalışmadan çıkarıldı. Bir hastamızda ise adenoviral keratokonjonktivit geliştiği için hasta çalışma dışı bırakıldı. Dört hasta KL kullanımına alışamadığından, altı hasta düzenli kontrollere gelemediğinden veya KL'yi çalışma protokolüne uygun kullanamadığından çalışma dışı bırakıldı.



Resim 2: Kontakt lens kullanımı sırasında bir hastada gelişen steril infiltrat.

KL kullanımının birinci ayında gruplar arasında OSDİ skorları açısından sınırda anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0.07$). Hastaların semptomlarının sorgulandığı OSDİ skorunun birinci ayda üçüncü grupta en yüksek olduğu, ikinci grupta en düşük olduğu görüldü. Birinci ay kontrolünde gruplar arasında gözyaşı ozmolaritesi, GYKZ, Oxford skoru ve Schirmer testi açısından anlamlı fark yok idi (hepsi; $p>0.05$). KL kullanımının üçüncü ayında gözyaşı fonksiyon testleri değerlendirildiğinde OSDİ skoru dışında gruplar arasında anlamlı fark yok olmadığı saptandı ($p>0.05$). KL kullanımının üçüncü ayında OSDİ skoru üçüncü grupta en yüksek, birinci grupta en düşük olmak üzere gruplar arasında sınırda anlamlı farklılık göstermekte idi ($p=0.07$) (Tablo 4).

Tablo 4: Kontakt Lens Kullanımının Birinci ve Üçüncü Aylarında Gözyaşı Fonksiyon Testleri

KL Kullanımının Birinci Ayında Gözyaşı Fonksiyon Testleri				
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	p
OSDİ Skoru	21,33±11,76	20,17±13,42	28,36±14,66	0,07
Ozmolarite (mOsm/L)	291,55±10,76	288,09±9,30	293,27±9,94	0,25
GYKZ (sn)	9,04±4,85	9,33±4,84	11,42±5,52	0,25
Schirmer (mm)	14,54±8,25	13,40±6,74	13,15±7,37	0,81
KL Kullanımının Üçüncü Ayında Gözyaşı Fonksiyon Testleri				
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	p
OSDİ Skoru	22,35±14,36	23,76±12,71	31,49±16,83	0,07
Ozmolarite (mOsm/L)	289,45±7,94	291,83±12,36	288,94±9,50	0,62
GYKZ (sn)	10,54±4,79	8,08±4,04	9,80±5,05	0,17
Schirmer (mm)	11,86±7,14	13,08±7,30	12,23±6,75	0,83
KL: Kontakt Lens, OSDİ: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi, GYKZ: Gözyaşı Kırılma Zamanı.				

Gözyaşı fonksiyon testlerinde zaman içerisinde meydana gelen değişimler grupların kendi içerisinde değerlendirildiğinde; birinci grupta Schirmer testinde anlamlı düşüş olduğu ($p=0.01$) fakat gözyaşı ozmolaritesi, Oxford skoru, GYKZ ve OSDİ skorunda anlamlı değişiklik olmadığı görüldü (hepsi; $p>0.05$). İkinci grupta sadece GYKZ’de anlamlı düşüş olduğu ($p=0.01$) diğer gözyaşı fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklik olmadığı saptandı ($p>0.05$). KL kullanım sürecinde üçüncü grupta OSDİ skorunda zamanla anlamlı bir yükselmenin meydana geldiği, GYKZ ve Schirmer testinde anlamlı bir düşüş olduğu tesbit edildi (sırasıyla $p=0.05$, 0.02 ve 0.03). Üçüncü grupta da gözyaşı ozmolaritesinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p=0.18$) (Tablo 5).

Tablo 5: Gözyaşı Fonksiyon Testlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi

1. Grup				
	KL'den Önce	KL'den 1 Ay Sonra	KL'den 3 Ay Sonra	p
OSDİ Skoru	24,38±17,00	21,33±11,76	22,35±14,36	0,35
Ozmolarite (mOsm/L)	291,00±9,07	291,55±10,76	289,45±7,94	0,52
GYKZ (sn)	10,72±3,22	9,04±4,85	10,54±4,79	0,15
Schirmer (mm)	16,72±8,56	14,54±8,25	11,86±7,14	0,01
2. Grup				
	KL'den Önce	KL'den 1 Ay sonra	KL'den 3 Ay sonra	p
OSDİ Skoru	25,11±16,05	20,17±13,42	23,76±12,71	0,27
Ozmolarite (mOsm/L)	291,80±9,34	288,09±9,30	291,83±12,36	0,44
GYKZ (sn)	10,87±3,09	9,29±5,15	7,20±4,11	0,01
Schirmer (mm)	15,20±8,11	13,40±6,74	13,08±7,30	0,23
3. Grup				
	KL'den Önce	KL'den 1 Ay Sonra	KL'den 3 Ay Sonra	p
OSDİ Skoru	26,13±13,64	28,36±14,66	31,49±16,83	0,05
Ozmolarite (mOsm/L)	289,77±7,87	293,27±9,94	288,94±9,50	0,18
GYKZ (sn)	12,76±±4,75	11,42±5,52	9,80±5,05	0,02
Schirmer (mm)	14,82±8,28	13,15±7,37	12,23±6,75	0,03
KL: Kontakt Lens, OSDİ: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi, GYKZ: Gözyaşı Kırılma Zamanı.				

KL kullanmaya başlamadan önce hastaların gözyaşında değerlendirilen inflamatuvar maddelerin (İL-6, İL-8, İL-17A, MMP-9) miktarları arasında anlamlı fark yoktu (hepsi; $p>0.05$). KL kullanımının birinci ayında gözyaşındaki İL-6, İL-8, İL-17A miktarları; üçüncü grupta en yüksek, birinci grupta en düşük seviyede olmak üzere gruplar arasında anlamlı farklılık gösteriyordu (hepsi; $p<0.05$). Her üç grup arasında MMP-9 seviyeleri açısından birinci ayda anlamlı fark yoktu ($p=0.49$). KL kullanımının üçüncü ayında gözyaşında incelediğimiz bütün inflamatuvar maddelerin miktarlarının; birinci grupta en düşük, üçüncü grupta en yüksek olmak üzere gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini tespit ettik ($p<0.05$) (Tablo 6).



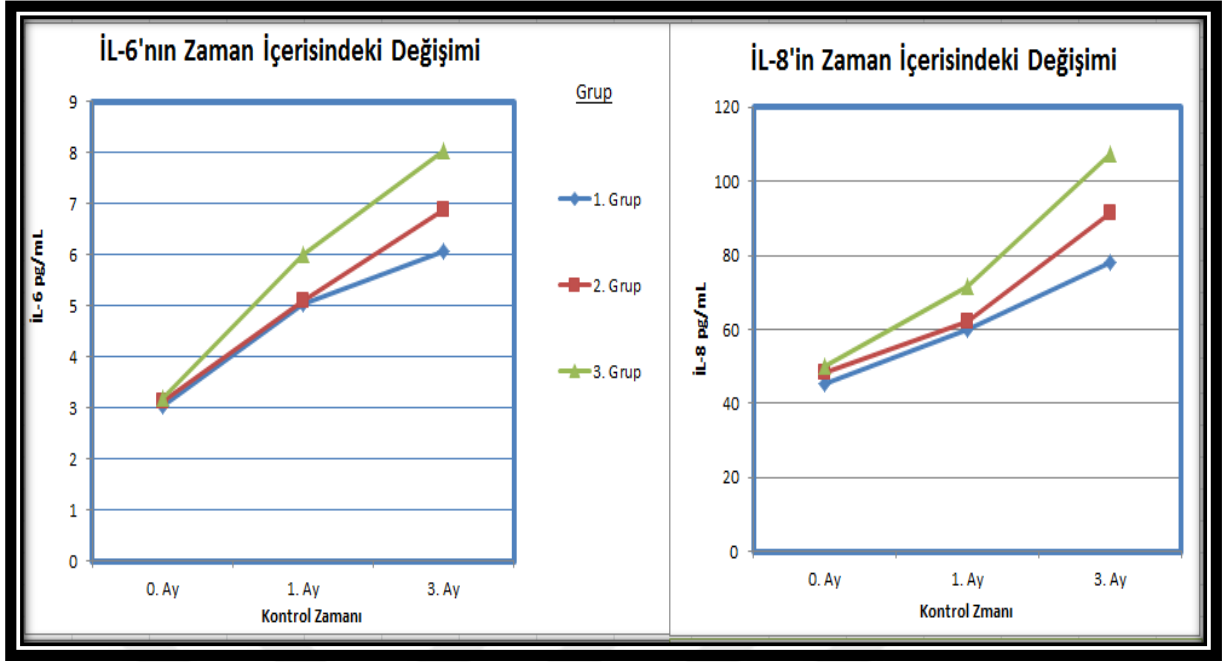
Tablo 6: Gözyaşındaki İnflamatuar Maddelerin Miktarları

KL Kullanmaya Başlamadan Önce Gözyaşındaki İnflamatuar Maddelerin Miktarları				
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	p
İL-6 (pg/mL)	3,03±0,29	3,12±0,36	3,19±0,29	0,25
İL-8 (pg/mL)	47,91±2,43	48,49±2,03	48,96±1,65	0,23
İL-17A (pg/mL)	22,02±1,50	22,01±1,06	22,39±1,36	0,52
MMP-9 (ng/mL)	8,20±0,52	8,42±0,41	8,05±0,66	0,06
KL Kullanımının Birinci Ayında Gözyaşındaki İnflamatuar Maddelerin Miktarları				
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	p
İL-6 (pg/mL)	5,03±0,48	5,11±0,37	6,00±0,81	<0,001
İL-8 (pg/mL)	59,93±6,54	62,31±4,33	71,74±7,91	<0,001
İL-17A (pg/mL)	32,95±4,10	32,49±2,45	35,27±4,30	0,02
MMP-9 (ng/mL)	15,12±2,52	15,89±3,06	16,16±3,39	0,49
KL Kullanımının Üçüncü Ayında Gözyaşındaki İnflamatuar Maddelerin Miktarları				
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	p
İL-6 (pg/mL)	6,06±0,83	6,88±0,65	8,04±0,89	<0,001
İL-8 (pg/mL)	78,18±12,42	91,49±9,66	107,34±14,40	<0,001
İL-17A (pg/mL)	61,69±13,95	60,12±8,31	68,63±13,72	0,04
MMP-9 (ng/mL)	37,71±5,95	42,13±6,82	46,26±6,50	<0,001
KL: Kontakt Lens, İL: İnterlökin, MMP: Matriks Metalloproteinaz.				

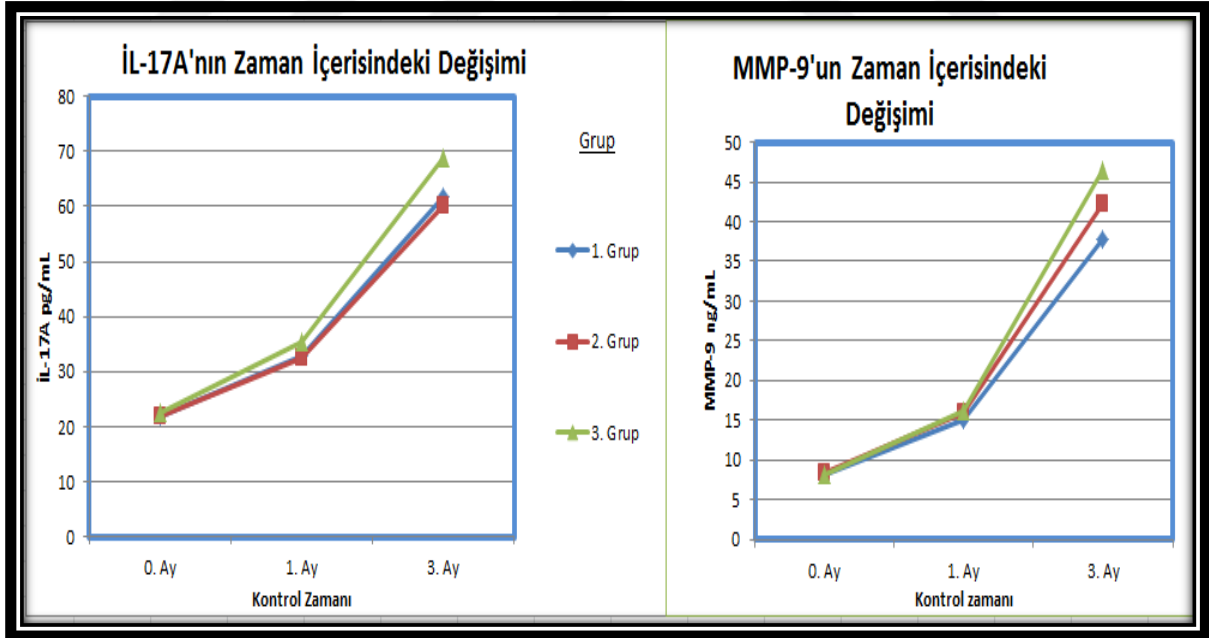
KL kullanımına bağlı olarak zaman içerisinde gözyaşındaki İL-6, İL-8, İL-17A, MMP-9 miktarlarında meydana gelen değişiklikler açısından gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde her üç grupta da zamanla gözyaşındaki bu inflammatuar maddelerin miktarlarının anlamlı olarak yükseldiği tespit edildi (hepsi; $p<0.001$) (Tablo 7, Grafik 1,2).

