



**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA  
OKÜLER YÜZEY ÖZELLİKLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Arş.Grv.Dr. Serkan ÖZCAN**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Mustafa DOĞAN**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**AFYONKARAHİSAR 2016**

**T. C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA**  
**OKÜLER YÜZEY ÖZELLİKLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Arş.Grv.Dr. Serkan ÖZCAN**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. Mustafa DOĞAN**

**Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu**  
**Birimince 15.TUS.17 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**AFYONKARAHİSAR**  
**2016**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı: İNFLAMATUAR BAĞIRSAK**  
**HASTALIKLARINDA OKÜLER YÜZEY ÖZELLİKLERİ**

**Tezi Hazırlayan** : Dr. Serkan ÖZCAN  
**Tez Savunma Tarihi** : 14.10.2016  
**Tez Kabul Tarihi** : 14.10.2016  
**Tez Danışmanı** : Yrd.Doç.Dr. Mustafa DOĞAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda  
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Başkan**  
Yrd.Doç.Dr. Reşat DUMAN  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**Üye**  
Yrd. Doç. Dr. Mustafa DOĞAN  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**Üye**  
Yrd.Doç.Dr. Sabahattin SÜL  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**ONAY**

**DEKAN**  
Prof. Dr. Adem ASLAN

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, tezimin hazırlanması aşamasında hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa DOĞAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde büyük emeği olan ve halen birlikte çalıştığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ümit Übeyt İNAN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sibel İNAN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Reşat DUMAN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Rahmi DUMAN'a, daha önce birlikte çalıştığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Güliz Fatma YAVAŞ'a, Sayın Doç. Dr. Tuncay KÜSBECİ'ye;

Birlikte çalışmaktan hep mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer personel arkadaşlarımıza;

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim boyunca, tezimin yazım aşamasında, desteğini her koşulda eksik etmeyen değerli eşim Hilal'e,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sonsuz minnettarlık duyduğum anneme, babama ve tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Serkan ÖZCAN

AFYON, 2016

## İÇİNDEKİLER

|                                                       | Sayfa No |
|-------------------------------------------------------|----------|
| TEŞEKKÜR .....                                        | ii       |
| İÇİNDEKİLER .....                                     | iii      |
| ŞEKİLLER ÇİZELGESİ .....                              | vi       |
| TABLolar ÇİZELGESİ .....                              | vii      |
| KISALTMALAR VE SEMBOLLER.....                         | viii     |
| 1. GİRİŞ .....                                        | 1        |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                | 3        |
| 2.1. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANIMI.....       | 3        |
| 2.1.1. Crohn Hastalığı Tanımı .....                   | 3        |
| 2.1.2. Ülseratif Kolit Tanımı.....                    | 4        |
| 2.2. ETYOPATOGENEZ.....                               | 4        |
| 2.3. ÇEVRESEL FAKTÖRLER .....                         | 4        |
| 2.4. GENETİK FAKTÖRLER .....                          | 6        |
| 2.5. İBH İMMÜNOPATOGENEZİ .....                       | 6        |
| 2.6. ANATOMİK DAĞILIM .....                           | 7        |
| 2.7. HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER .....                  | 7        |
| 2.8. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA TANI.....   | 8        |
| 2.8.1. Ülseratif Kolit .....                          | 8        |
| 2.8.2. Crohn Hastalığı .....                          | 8        |
| 2.9. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA TEDAVİ..... | 9        |
| 2.10. EKSTRAİNTESTİNAL BELİRTİLER .....               | 9        |
| 2.10.1. Ekstraintestinal Belirtilerde Patogenez ..... | 10       |
| 2.10.2. Eklem Belirtileri (Artropatiler).....         | 10       |