Tablo 7: Gözyaşındaki İnflamatuar Madde Miktarlarının Zaman İçerisindeki Değişimi

1. Grup				
	KL'den Önce	KL'den 1 ay Sonra	KL'den 3 Ay Sonra	p
İL-6 (pg/mL)	3,03±0,29	5,03±0,48	6,06±0,83	<0,001
İL-8 (pg/mL)	45,15±3,25	59,93±6,54	78,18±12,42	<0,001
İL-17A (pg/mL)	22,02±1,50	32,95±4,10	61,69±13,95	<0,001
MMP-9 (ng/mL)	8,20±0,52	15,12±2,52	37,71±5,95	<0,001
2. Grup				
	KL'den Önce	KL'den 1 Ay Sonra	KL'den 3 Ay Sonra	p
İL-6 (pg/mL)	3,12±0,36	5,11±0,37	6,88±0,65	<0,001
İL-8 (pg/mL)	48,49±2,03	62,31±4,33	91,49±9,66	<0,001
İL-17A (pg/mL)	22,01±1,06	32,49±2,45	60,12±8,31	<0,001
MMP-9 (ng/mL)	8,42±0,41	15,89±3,06	42,13±6,82	<0,001
3. Grup				
	KL'den Önce	KL'den 1 Ay Sonra	KL'den 3 Ay Sonra	p
İL-6 (pg/mL)	3,19±0,29	6,00±0,81	8,04±0,89	<0,001
İL-8 (pg/mL)	49,85±2,04	71,74±7,91	107,34±14,40	<0,001
İL-17A (pg/mL)	22,39±1,36	35,27±4,30	68,63±13,72	<0,001
MMP-9 (ng/mL)	8,05±0,66	16,16±3,39	46,26±6,50	<0,001
KL: Kontakt Lens, İL: İnterlökin, MMP: Matriks Metalloproteinaz.				

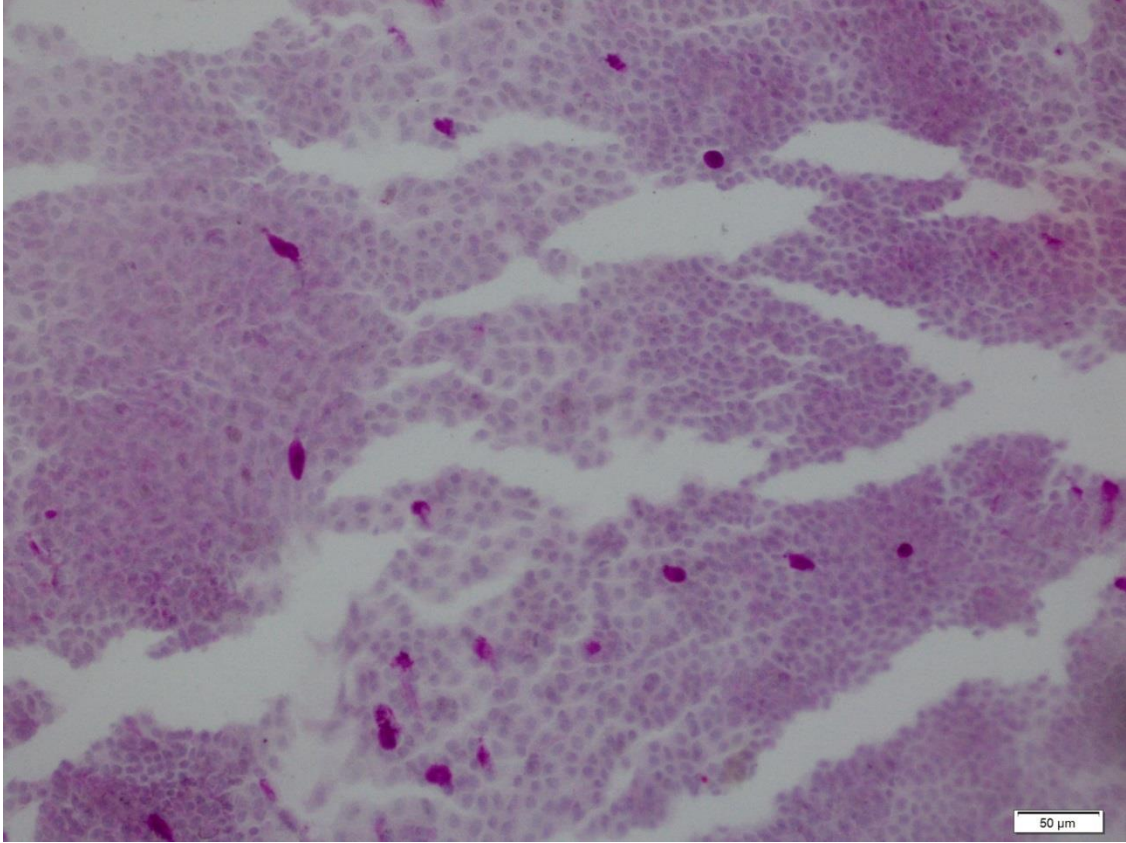


Grafik 1: Gözyaşındaki İL-6 ve İL-8 Miktarının Zaman İçerisindeki Değişimi

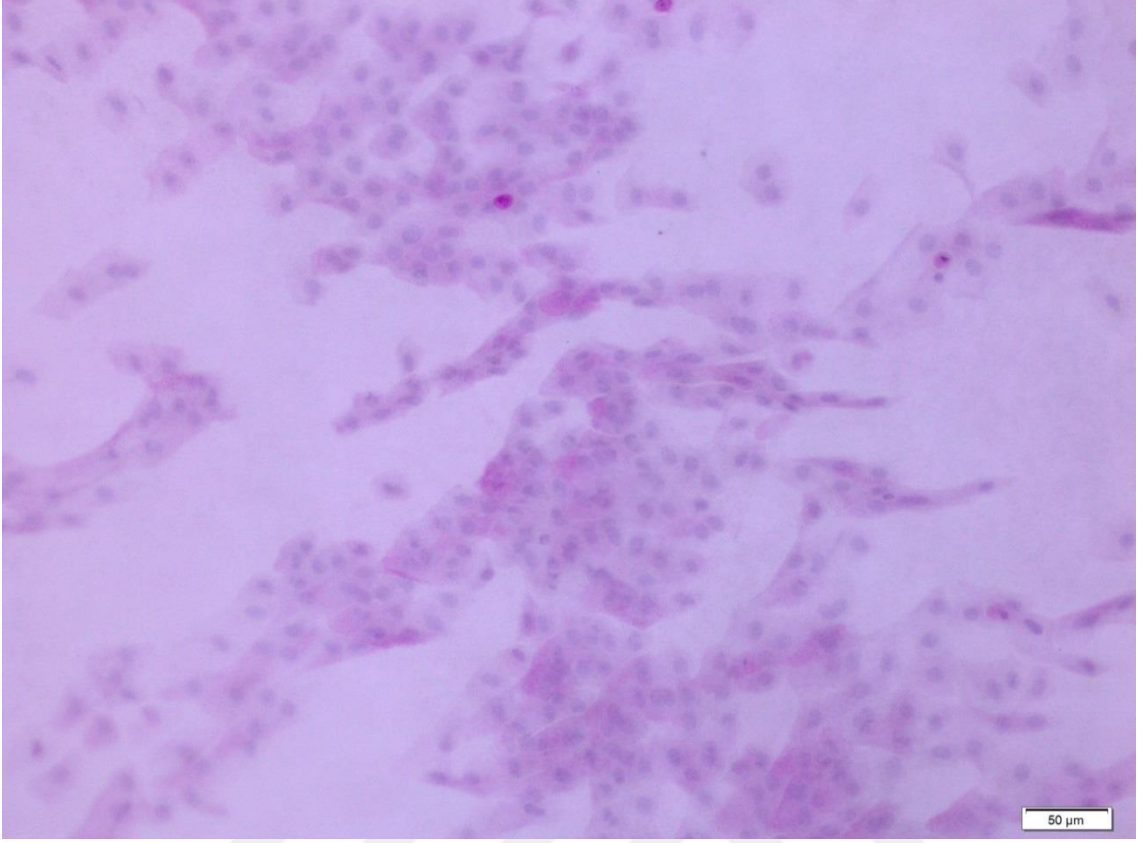


Grafik 2: Gözyaşındaki İL-17A ve MMP-9 Miktarının Zaman İçerisindeki Değişimi

Işık mikroskobu ile incelenen impresyon sitolojilerinde, asellüler örnekler, değerlendirmeye uygun olmayan dejenere hücrelerin olduğu örnekler, selüloz asetat filtre kağıdının ters yüzüne örnek alımından kaynaklanan yeterince hücrenin olmadığı örnekler çalışma dışı bırakıldı. Birinci gruptaki 6 örnek, ikinci gruptaki 4 örnek, üçüncü gruptaki gruptaki 7 örnek bu nedenlerden dolayı değerlendirmeye uygun olmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan örnekler incelendiğinde KL kullanmadan önce Nelson evreleri ve GHY açısından gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0.92$ ve $p=0.55$). KL kullanmaya başlamadan önce hastaların hiçbirisinde Nelson evre 3'e uyan sitolojik bulgular mevcut değildi. KL kullanmaya başlamadan önce her üç grubun da büyük çoğunluğunun Nelson evre 0 (Resim 3) ve evre 1 (Resim 4) ile uyumlu sitolojik bulgular gösterdiği görüldü (Tablo 8).

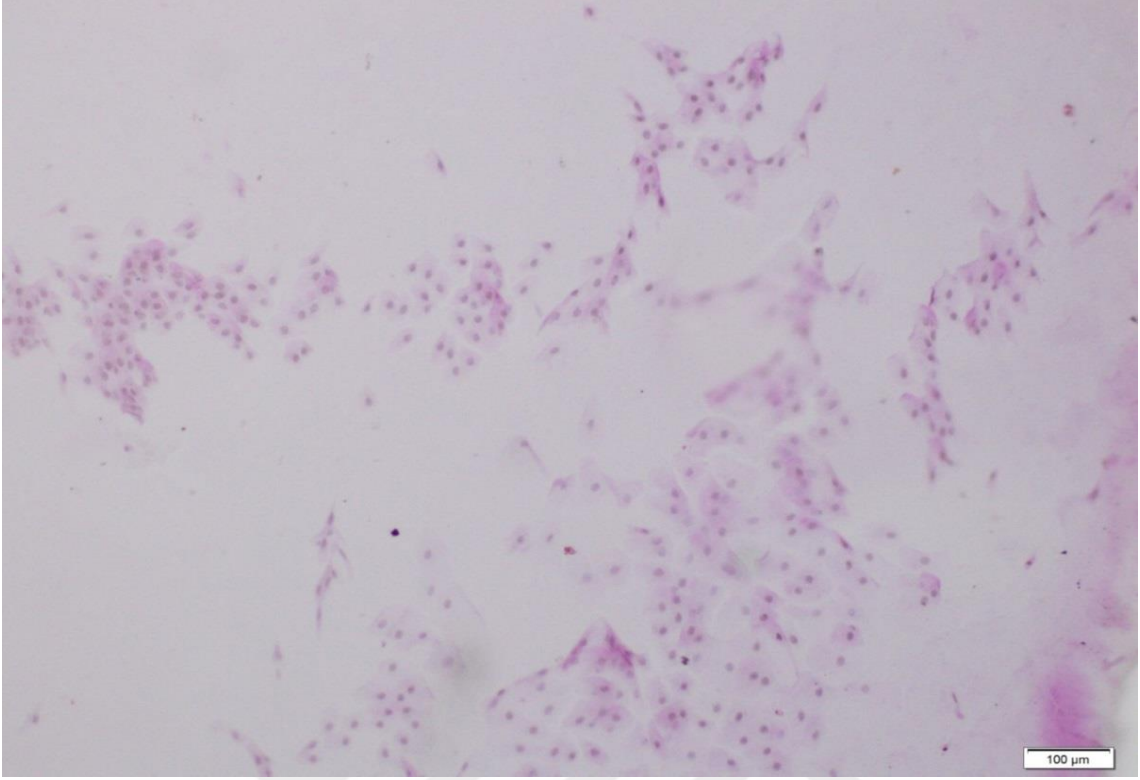


Resim 3: Nelson evre 0 ile uyumlu epitel hücreleri ve bol goblet hücreleri (PAS boyası, x200).

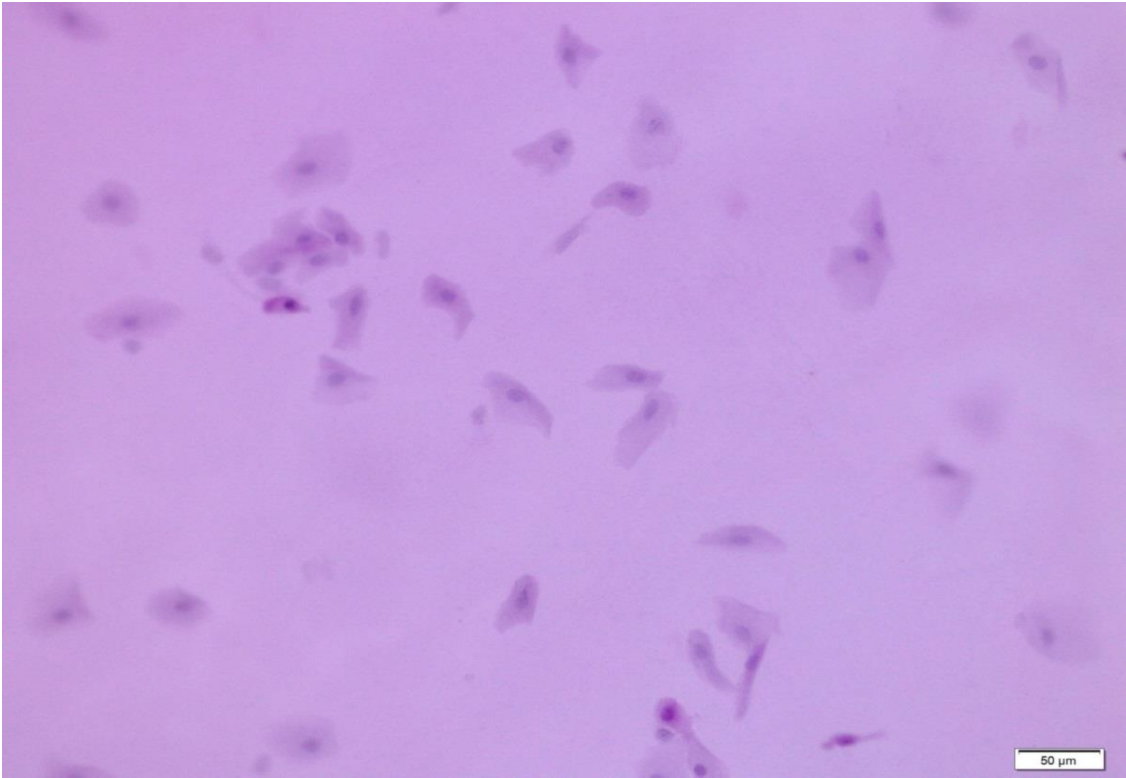


Resim 4: Nelson evre 1 ile uyumlu epitel hücreleri, (PAS boyası, x200).

KL kullanımına bağlı zaman içerisinde impresyon sitolojisindeki Nelson evrelerinde meydana gelen değişiklikler incelendiğinde her üç grupta da KL kullanımının üçüncü ayında Nelson evrelerinde anlamlı ilerleme olduğu gözlemlendi (hepsi; $p < 0.05$). Fakat birinci ve ikinci grupta Nelson evre 3'e progresyona hiç rastlanmazken üçüncü grupta hastaların %23,5'inin Nelson evre 3'e (Resim 6) ilerlediği görüldü. Nelson evrelerindeki progresyonun en fazla üçüncü grupta daha sonra ikinci grupta en az ise birinci grupta meydana geldiği tespit edildi (Tablo 8, Grafik 3).



Resim 5: Nelson evre 2 ile uyumlu epitel hücreleri, (PAS boyası, x100).

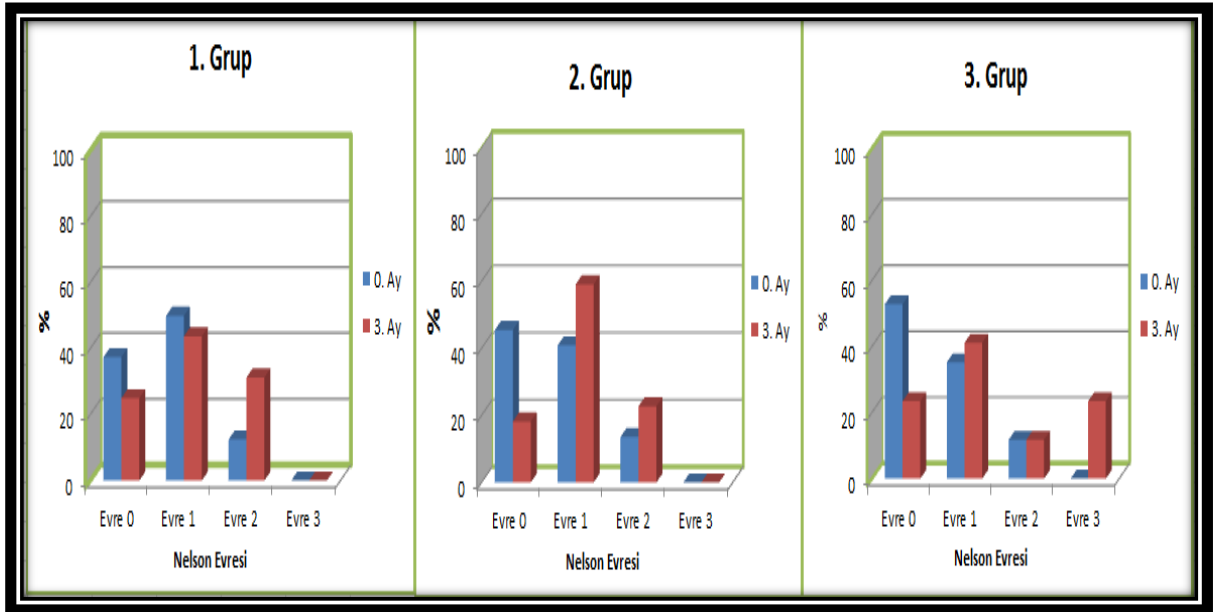


Resim 6: Nelson evre 3 ile uyumlu epitel hücreleri, (PAS boyası, x200).

Tablo 8: Nelson Evrelerinin Zaman İçerisindeki Değişimi

Grup 1	Nelson Evre 0		Nelson Evre 1		Nelson Evre 2		Nelson Evre 3		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
KL'den Önce	6	37,5	8	50,0	2	12,5			0,025
KL'den 3 Ay Sonra	4	25,0	7	43,8	5	31,3			
Grup 2	Nelson Evre 0		Nelson Evre 1		Nelson Evre 2		Nelson Evre 3		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
KL'den Önce	10	45,5	9	40,9	3	13,6			0,008
KL'den 3 Ay Sonra	4	18,2	13	59,1	5	22,7			
Grup 3	Nelson Evre 0		Nelson Evre 1		Nelson Evre 2		Nelson Evre 3		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
KL'den Önce	9	52,9	6	35,3	2	11,8			0,002
KL'den 3 Ay Sonra	4	23,5	7	41,2	2	11,8	4	23,5	

KL: Kontakt Lens



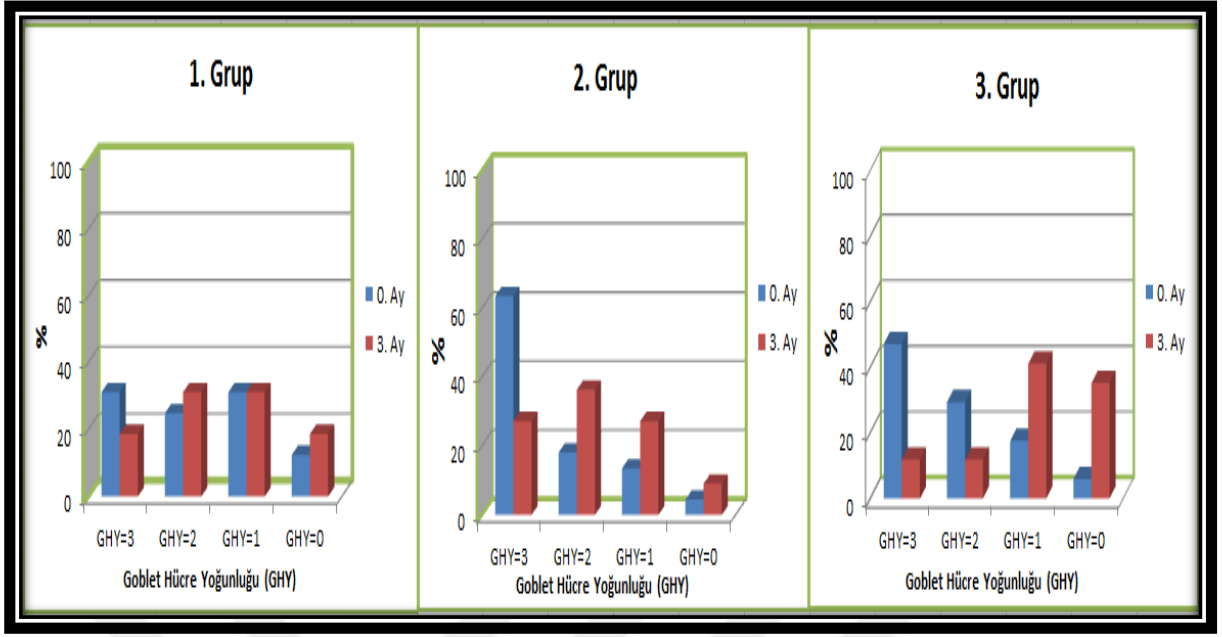
Grafik 3: Nelson Evrelerinin Zaman İçerisindeki Değişimi

Üç ay boyunca düzenli KL kullandıktan sonra goblet hücre yoğunluklarında meydana gelen değişikliklere bakıldığında her üç grupta da goblet hücre yoğunluğunda anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü. Goblet hücre yoğunluğundaki azalma ikinci ve üçüncü grupta benzer derecelerde idi ($p=0.013$). Goblet hücre yoğunluğundaki azalma en az birinci grupta meydana gelmişti ($p=0.046$) (Tablo 9, Grafik 4).

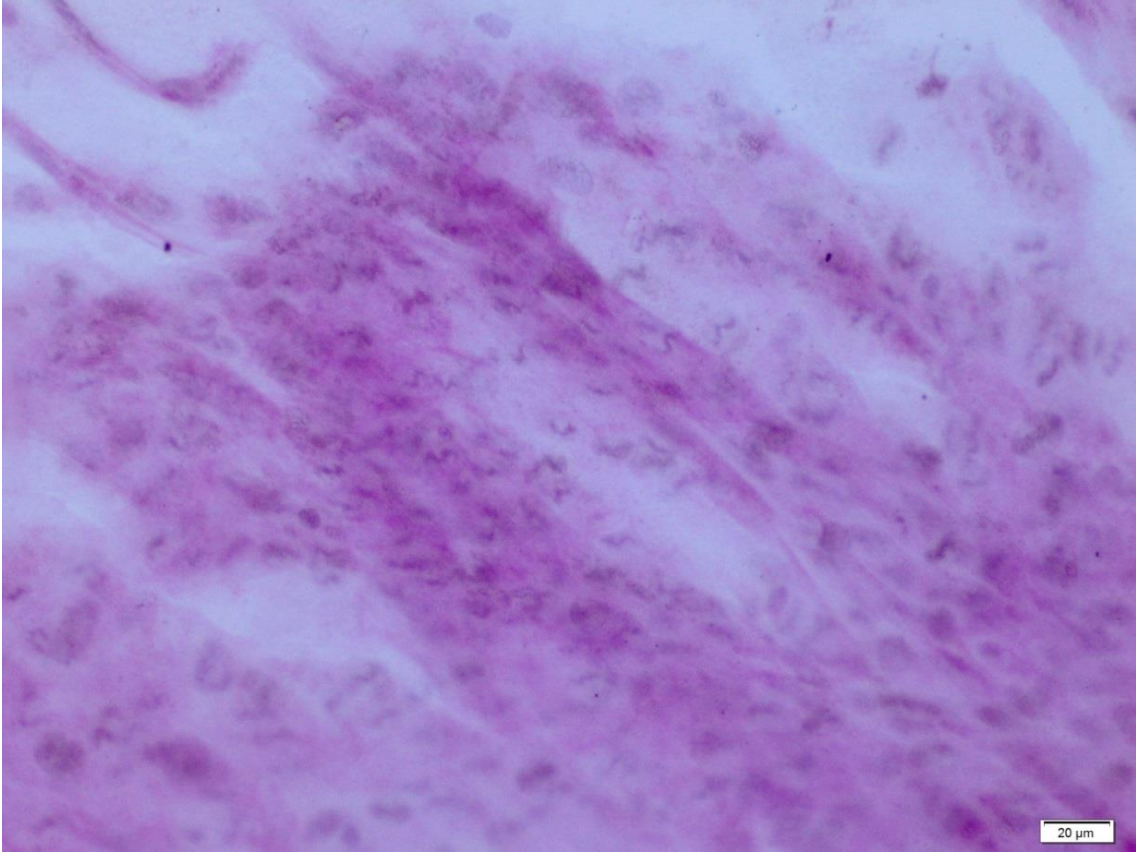
Tablo 9: Goblet Hücre Yoğunluğunun Zaman İçerisindeki Değişimi

Grup 1	(GHY=3)		(GHY=2)		(GHY=1)		(GHY=0)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
KL'den Önce	5	31,3	4	25,0	5	31,3	2	12,5	0,046
KL'den 3 Ay Sonra	3	18,8	5	31,3	5	31,3	3	18,8	
Grup 2	(GHY=3)		(GHY=2)		(GHY=1)		(GHY=0)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
KL'den Önce	14	63,6	4	18,2	3	13,6	1	4,5	0,013
KL'den 3 Ay Sonra	6	27,3	8	36,4	6	27,3	2	9,1	
Grup 3	(GHY=3)		(GHY=2)		(GHY=1)		(GHY=0)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
KL'den Önce	8	47,1	5	29,4	3	17,6	1	5,9	0,013
KL'den 3 Ay Sonra	2	11,8	2	11,8	7	41,2	6	35,3	
KL: Kontakt Lens, GHY: Goblet Hücre Yoğunluğu									

Hücrelerin morfolojileri değerlendirildiğinde sağlıklı bireylerde de yılanvari nükleuslu epitel hücrelerinin görülebildiği tespit edildi (Resim 7). Üçüncü ay kontrollerinde yılanvari nükleus görülme oranının her üç grupta da arttığı saptandı. Fakat üçüncü ayda başlangıca göre yılanvari nükleus görülme oranındaki artış sadece ikinci grupta anlamlı farklılık göstermekte idi ($p=0.04$). Diğer iki grupta yılanvari nükleus görülme sıklığındaki artış benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (her ikisi, $p=0.31$).



Grafik 4: Goblet Hücre Yoğunluğunun Zaman İçerisindeki Değişimi



Resim 7: Ondülan şekilli “yılanvari nükleus”lara sahip epitel hücreleri, (PAS boyası, x400).

5- TARTIŞMA

Kontakt lensler gözyaşı filminin içerisinde hareket eden bir yabancı cisim özelliği taşımaktadırlar. Bu nedenle kornea yüzeyinde KL bulunması gözyaşı içeriğinde ve özelliklerinde değişikliklere neden olmaktadır. KL kullanımına bağlı oküler yüzey inflamasyonu, gözyaşı buharlaşmasının artması, gözyaşı ozmolaritesinin artması ve kornea hassasiyetindeki azalmaya bağlı lakrimal bez salgısının baskılanması KL'ye bağlı kuru göz gelişiminde rol oynayan mekanizmalardır (72,73).

Sağlıklı bir gözde normal gözyaşının sadece %10'u oküler yüzey sağlığı için yeterlidir. Yeterli aköz miktarı ve meibomian salgısı olan olgularda KL'nin oküler yüzeyde oluşturduğu stres rahatlıkla engellenebilecek düzeydedir. Bu nedenle kuru gözü olmayan olgularda KL kullanımının ciddi gözyaşı fonksiyon bozukluklarına yol açmaması beklenir. Ancak gözyaşı fonksiyon bozukluğu olan hastalarda KL kullanımı kuru göz gelişimine yol açan patofizyolojik mekanizmaların daha hızlı aktifleşmesine neden olduğundan bu hastalarda daha dikkatli davranılmalıdır (37).

KL'ye bağlı kuru göz YKL kullananlarda %20-%30 oranında görülmektedir. Kuru göz sendromu oküler yüzeyde hasara neden olan ve oküler yüzey inflamasyonu ile birlikte gözyaşı ozmolaritesinde artışa yol açan bir gözyaşı fonksiyon bozukluğudur (74,75,76). Başarılı bir KL kullanımı için KL'nin hidrasyonunu sağlayan kararlı bir gözyaşı filmi gerekmektedir. Kuru göz sendromu KL kullananlarda KL'yi bırakma sebeplerinin başında gelmektedir (77). Biz çalışmamızda üç farklı YKL'nin en sık kullanılan gözyaşı fonksiyon testleri olan OSDİ anketi, GYKZ, Schirmer testi ve gözyaşı osmolaritesine etkisini değerlendirdik. KL kullanımının üçüncü ayında birinci grupta sadece Schirmer testinde ikinci grupta da sadece GYKZ'de anlamlı düşüş olduğunu, diğer gözyaşı fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklik olmadığını saptadık. Fakat üçüncü grupta KL kullanımının üçüncü ayında OSDİ skorunda anlamlı yükselme, GYKZ ve Schirmer testinde anlamlı düşüş olduğunu tespit ettik. SDKL kullanan üçüncü grupta, GKAKL kullanan diğer iki gruba göre gözyaşı fonksiyon testlerindeki bozulmanın daha fazla öne çıktığını gördük.

Literatürde bizim çalışmamızda da olduğu gibi SDKL kullanımının gözyaşı kararlılığında bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (78). Gerek KL yüzeyinde biriken depozitlere bağlı gerekse çok amaçlı KL bakım solüsyonlarına bağlı olarak SDKL kullanan grupta oküler yüzeyde inflamasyonun aktifleşmesine sekonder subklinik kuru göz gelişim mekanizmalarının daha erken tetiklendiğini düşündük. Çalışmamızda her ne kadar üçüncü grupta gözyaşı

fonksiyon testleri başlangıca göre anlamlı bir değişim gösterse de her üç grupta da bir ve üç aylık KL kullanımından sonra klinik olarak anlamlı belirgin kuru göz saptanmadı.

Kuru göz semptomları, birçok hastanın KL kullanım süresini kısıtlanmasına ya da KL kullanmayı bırakmasına neden olmaktadır (77). Çalışmaya aldığımız tüm hastalarımıza; kuru göz varlığını ve şiddetini kalitatif olarak gösteren OSDİ anketini uyguladık. OSDİ anketi, kuru göz semptomlarının ciddiyetinin, günlük aktiviteler ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirildiği, ülkemiz şartlarına göre uyarlanmış anketlerden biridir. Grupların OSDİ skorlarını değerlendirdiğimizde birinci grupta OSDİ skorunun en düşük olduğunu, SDKL kullanan üçüncü grupta en yüksek olduğunu tespit ettik. Bunun, birinci gruptaki hidrojel GKAKL'nin modülüsünün en düşük, üçüncü gruptaki SDKL'nin modülüsünün en yüksek olmasından kaynaklanabileceği kanısına vardık. Hidrojel GKAKL kullanan birinci grupta OSDİ skorunun en düşük olmasına silikon maruziyetinin olmamasının katkısının olabileceğini de düşünmekteyiz. Üçüncü grupta OSDİ skorunun en yüksek olmasının bir diğer nedeni de bu gruptaki lensin her üç grup arasında en düşük su içeriğine sahip lens olması olabileceğini düşünmekteyiz. Guillon ve ark. SDKL kullananlarda kuru göz semptomlarının %43 oranında; KL kullanmayanlarda %15 oranında olduğunu tespit etmişlerdir (79). Fakat iki yıl GKAKL kullanan hastaların % 85'inde kuru göze ait şikâyetler saptanmazken, %15'inde kuru göz semptomlarına rastlanmıştır (80). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak SDKL kullananlarda GKAKL kullananlara göre kuru göz semptomlarının daha fazla olduğu tespit edildi. GKAKL'lerde LAF'ta ve KL üzerinde depozit birikiminin daha az olması nedeni ile GKAKL kullananların OSDİ skorlarının daha düşük olması beklenmektedir.

KL kullanmadan önce ve KL kullanımının birinci gününde gözyaşı osmolaritesinde gün içinde meydana gelen değişikliklerin incelendiği bir çalışmada KL kullanmadan önce gün boyunca gözyaşı osmolaritesinde belirgin bir değişiklik olmadığı bulunmuştur. Fakat KL kullanımı ile birlikte gözyaşı osmolaritesinin günün belli saatlerinde belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir (81). Bizim çalışmamızda farklı olarak üç aylık takip boyunca her üç grupta da gözyaşı osmolaritesinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Bunun, bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının ve çevresel faktörlerinin (mevsim özellikleri, meslek grupları) farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda özellikle SDKL kullananlarda OSDİ skorunun yükselmesi, GYKZ ve Schirmer'in düşmesi KL kullanımına bağlı erken dönemde kuru göz gelişimine bir yatkınlığın meydana geldiğini düşündürdü. Gözyaşı osmolaritesinde belirgin değişiklik olmaması erken

dönemde ozmolarite dışında kuru göz gelişimini başlatan başka subklinik mekanizmaların ön planda olduğunu düşündürdü. GKAKL kullanan birinci ve ikinci grupta erken dönemde kuru göz gelişimine belirgin bir yatkınlık olmamasına rağmen SDKL kullanan üçüncü grupta bu yatkınlığın öne çıkması; SDKL kullananlarda inflamatuvar süreçlerin GKAKL kullananlara göre daha erken tetiklendiğini düşündürdü.

Sack ve ark. inflamasyona bağlı vasküler geçirgenlikteki artış ve gözyaşı devrindeki azalmaya bağlı olarak göz yüzeyinde albümin ve diğer serum proteinlerinin arttığını belirtmişlerdir. Gözyaşı devrindeki azalmaya bağlı olarak oküler yüzeyde goblet hücrelerinden kaynaklanan müsin ve sialoglikoprotein gibi ürünlerin de gözyaşında arttığını bildirmişlerdir (82). İnflamasyona sekonder gözyaşında artan bu proteinler gözyaşı ozmolaritesini arttırmakta ve artan gözyaşı ozmolaritesi de inflamasyonu arttırarak kısır bir döngü oluşturup kuru göz gelişimini hızlandırmaktadır. Nomura ve ark. 49 KL hastası ile yaptıkları bir çalışmada korneanın neovaskülarizasyonu ile kuru göz arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (83). Bu bulgular da KL'ye bağlı kuru göz ile inflamasyon arasında ciddi bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak KL kullanımına bağlı kuru göz gelişiminde inflamatuvar süreçlerin ozmolariteden daha önce devreye girdiği ve ozmolarite artışının inflamatuvar reaksiyonlara sekonder etkilenen bir mekanizma olabileceği kanısına vardık.

Doğru ve ark. 17 hastayı SH KL kullanmaya başlamadan önce ve iki hafta boyunca SH KL kullandıktan sonra değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların Schirmer testi, gözyaşı evaporasyon oranları, gözyaşı lipid interferometri evreleri ve oküler yüzey boyanma skorlarının KL kullanımının öncesine göre anlamlı değişiklik göstermediğini belirlemişlerdir. Fakat KL kullanımından sonra GYZ'de anlamlı düşüş gözyaşındaki IL-6 seviyesi ve konjonktival MUC5AC mRNA sentezinde anlamlı artış olduğunu saptamışlardır. MUC5AC mRNA goblet hücre yoğunluğunda azalma olduğunda sentezlenir ve oküler yüzey inflamasyonuna yol açar (84). Çalışmalarında gözyaşı ozmolaritesini değerlendirmemeleri çalışmalarının zaafiyeti olsa da KL kullanımına bağlı olarak erken dönemde gözyaşı evaporasyon oranında anlamlı değişiklik olmaması, proinflamatuvar MUC5AC mRNA sentezinin ve gözyaşındaki IL-6 miktarının artması bizim çalışmamız sonucu kurduğumuz erken dönemde ozmolariteden önce inflamasyonun KL kullanımına bağlı kuru gözü tetiklediği hipotezimizi desteklemektedir.

Morgan ve ark. SH KL'lerde oksijen geçirgenliğinin yüksek olmasına rağmen dehidratasyon oranının geleneksel hidrojel KL'lere göre daha fazla olduğunu ifade etmişlerdir (85). SH lenslerde oksijen geçişinin çok iyi olması nedeni ile hipoksiye bağlı sorunlar büyük

ölçüde çözülmüştür fakat bu lenslerin dehidratasyonuna bağlı inflamatuvar süreçler devam etmektedir.

Günümüzde en sık kullanılan YKL'ler oküler yüzeye daha uygun olduklarından dolayı hidrojel ve SH YKL'lerdir. Fakat yine de bu YKL'ler oküler yüzeyde mekanik etki, hipoksi ve inflamasyon nedeni ile yan etkilere yol açabilmektedirler (37,86). Bu yan etkilerin oküler yüzeydeki kemokinler ve İL-6, İL-8 gibi sitokinler tarafından yönetildiğine inanılmaktadır (44,52,87). KL ile ilişkili periferik korneal ülser, KL'ye bağlı akut kırmızı göz, infiltratif keratit, asemptomatik infiltratif keratit gibi KL komplikasyonlarının inflamasyon ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (88). KL ile inflamasyon arasında çok yakın ilişki olduğundan oküler yüzey inflamasyonu KL'ye ait komplikasyonların gelişebileceğini önceden haber verebilir. Bu nedenle çalışmamızda KL kullanımının oküler yüzeydeki inflamasyon ile ilişkisinin objektif olarak değerlendirilmesi amacı ile gözyaşındaki inflamatuvar sitokinlerin seviyeleri ölçüldü.

Literatürde KL kullanan hastalarda oküler yüzeyde İL-6 ve İL-8 seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur (44,52,84,87,89,90). Fakat bildiğimiz kadarı ile GKAKL'lerde oküler yüzeydeki inflamatuvar sitokinler daha önce hiç araştırılmamıştır. Aynı şekilde KL kullananlarda gözyaşındaki İL-17A ve MMP-9 gibi proinflamatuvar sitokinlerin değerlendirildiği çalışmalara da literatürde rastlanmamaktadır. Çalışmamızda hidrojel GKAKL, SH GKAKL, SH SDKL kullanımının gözyaşındaki İL-6, İL-8, İL-17A, MMP-9 seviyeleri üzerine etkisini değerlendirdik.

Poyraz ve ark. hidrojel ve SH SDKL kullanmaya başlayan hastaları 6 ay gözlemlemişler ve 6 ay sonunda her iki grupta da İL-6 ve İL-8 seviyesinin belirgin olarak arttığını tespit etmişlerdir. Fakat grupları kendi aralarında sitokin artışı açısından karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark olmadığını görmüşlerdir. Sonuçta oküler yüzeyde yeni kuşak SH KL'lerin de hidrojel KL'ler kadar inflamasyonu tetiklediğini ve iki materyalin benzer mekanizmalar ile inflamasyonu başlattığını belirtmişlerdir. KL kullanımının üçüncü ayında hidrojel KL kullananlarda SH KL kullananlara göre gözyaşındaki bu inflamatuvar sitokinlerin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (89). Bizim çalışmamızda farklı olarak SH KL kullananlarda gözyaşındaki inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin hidrojel KL kullananlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Poyraz ve ark. çalışmalarında hidrojel KL kullananlarda inflamatuvar sitokinlerin seviyelerini daha yüksek bulmalarının nedeninin çalışmalarının başlangıcında da bu sitokinlerin seviyelerinin hidrojel KL kullanan grupta daha yüksek olması olabileceğini düşünmekteyiz.

Litaratürde SH lenslerde korneadaki inflamatuvar olayların hidrojellden daha sık meydana geldiği ve bunun SH lenslere mikrobiyal adhezyonun daha sık olmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (91,92). Bizim çalışmamızda da hidrojel ve SH GKAKL'ler karşılaştırıldığında oküler yüzey inflamasyonunu gösteren gözyaşındaki İL-6, İL-8, İL-17A ve MMP-9 seviyelerinin SH GKAKL'lerde daha yüksek olduğu tespit edildi. SH GKAKL kullananlarda inflamasyonun daha fazla olmasında SH lenslerin daha az ıslanmasının ve üzerlerinde biriken depozitlerin etkisinin olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü KL üzerinde depozit birikimi oküler yüzeyde inflamasyonun tetiklenmesine yol açar, inflamasyon da KL yüzeyinde depozit birikimini arttırarak kısır bir döngünün başlamasına yol açar (93). KL üzerinde biriken depozitler kırpma hareketi ile epitelde mekanik hasar oluşturarak, epitelin bariyer fonksiyonunu bozarak enfeksiyon ve inflamasyona zemin hazırlar. SH lenslerde hidrojellden göre daha az ancak denatüre şekilde olan proteinler birikir, bunlar da bazı kişiler için antijen rolü oynar. Bu antijenik özellik nedeni ile oküler yüzeyde inflamasyon baş gösterir. Hidrojellden göre daha hidrofobik olan SH lensler daha az lipid birikimi nedeni ile daha az ıslanırlar (94,95). KL materyalinin yüzey özelliklerinin nötrofil aktivasyonuna yol açarak oküler yüzeyin inflamatuvar cevabında etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle günümüzde oküler yüzeyde inflamasyonu arttırmayacak KL materyalleri üzerinde çalışılmakta ve KL'lerin yüzey özellikleri geliştirilmektedir.

Schultz ve ark. KL kullananlarda gözyaşındaki İL-6 seviyesini değerlendirdikleri çalışmalarında KL grubunda İL-6 seviyesinin 43.8 ± 5.3 pg/ 5µl ve kontrol grubunda tespit edilemeyecek kadar düşük olduğunu rapor etmişlerdir. KL kullanımına 6 gün ara verildiğinde İL-6 seviyesinin tespit edilemeyecek seviyeye düştüğünü ve KL kullanımına başladıktan 24 saat sonra İL-6 seviyesinin tekrar yükseldiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada KL varlığının İL-6 üretimini tetiklediği ve KL'ye bağlı olarak hastalarda gözyaşında artan İL-6 seviyesinin klinik bir belirteç olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (87). Bizim çalışmamızda da hem gözyaşındaki inflamatuvar maddelerin miktarındaki artışın hem de gözyaşı fonksiyon testlerindeki bozulmanın SDKL grubunda en fazla olması gözyaşındaki inflamatuvar maddelerin seviyelerinin KL'ye bağlı klinik değişiklikleri yansıttığını göstermektedir.

KL kullanan bireylerde gözyaşındaki İL seviyelerinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda gözyaşındaki İL-6 seviyesi $43,8 \pm 5,3$ pg/5µL; $10,5 \pm 8,9$ pg/mL; 175 ± 140 pg/mL gibi farklı değerlerde bulunmuş (44,87,89). Bunun nedeni değerlendirmede kullanılan biyokimyasal yöntem, değerlendirme sırasında laboratuvar sıcaklığı, değerlendirmenin yapıldığı mevsime bağlı olarak değişebilen çevresel faktörler olabilir. KL'nin kullanım protokolü, materyali,

kullanım süresi ve KL takıldıktan sonra geçen süre de gözyaşındaki inflamatuvar maddelerin seviyelerini etkileyebilir. Bizim çalışmamızda KL kullanımının üçüncü ayında İL-6 seviyesi hidrojel GKAKL grubunda $6,06 \pm 0,83 \text{ pg/mL}$; SH GKAKL grubunda $6,88 \pm 0,65 \text{ pg/mL}$; SH SDKL grubunda $8,04 \pm 0,89 \text{ pg/mL}$ idi.

Çok amaçlı bakım solüsyonları KL kullanan bireylerde korneadaki inflamatuvar olayların meydana gelmesinde anlamlı bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (96). Kalosw ve ark. 26 hastada çok amaçlı KL bakım solüsyonlarının oküler yüzeye etkilerini inceledikleri çalışmalarında çok amaçlı bakım solüsyonlarının gözyaşındaki inflamatuvar sitokinlerin seviyelerini arttırdığını göstermişlerdir (97). SH GKAKL ile SH SDKL kullanan grupları karşılaştırdığımızda SH SDKL kullanan üçüncü grupta gözyaşındaki proinflamatuvar sitokinlerin daha fazla arttığını tespit ettik. Bu artışın SDKL'lerin dezenfeksiyonunda kullanılan çok amaçlı solüsyonlardan kaynaklanabileceği gibi SDKL'nin iyi temizlenmemesinden, üzerinde biriken depozitlerden ve modülüsünün daha yüksek olmasından da kayaklanabileceğini düşünmekteyiz.

KL kullanımının korneada incelmeye yol açtığı belirtilmiştir (98,99). Son yıllarda gözyaşındaki biyokimyasal değişikliklerin incelendiği birçok çalışmada gözyaşındaki MMP içeriği ile oküler yüzey hastalıklarının progresyonu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (100,101,102). Gözyaşında artan MMP'ler kornea epitelinin bazal membranını yıkarak kornea stromasının ana bileşeni olan kollojeni parçalar. KL kullanımına bağlı kornea kalınlığında meydana gelen incelmeye gözyaşında artan MMP'lerden kaynaklanabilir. Fakat KL kullanımına bağlı korneada meydana gelen incelmeye ile MMP'ler arasındaki ilişkinin anlaşılması için KL kullananlarda kornea kalınlığı ve MMP seviyelerinde meydana gelen değişikliklerin takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda her üç grupta da zamanla MMP-9 seviyesinin yükseldiği tespit edildi fakat MMP-9 seviyesinin kornea kalınlığı ile ilişkisinin değerlendirilmemesi çalışmamızın dezavanjı sayılabilir.

Her göz kırpmaya hareketi ile KL oküler yüzeyde vertikal olarak hareket eder ve lens kenarları özellikle perilimbal bölgede konjonktivada belirgin sürtünme oluşturur. KL göz kapatılırken önce aşağı doğru, göz kapağı açılırken de yukarı doğru hareket edip daha sonra merkezde durur. Bu nedenle KL'nin neden olduğu mekanik irritasyon en fazla saat 12 hizasında sonra saat 6 hizasında nadiren nazal ve temporal bölgelerdeki limbal konjonktivada olmaktadır. Ek olarak üst göz kapağının göz üzerindeki ağırlığı da bu mekanik etkiyi arttırmaktadır (103). Bu nedenle bizim çalışmamızda impresyon sitolojisi, olası değişiklikleri erken dönemde saptayabilmek amacı ile sitolojik değişikliklerin ortaya çıkma ihtimalinin en

yüksek olduğu üst limbustan 2 mm uzaklıkta saat 12 hizasında üst bulber konjonktivadan alınmıştır.

Normalde keratinize olmayan ve salgılama işlevi bulunan, çok katlı epitel hücrelerinden oluşan kornea ve konjonktiva oküler yüzey patolojilerinde keratinize olarak salgılama işlevi sonlanan bir epitel haline dönüşebilmektedir (skuamoz metaplazi) (104). Konjonktiva epitel hücrelerindeki skuamoz metaplazi ve goblet hücre sayısındaki azalma sonucunda hastalarda KL intoleransı baş göstermektedir (78,103,105,106). Skuamoz metaplazi sonucunda konjonktiva epitel hücrelerinin boyutunda ve nükleus/sitoplazma oranında artış olmakta ve epitel fonksiyonunu kaybetmekte, goblet hücre yoğunluğunda azalma meydana gelmektedir (66,103,107).

Literatürde farklı KL çeşitlerinin ve kullanım protokollerinin oküler yüzeye etkileri araştırılmış ve değişik sonuçlar rapor edilmiştir. YKL ile sert gaz geçirgen KL kullanan hastaların impresyon sitolojileri arasında anlamlı bir fark olmadığını belirten çalışmalar olmakla birlikte literatürde YKL kullananlarda sert gaz geçirgen KL kullananlara göre daha fazla skuamoz metaplazi ve goblet hücre kaybı olduğunu belirten çalışmalara da rastlanmaktadır (105,108,109). YKL kullanan hastaların konjonktiva impresyon sitolojileri değerlendirildiğinde semptomatik (KL intoleransı olan) grupta daha belirgin olmak üzere; hem semptomatik hem de asemptomatik grupta skuamoz metaplazi, goblet hücre kaybı ve nükleer kromatin değişiklikler saptanmıştır (103). Bizim çalışmamızda OSDİ skorunun en yüksek olduğu SDKL grubunda sitolojik değişiklikler diğer gruplara göre daha belirgin idi.

Bazı çalışmalarda KL kullanım süresi ile konjonktiva yüzeyinde meydana gelen sitolojik değişiklikler arasında bir ilişki saptanırken bazı çalışmalarda da KL kullanım süresi ile sitolojik değişiklikler arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (105,108). Adar ve ark. KL kullanan hastalarda yaptıkları impresyon sitolojisinde; skuamoz metaplazinin genellikle lens takıldıktan sonraki ilk aylar içinde başladığını, 3 ile 6 aya kadar belirli ilerleme gösterdiğini ve 6. aydan sonra aynı derecede kaldığını göstermişlerdir (106). Knop ve ark. YKL veya sert gaz geçirgen KL kullanımına bağlı sitolojik değişikliklerin 3-6. aylarda bile başlangıca göre anlamlı değişiklikler gösterdiğini ve zamanla bu değişikliklerin arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca konjonktiva impresyon sitolojisindeki değişikliklerin KL materyali ile ilişkisinin olmadığını belirtmişlerdir (110). Çalışmamızda YKL kullanımı ile 3 ay gibi erken bir dönemde bile oküler yüzey sitolojisinde değişikliklerin meydana geldiği görüldü. Bu değişikliklerin farklı KL materyallerine sahip YKL'lerde ve farklı KL kullanım protokolü uygulayan hastalarda

görülmesi KL'nin oküler yüzeyde oluşturduğu değişikliklerin mekanik ve inflamatuvar etkilerle meydana geldiğini düşündürmektedir.

Saini ve ark. uzun süreli KL kullanımı ile skuamoz metaplazi ve goblet hücre kaybı arasında doğru orantı olduğunu bildirmişlerdir. Skuamoz metaplazinin KL intoleransında çok önemli bir sitolojik bulgu olduğunu belirtmişlerdir (111). Çalışmamızda GKAKL'lerde hidrojel ve SH materyaller karşılaştırıldığında SH materyallerin oküler yüzeyde daha fazla sitolojik değişikliklere neden olduğu saptandı. SH lenslerin modülüsleri daha yüksek olduğundan oküler yüzeyde daha fazla değişiklik oluşturduğunu düşünmekteyiz. KL kullanım protokolüne göre SH GKAKL ve SH SDKL'ler karşılaştırıldığında SDKL grubunda sitolojik değişikliklerin daha fazla olduğu görüldü. Bunun sebebinin kullanım protokolü olabileceği gibi SH SDKL'lerin modülüslerinin SH GKAKL'lerin modülüslerinden yüksek olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Saini ve ark. özellikle KL intoleransı olan KL kullanıcılarında goblet hücre yoğunluğundaki azalmanın daha belirgin olduğunu vurgulamışlardır. KL'nin goblet hücre yoğunluğunu azaltıp gözyaşı filminde bozulmaya yol açarak KL intolerans semptomlarının ortaya çıkmasına neden olduğunu savunmuşlardır (111). Çalışmamızda goblet hücre kayıpları her üç grupta da anlamlı idi. SH lenslerin hidrojel lenslere göre daha fazla goblet hücre kaybına yol açtığını saptadık. Farklı kullanım protokolündeki SH lensler karşılaştırıldığında goblet hücre kayıp oranlarının benzer olduğunu gördük ve goblet hücre kaybında asıl önemli değişkenin KL materyali olduğunu sonucuna vardık. KL kullanım protokolünün goblet hücre kaybı üzerine etkisinin daha az olabileceği kanısına vardık.

Marner, keratokonjonktivitis sicca'da konjonktiva epitel hücrelerinin çekirdeklerinde yılanvari görünümünde olan kromatin yapısı olduğunu göstermiştir. Hasta grubundaki semptomların ciddiyeti ile yılanvari kromatin görünüm sıklığı arasında bir korelasyon olabileceğini düşünmüştür (112). Bizim çalışmamızda KL kullanmaya başlamadan önce sağlıklı bireylerde de yılanvari nükleuslara rastlandı. KL kullanımı ile yılanvari nükleus görülme oranı sadece GKAKL grubunda başlangıca göre anlamlı değişiklik göstermekte idi.

6- SONUÇLAR:

1. SH SDKL kullanan birinci grupta kuru göz gelişimine yatkınlık başlamasına rağmen üç aylık takip döneminde klinik olarak anlamlı kuru göz gelişimi gözlenmedi.
2. Birinci ayda gözyaşı fonksiyon testlerinde anlamlı fark oluşmamasına rağmen inflamatuvar maddelerin miktarlarında anlamlı artış olması KL kullanımına bağlı inflamasyonun çok erken dönemde başladığını göstermektedir. Üçüncü ayda ise bazı gözyaşı fonksiyon testlerinin bozulmaya başlaması ve inflamasyonun daha belirgin hale gelmesi KL'ye bağlı kuru gözün etyolojisinde inflamasyonun büyük rolünün olduğunu göstermektedir.
3. KL kullanımına bağlı kuru göz gelişiminde gözyaşı ozmolaritesi erken dönemde belirgin olarak etkilenmemektedir. Ozmolaritenin artışı inflamasyona sekonder olarak uzun dönemde meydana gelebilir.
4. KL kullanımına bağlı olarak inflamatuvar maddelerin zaman içerisinde artış göstermesi bize gözün KL'yi yabancı cisim olarak algıladığı ona karşı kronik inflamatuvar bir süreç başlattığını düşündürdü. Günümüz KL üretim teknolojilerindeki ilerlemelere rağmen KL göz uyumu hala istenilen düzeyde değildir.
5. Farklı kullanım protokolleri ve farklı KL materyalleri gözyaşı IL-6, IL-8, IL17A ve MMP-9 miktarını anlamlı olarak arttırmaktadır.
6. İnflamasyonun SH GKAKL ve SH SDKL grubunda daha fazla olması inflamasyonda silikon maddesinin biyokimyasal özellikleri ve modülüsünün yüksek olmasının etkili olduğunu düşündürmektedir.
7. Farklı kullanım protokolleri ve farklı KL materyalleri konjonktiva impresyon sitolojisindeki Nelson evresinde anlamlı olarak ilerlemeye ve goblet hücre yoğunluğunda anlamlı olarak azalmaya yol açmaktadır.

7- ÖZET

Farklı Kontakt Lens Kullanım Protokollerinde Oküler Yüzeyin Değerlendirilmesi

Amaç: Farklı kontakt lens (KL) kullanım protokollerinin ve farklı KL materyallerinin oküler yüzeye ve gözyaşı fonksiyonlarına etkisini değerlendirmek.

Yöntem: Bu ileriye dönük çalışmaya KL kullanmak isteyen 71 gönüllü birey alındı. Bireyler kullandıkları KL'nin özelliklerine göre üç gruba ayrıldılar. Birinci gruptaki 22 bireye hidrojel günlük kullan-at (1-Day Moist, Johnson & Johnson), ikinci gruptaki 25 bireye silikon hidrojel günlük kullan-at KL (Dailies Total, CIBA Vision), üçüncü gruptaki 24 bireye ise aylık silikon hidrojel KL (Purevision-2 HD, Bausch & Lomb) günlük kullanım protokolünde verildi. Bireylerin KL kullanmadan önce, KL kullanmaya başladıktan bir ve üç ay sonra gözyaşı fonksiyon testleri, oküler yüzey hastalık indeksi (OSDİ) skorları ve gözyaşındaki inflamatuvar maddelerin [interlökin (İL)-6, İL-8, İL-17A, matriks metalloproteinaz (MMP)-9] seviyeleri belirlendi. KL kullanmadan önce ve KL kullanımının üçüncü ayında impresyon sitolojileri değerlendirildi. Oküler yüzey değişiklikleri açısından gruplar birbirleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca her grup kendi içerisinde zamanla meydana gelen değişiklikler açısından değerlendirildi.

Bulgular: KL kullanımından önce gruplar arasında yaş, cinsiyet, gözyaşı fonksiyon testleri (gözyaşı ozmolaritesi, gözyaşı kırılma zamanı (GYKZ), Schirmer testi, Oxford boyanma skoru ve OSDİ skoru) açısından fark yok idi ($p>0.05$). Kullanım öncesi gruplar arasında gözyaşındaki inflamatuvar sitokinler (İL-6, İL-8, İL17A, MMP-9) açısından ve impresyon sitolojisi ile değerlendirilen Nelson evreleri açısından anlamlı fark yok idi ($p>0.05$). KL kullanımının birinci ve üçüncü ayında gruplar arasında gözyaşı fonksiyon testleri açısından anlamlı fark yok idi ($p>0.05$).

Birinci ayda gözyaşındaki İL-6, İL-8, İL-17A miktarları; üçüncü grupta en yüksek, birinci grupta en düşük olmak üzere gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekte idi (hepsi; $p<0.05$). Birinci ayda her üç grup arasında MMP-9 seviyeleri açısından anlamlı fark yok idi ($p=0.49$). Üçüncü ayda gözyaşındaki İL-6, İL-8, İL17A, MMP-9 miktarlarının; birinci grupta en düşük, üçüncü grupta en yüksek olmak üzere gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (hepsi; $p<0.05$).

Birinci grupta zaman içerisinde sadece Schirmer testinde anlamlı düşüş olduğu ($p=0.01$), ikinci grupta da sadece GYKZ'de anlamlı düşüş olduğu ($p=0.01$) diğer gözyaşı fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklik olmadığı saptandı. Üçüncü grupta zamanla OSDİ

skorunda anlamlı yükselme, GYKZ ve Schirmer testinde anlamlı düşüş olduğu tesbit edildi (sırasıyla $p=0.05$, 0.02 ve 0.03).

Zaman içerisinde gözyaşındaki İL-6, İL-8, İL17A ve MMP-9 miktarının her üç grupta da anlamlı olarak yükseldiği tespit edildi ($p<0.05$). İmpresyon sitolojileri değerlendirildiğinde her üç grupta da KL kullanımının üçüncü ayında Nelson evrelerinde anlamlı ilerleme olduğu ($p<0.05$), goblet hücre yoğunluğunda anlamlı azalma olduğu ($p<0.05$) gözlemlendi.

Sonuç: KL kullanımına bağlı olarak erken dönemde oküler yüzeyde inflamasyon artmakta, konjonktivada bazı hücrel değişiklikler meydana gelmektedir. Bu nedenle KL kullananlarda kuru göz gelişimine meyil oluşmaktadır. Günlük kullan-at KL'lerin oküler yüzeyde daha az hasar meydana getirdiği ve kuru göz gelişimine daha az neden olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kontakt lens, gözyaşı fonksiyon testleri, inflamasyon, impresyon sitolojisi.

8- ABSTRACT

Evaluation of Ocular Surface in Different Contact Lens Usage Protocols

Purpose: To evaluate the effects of different contact lens (CL) protocols and different CL materials on the ocular surface and tear functions.

Methods: This prospective study included 71 consenting individuals who wished to use CL. The subjects were divided into three groups according to the features of CL used. Disposable hydrogel CL (1-Day Moist, Johnson & Johnson) was given to 22 individuals at the first group, disposable silicone hydrogel CL (Dailies Total, CIBA Vision) was given to 25 individuals at the second group and monthly silicone hydrogel CL (Purevision-2 HD, Bausch&Lomb) was given to 24 individuals at the third group in daily using protocol. Evaluation was made in respect of tear function tests, ocular surface disease index (OSDI) scores and inflammatory marker [interleukine (IL)-6, IL-8, IL-17A, matrix metalloproteinase (MMP)-9] levels before and at 1 and 3 months after CL usage. Impression cytology was evaluated before and at 3 months after CL usage. The groups were compared with each other in terms of ocular surface changes and intragroup evaluations were made in terms of time-related changes.

Results: Prior to CL usage, no differences were determined between the groups in terms of age, gender, tear function tests (tear osmolarity, tear break-up time (BUT), Schirmer's test, Oxford staining score and the OSDI score) ($p>0.05$). Prior to CL usage, there were no significant differences in terms of inflammatory cytokines in the tears (IL-6, IL-8, IL-17A, MMP-9) and in terms of the phases of Nelson which is evaluated by impression cytology ($p>0.05$). No significant difference was determined between the groups in respect of tear function tests at 1 and 3 months of CL usage ($p>0.05$).

In the first month, a statistically significant difference was determined between the groups in the levels of IL-6, IL-8, IL-17A in the tears, with the highest level in group 3 and the lowest in group 1 (all; $p<0.05$). No significant difference was determined between the groups at first month in respect of the level of MMP-9 ($p=0.49$). At third month, a statistically significant difference was determined between the groups in the levels of IL-6, IL-8, IL-17A, and MMP-9 in the tears, with the lowest level in group 1 and the highest level in group 3 (all; $p<0.05$).

A significant decrease over time was determined in only the Schirmer's test in group 1 ($p=0.01$), only in GYKZ in group 2, and no significant differences in other tear function tests. In group 3, a statistically significant increase was determined over time in the OSDI score and a decrease in the BUT and Schirmer's test ($p=0.05$, $p=0.02$, $p=0.03$ respectively).

A statistically significant increase was determined over time in the levels of IL-6, IL-8, IL-17A and MMP-9 in all three groups. In the third month evaluation of impression cytology, a significant progression was observed in the phase of Nelson ($p<0.05$), and a significant decrease in goblet cell density ($p<0.05$) in all 3 groups.

Conclusion: In the early period, there was increased inflammation on the ocular surface and a series of cell changes in the conjunctiva related to CL use. Therefore, there was a tendency for the development of dry eye in those using CL. The use of daily disposable CL can be considered to cause less damage to the ocular surface and less development of dry eye.

Key Words: Contact lens, tear function tests, inflammation, impression cytology.

9- KAYNAKLAR

- 1- The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):93-107.
- 2- Dillehay SM. Does the level of available oxygen impact comfort in contact lens wear? A review of the literature. *Eye Contact Lens.* 2007;33(3):148-55.
- 3- Cho P, Boost M.V. Daily disposable lenses: The better alternative. *Cont Lens Anterior Eye.* 2013;36(1):4- 12.
- 4- Varikooty J, Keir N, Richter D, Jones LW, Woods C, Fonn D. Comfort response of three silicone hydrogel daily disposable contact lenses. *Optom Vis Sci.* 2013;90(9):945-53.
- 5- Varikooty J, Schulze MM, Dumbleton K, Keir N, Woods CA, Fonn D, et al. Clinical performance of three silicone hydrogel daily disposable lenses. *Optom Vis Sci.* 2015;92(3):301-11.
- 6- Heitz RF. History of contact lenses. *CLAO Guide to Basic Science and Clinical Practice.* 2nd Ed. Boston, Little Brown & Co:1984:1-19.
- 7- McMahon TT, Zandik K. Twenty-five years of contact lenses. *Cornea.* 2000;19(5): 730-40.
- 8- Kandemir H. Kontakt lenslerin tarihçesi. Tamçelik N, Karaçorlu M, Acar S. (Editörler). *Kontakt lensler ve uygulanması.* Birinci baskı. İstanbul: Scala Basım Yayım; 2005. s.1-5.
- 9- Kanpolat A. Kontakt lensler: Dün, bugün, yarın. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics.* 2008;1(1):1-13.
- 10- Or H. Kontakt lenslere genel bir bakış. Tamçelik N, Karaçorlu M, Acar S. (Editörler). *Kontakt lensler ve uygulanması.* Birinci baskı. İstanbul: Scala Basım Yayım; 2005. s.29-44.
- 11- Can İ. Silikon hidrojel kontakt lensler. *Türk Oftalmoloji Derneği 27. Ulusal Oftalmoloji Kurs Kitabı.* Ankara. 2007:165-82.
- 12- Kanpolat A. Silikon hidrojel kontakt lensler ve yenilikler. *MN Oftalmoloji* 2011;18(3):6-12.
- 13- Fırat E, Figen MS. Geleneksel yumuşak kontakt lens materyalleri, üstünlüğü, sorunları, uygulama ve takip çıkarma kuralları. Tamçelik N, Karaçorlu M, Acar S. (Editörler). *Kontakt lensler ve uygulanması'nda.* Birinci baskı. İstanbul: Scala Basım Yayım; 2005. s.69-92.

- 14- Brennan NA, Coles ML, Ang JH. An evaluation of silicone-hydrogel lenses worn on a daily wear basis. *Clin Exp Optom*. 2006; 89(1):18-25.
- 15- Nason RJ, Boshnick EL, Cannon WM, Dubow BW, Freeman MI, Kame RT, et al. Multisite comparison of contact lens modalities. Daily disposable wear vs. conventional daily wear in successful contact lens wearers. *J Am Optom Assoc*. 1994;65(11):774–80.
- 16- Nichols JJ, Mitchell GL, Zadnik K. Daily disposable vs. disposable extended wear: a contact lens clinical trial. *Optom Vis Sci*. 2000;77(12):637–47.
- 17- Saks A, Mack CJ, Rah MJ. Deriving sight and insight from the NSIGHT study: the vision. *Review of Optometry* 2011:8–11.
- 18- Young G, Veys J, Pritchard N, Coleman S. A multi-centre study of lapsed contact lens wearers. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2002; 22(6):516–27.
- 19- Schnider C, Veys J, Hunt C. The use of new 1-DAY ACUVUE in patients claiming dry, sensitive or easily irritated eyes. *Cont Lens Anterior Eye*. 2002;25:206.
- 20- Toker E. Kontakt lens bakım sistemleri. Tamçelik N, Karaçorlu M, Acar S. (Editörler). Kontakt lensler ve uygulanması'nda. Birinci baskı. İstanbul: Scala Basım Yayım; 2005. s.233-55.
- 21- Rosenthal RA, Dassanayake NL, Schlitzer RL, Schlech BA, Meadows DL, Stone RP. Biocide uptake in contact lenses and loss of fungicidal activity during storage of contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2006;32(6):262–6.
- 22- Choy CKM, Cho P, Boost MV. Cytotoxicity and effects on metabolism of contact lens care solutions on human corneal epithelium cells. *Clin Exp Optom*. 2012;95(2):198-206.
- 23- Choy CK, Cho P, Boost MV, Benzie IF. Do multipurpose solutions damage porcine corneal epithelial cells? *Optom Vis Sci*. 2009;86(5):447–53.
- 24- Fahmy M, Long B, Giles T, Wang CH. Comfort-enhanced daily disposable contact lens reduces symptoms among weekly/monthly wear patients. *Eye Contact Lens*. 2010;36(4):215–9.
- 25- Hayes VY, Schnider CM, Veys I. An evaluation of 1-day disposable contact lens wear in a population of allergy sufferers. *Cont Lens Anterior Eye*. 2003;26(2): 85–93.
- 26- Keay L, Radford C, Dart JK, Edwards K, Stapleton F. Perspective on 15 years of research: reduced risk of microbial keratitis with frequent-replacement contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2007;33(4):167–8.

- 27- Sauer A, Bourcier T, French Study Group for Contact Lenses Related Microbial Keratitis. Microbial keratitis as a foreseeable complication of cosmetic contact lenses: a prospective study. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(5): e439–42.
- 28- Şengör T. Kornea ve kontakt lens ilişkisi. *Türk Oftalmoloji Derneği 27. Ulusal Oftalmoloji Kurs Kitabı.* Ankara. 2007:3-12.
- 29- Gürdal C. Kornea fizyolojisi ve kontakt lensler. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics.* 2008;1(1):14-17.
- 30- Kallinikos P and Efron N. On the etiology of keratocyte loss during contact lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(9):3011-20.
- 31- Ren DH, Petroll WM, Jester JV Ho-Fan J, Cavanagh HD. Short term hypoxia downregulates epithelial cell desquamation in vivo, but does not increase *Pseudomonas aeruginosa* adherence to exfoliated human corneal epithelial cells. *CLAO J.* 1999;25(5):73-9.
- 32- Mc Canna D J, Driot JY, Hartsook R, Ward K. Rabbit models of contact lens associated corneal hypoxia: a review of the literature. *Eye Contact Lens.* 2008;34(3):160-5.
- 33- Lin MG, Polse KA. Hypoxia overnight wear and tear stagnation effects on the corneal epithelium: data and proposed model. *Eye Contact Lens.* 2007;33(6): 378-81.
- 34- Holden BA, Mertz G. Clinical oxygen levels to avoid corneal edema for Daily and extended wear contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25(10):1161-7.
- 35- Başer E.F. Konjonktiva lens ilişkisi. *Türk Oftalmoloji Derneği 27. Ulusal Oftalmoloji Kurs Kitabı.* Ankara. 2007:13-22.
- 36- Gürdal C. Limbus bölgesi ve kontakt lens ilişkisi. *Türk Oftalmoloji Derneği 27. Ulusal Oftalmoloji Kurs Kitabı.* Ankara. 2007:23-30.
- 37- Gürdal C. Oküler yüzey - kuru göz ve kontakt lens ilişkisi. *MN Oftalmoloji* 2010;17(3): 60-4.
- 38- Gürdal C, Şengör T, Onmuş H et al. Effects of extended-wear soft contact lenses on the ocular surface and central corneal thickness. *Ophthalmologica* 2003;217(5): 329-36.
- 39- Erda N. Gözyaşı film tabakası ve kontakt lens ilişkisi. *Türk Oftalmoloji Derneği 27. Ulusal Oftalmoloji Kurs Kitabı.* Ankara. 2007: 31-37.
- 40- Can İ. Uzun süreli kullanımlı yumuşak kontakt lensler. Tamçelik N, Karaçorlu M, Acar S. (Editörler). *Kontakt lensler ve uygulanması.* Birinci baskı. İstanbul: Scala Basım Yayım; 2005. s.93-122.

- 41- Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, Willcox MD. The effect of short term contact lens wear on the tear film and ocular surface characteristics of tolerant and intolerant wearers. *Cont Lens Anterior Eye*. 2006;29(1):41-7.
- 42- Mishima S. Soft contact lenses. St Louis CV Mosby Co. 1972. 19-36.
- 43- De Vos AF, Hoekzama R, Kijlstra A. Cytokines and uveitis, a review. *Curr Eye Res*. 1992;11(6):581-97.
- 44- Thakur A, Willcox MD. Contact lens wear alters the production of certain inflammatory mediators in tears. *Exp Eye Res*. 2000;70(3):255–9.
- 45- Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine – 40 years in immunology. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:1–21.
- 46- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265(3):621–36.
- 47- Torres PF, Kijlstra A. The role of cytokines in corneal immunopathology. *Ocul Immunol Inflamm*. 2001;9(1):9–24.
- 48- Malecaze F, Chollet P, Cavrois E, Vta N, Arne JL, Ferrara P. Role of interleukin 6 in the inflammatory response after cataract surgery. An Experimental and clinical study. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(12):1681-3.
- 49- Lee SJ, Li Z, Sherman B, and Foster CS. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(13):3522-5.
- 50- Tishler M, Yaron I, Geyer O, Shiraz, I, Naftaliev E, and Yaron M. Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjögren's syndrome. *Ophthalmology*. 1998;105(12):2327-9.
- 51- Murray PI, Hoekzema R, van Haren MA, de Hon FD, Kijlstra A. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(5):917-20.
- 52- Thakur A, Willcox MD, and Stapleton F. The proinflammatory cytokines and arachidonic acid metabolites in human overnight tears: homeostatic mechanisms. *J Clin Immunol*. 1998;18(1):61-70.
- 53- Mesquida M, Leszczynska A, Llorenç V, Adan A. Interleukin-6 blockade in ocular inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol*. 2014;176(3):301–9.
- 54- Elner VM, Strieter RM, Pavilack MA, Enler SG, Remick DG, Danforth JM, et al. Human corneal interleukin-8, IL-1 and TNF-induced gene expression and secretion. *Am J Pathol*. 1991;139(5): 977-88.

- 55- Murphy PM. Chemokines and chemokine receptors. Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM (eds). Clinical immunology principles and practice. Third edition, Philadelphia. Mosby Elsevier Limited International Ltd, 2008; 139-71.
- 56- Smit EE, Sra SK, Grabowski LR, Ward SL, Trocme SD. Modulation of IL-8 and RANTES release in human conjunctival epithelial cells. *Cornea*. 2003;22(4):332-7.
- 57- Santacruz C, Linares M, Garfias Y, Loustaunau LM, Pavon L, Perez-Tapia SM, et al. Expression of IL-8, IL-6 and IL-1 β in tears as a main characteristic of the immune response in human microbial keratitis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):4850-64.
- 58- Hashida N, Ohguro N, Yamamoto S, Nakagawa Y, Tano Y. Unusual neutrophil infiltration under the soft contact lens in a patient with Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47(5):469–72.
- 59- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res*. 1999;19(3):201–11.
- 60- Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti- *Candida albicans* host defense in mice. *J Infect Dis*. 2004;190(3):624–31.
- 61- Cortez DM, Feldman MD, Mummidi S, Valente AJ, Steffensen B, Vincenti M, et al. IL-17 stimulates MMP-1 expression in primary human cardiac fibroblasts via p38. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293(6):3356–65.
- 62- Chi W, Zhu X, Yang P, Lui X, Lin X, Zhou H, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behcet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):3058–64.
- 63- Afonso A, Sobrin L, Monroy DC, et al. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1a concentration and fluorescein tear clearance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40(11):2506–12.
- 64- Sambursky R, O'Brien TP. MMP-9 and the perioperative management of LASIK surgery. *Curr Opin in Ophthalmol*. 2011;22(4):294–303.
- 65- Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(12):4293–301.
- 66- Egbert P.R, Lauber S, Maurice D.M. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol*. 1977;84:798-800.

- 67- Nelson J D. Impression cytology. *Cornea*. 1988;7(1):71-81.
- 68- Gilbert J M, Weiss J S, Sattler A L, Koch J M. Ocular manifestasions and impression cytology of anoreksia nervosa. *Ophthalmol*. 1990;97(8):1001-7.
- 69- Nelson J D. Wright J D. Conjunctival goblet cell density in ocular surface disease. *Arch. Ophthalmol*. 1984;102(7):1049-51.
- 70- Uchino E, Sonoda S, Kinukawa N, Sakamoto T. Alteration pattern of tear cytokines during the course of a day: diurnal rhythm analyzed by multicytokine assay. *Cytokine*. 2006;33(1):36-40.
- 71- Nakamura Y, Sotozono C, Kinoshita S. Inflammatory cytokines in normal human tears. *Curr Eye Res* 1998;17(6):673-6
- 72- Albertz JM. Conjunktival histologic findings of dry eye and non-dry eye contact lens wearing subjects. *CLAO J*. 2001;27(1):35-40.
- 73- Chalmers RL, Begley CG. Dryness symptoms among an unselected clinical popolarion with and without contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2006;29(1):25-30.
- 74- Foulks GN. What is Dry Eye and What Does It Mean to the Contact Lens Wearer? *Eye Contact Lens* 2003;29(1): 96-100.
- 75- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J*. 1995;21(4):221-32.
- 76- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75-93.
- 77- Richdale K, Sinnott LT, Skadahl E, Nichols JJ. Frequency of and Factors Associated With Contact Lens Dissatisfaction and Discontinuation. *Cornea*. 2007;26(2):168-74.
- 78- 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(4):1319-28.
- 79- Guillon M, Maissa C. Dry eye symptomatology of soft contact lens wearers and nonwearers. *Optom Vis Sci*. 2005;82(9):829-34.
- 80- Quinn TG. Turning dropouts in to success stories. *CL Spectrum* 1995;43-7.
- 81- Aslan Bayhan S, Bayhan HA, Muhafiz E, Bekdemir Ş, Gürdal C. Effects of osmoprotective eye drops on tear osmolarity in contact lens wearers. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(4):283-9.

- 82- Sack RA, Sathe S, Beaton A. Tear Turnover and Immune and Inflammatory Processes in the Open-Eye and Closed-Eye Environments: Relationship to Extended Wear Contact Lens Use. *Eye Contact Lens*. 2003;29(1):80-2.
- 83- Nomura K, Nakao M, Matsubara K. Subjective symptom of eye dryness and lifestyle factors with corneal neovascularization in contact lens wearers. *Eye Contact Lens*. 2004;30(2):95-8.
- 84- Dogru M, Ward SK, Wakamatsu T, Ibrahim O, Schnider C, Kojima T, et al. The effects of 2 week senofilcon-A silicone hydrogel contact lens daily wear on tear functions and ocular surface health status. *Cont Lens Anterior Eye*. 2011;34(2):77-82.
- 85- Morgan PB, Efron N. In vivo dehydration of silicone hydrogel contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2003;29(3):173-6.
- 86- Efron N. Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(4):398–436.
- 87- Schultz CL, Kunert KS. Interleukin-6 levels in tears of contact lens wearers. *J Interferon Cytokine Res*. 2000;20(3):309–10.
- 88- Chalmers RL, Keay L, McNally J, Kern J. Multicenter case-control study of the role of lens materials and care products on the development of corneal infiltrates. *Optom Vis Sci*. 2012;89(3):316-25.
- 89- Poyraz C, Irkeç M, Mocan MC. Elevated Tear Interleukin-6 and Interleukin-8 Levels Associated With Silicone Hydrogel and Conventional Hydrogel Contact Lens Wear. *Eye Contact Lens*. 2012;38(3):146-9.
- 90- Kallinikos P, Morgan P, Efron N. Assessment of Stromal Keratocytes and Tear Film Inflammatory Mediators During Extended Wear of Contact Lenses. *Cornea*. 2006;25(1):1–10.
- 91- Szczotka-Flynn L, Jiang Y, Raghupathy S, Bielefeld RA, Garvey MT, Jacobs MR, et al. Corneal inflammatory events with daily silicone hydrogel lens wear. *Optom Vis Sci*. 2014;91(1):3-12.
- 92- Willcox MD, Harmis N, Cowell, Williams T, Holden. Bacterial interactions with contact lenses; effects of lens material, lens wear and microbial physiology. *Biomaterials*. 2001;22(24):3235-47.
- 93- Forster JF, Forster EF, Yeung KK, Ye P, Chung MY, Tsui A, et al. Prevalence of contact lens related complications: UCLA contact lens study. *Eye Contact Lens*. 2009;35(4):176-80.

- 94- Suwala M, Glasier MA, Subbaraman LN, Jones L. Quantity and conformation of lysozyme deposited on conventional and silicone hydrogel contact lens materials using an in vitro model. *Eye Contact Lens*. 2007;33(3):138–43.
- 95- Cheung SW, Cho P, Chan B, Choy C, Ng V. A comparative study of biweekly disposable contact lenses: silicone hydrogel versus hydrogel. *Clin Exp Optom*. 2007;90(2):124–31.
- 96- Chalmers RL, Wagner H, Mitchell GL, Lam DY, Kinoshita BT, Jansen ME, et al. Age and other risk factors for corneal infiltrative and inflammatory events in young soft contact lens wearers from the contact lens assessment in youth (CLAY) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(9):6690–6.
- 97- Kalsow CM, Reindel WT, Merchea MM, Bateman KM, Barr JT. Tear cytokine response to multipurpose solutions for contact lenses. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1291–302.
- 98- Holden BA, Sweeney, DF, Vannas A, Nilsson, KT, Efron N. Effects of long-term extended contact lens wear on the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(11):1489–501.
- 99- Liu, ZG, Pflugfelder SC. The effects of long-term contact lens wear on corneal thickness, curvature, and surface regularity. *Ophthalmology*. 2000;107(1):105–11.
- 100- Smith VA, Rishmawi H, Hussein H, Easty DL. Tear film MMP accumulation and corneal disease. *Br. J. Ophthalmol*. 2001;85(2):147–53.
- 101- Meller D, Li DQ, Tseng SC. Regulation of Collagenase, stromelysin and gelatinase B in human conjunctivochalasis fibroblasts by interleukine-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(10):2922–9.
- 102- Li DQ, Shang TY, Kim H, Solomon A, Lokeshwar BL, Pflugfelder SC. Regulated expression of collagenases MMP-1, -8, and -13 and stromelysins MMP-3, -10, and -11 by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(7):2928–36.
- 103- Knop E, Brewitt H. Conjunctival cytology in asymptomatic wearers of soft contact lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230(4):340–7.
- 104- Tseng SC. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmol*. 1985;92(6):728–33.
- 105- Simon P, Jaison SG, Chopra SK, Jacob S. Conjunctival impression cytology in contact lens wearers. *Ind J Ophthalmol*. 2002;50(4):301–6.

- 106- Adar S, Kanpolat A, Surucu S, et al. Conjunctival impression cytology in patients wearing contact lenses. *Cornea*. 1997;16(3):289-94.
- 107- Thatcher RW, Darougar S, Jones BR. Conjunctival impression cytology. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(4):678-81.
- 108- Anshu Munshi MM, Sathe V, Ganar A. Conjunctival impression cytology in contact lens wearers. *Cytopathology*. 2001;12(5):312-20.
- 109- Aragona P, Ferreri G, Micali A, Puzzola D. Morphological changes of the conjunctival epithelium in contact lens wearers evaluated by impression cytology. *Eye*. 1998;12(3):461-6.
- 110- Tomatir DK, Erda N, Gürlü VP. Effects of different contact lens materials and contact lens wearing periods on conjunctival cytology in asymptomatic contact lens wearers. *Eye Contact Lens*. 2008;34(3):166-8.
- 111- Saini JS, Rajwanshi A, Dhar S. Clinicopathological correlation of hard contact lens related changes in tarsal conjunctiva by impression cytology. *Acta Ophthalmol*. 1990;68(1):65-70.
- 112- Marner K. "Snake – Like" appearance of nuclear chromatin in conjunctival epithelial cells from patients with keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol*. 1980;58(5):439-53.