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| 2.10.3. Deri Belirtileri.....                  | 10 |
| 2.10.4. Göz Belirtileri .....                  | 11 |
| 2.10.5. Episklerit.....                        | 12 |
| 2.10.6. Sklerit.....                           | 12 |
| 2.10.7. Kornea Tutulumu .....                  | 13 |
| 2.10.8. Üveit.....                             | 13 |
| 2.10.9. Retina Bulguları.....                  | 13 |
| 2.10.10. Orbital Bulgular .....                | 14 |
| 2.10.11. Nörooftalmolojik Komplikasyonlar..... | 14 |
| 2.10.12. Diğer Komplikasyonlar.....            | 14 |
| 2.10.13. Hepatobiliyer Belirtiler .....        | 14 |
| 2.10.14. Genitoüriner Belirtiler.....          | 14 |
| 2.10.15. Hematolojik Belirtiler .....          | 15 |
| 2.10.16. Trombo Embolik Belirtiler .....       | 15 |
| 2.10.17. Pulmoner Belirtiler .....             | 15 |
| 2.10.18. Metabolik Kemik Hastalığı.....        | 15 |
| 2.11. OKÜLER YÜZEY .....                       | 15 |
| 2.11.1. Kornea.....                            | 16 |
| 2.11.2. Konjonktiva .....                      | 18 |
| 2.11.3. Gözyaşı .....                          | 18 |
| 2.11.3.1. Gözyaşının Yapısı .....              | 19 |
| 2.12. KURU GÖZ .....                           | 23 |
| 2.12.1. Patogenez .....                        | 24 |
| 2.12.2. Etiyoloji Ve Sınıflandırma.....        | 25 |
| 2.12.3. Klinik .....                           | 25 |

|                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.12.4. Kuru Göz Ve Oküler Yüzey Hastalıklar Tanısında Kullanılan Yöntemler ..... | 26        |
| 2.12.4.1. Semptomları Değerlendiren Soru Formları (Anketler) .....                | 26        |
| 2.12.4.2. Oküler Yüzey Boyanmasının Değerlendirilmesi .....                       | 27        |
| 2.12.4.3. Gözyaşı Film Stabilitésinin Değerlendirilmesi .....                     | 28        |
| 2.12.4.4. Gözyaşı Miktarının Belirlenmesi .....                                   | 28        |
| 2.12.4.4.1. Schirmer Testi .....                                                  | 28        |
| 2.12.4.4.2. Fenol Kırmızısı İplik Testi .....                                     | 29        |
| 2.12.4.5. Gözyaşı Osmolaritesinin Ölçülmesi .....                                 | 29        |
| 2.12.4.6. Konjonktivanın Sitolojik İncelenmesi .....                              | 30        |
| 2.12.5. Kuru Göz Ve Hiperosmolarite .....                                         | 32        |
| 2.12.6. Kuru Göz Ve Oküler Yüzey İnflamasyonu .....                               | 32        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                                                   | <b>34</b> |
| 3.1. SCHİRMER 1 TESTİ .....                                                       | 35        |
| 3.2. GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANI ÖLÇÜMÜ .....                                          | 35        |
| 3.3. KORNEAL VE KONJONKTİVAL BOYANMA DEĞERLENDİRMESİ ...                          | 35        |
| 3.4. KONJONKTİVAL İMPRESYON SİTOLOJİSİ .....                                      | 36        |
| 3.5. OSDI (OCULAR SURFACE DİSEASES INDEX) SKORLAMASI .....                        | 38        |
| 3.6. İSTATİKSEL ANALİZ .....                                                      | 40        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                                          | <b>41</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                                          | <b>50</b> |
| <b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>                                              | <b>56</b> |
| <b>ÖZET .....</b>                                                                 | <b>57</b> |
| <b>SUMMARY .....</b>                                                              | <b>58</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR .....</b>                                                         | <b>59</b> |

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

|                 |                                                                              |    |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> | Oxford şeması ile korneal ve konjonktival boyanmanın derecelendirilmesi..... | 36 |
| <b>Şekil 2.</b> | OSDI (Allergan Inc, Irvine, Calif) (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi).....      | 39 |
| <b>Şekil 3.</b> | Schirmer’e göre saptanan hasta sayıları.....                                 | 45 |
| <b>Şekil 4.</b> | GYKZ skor sonuçlarının şiddetine göre saptanan hasta sayıları.....           | 46 |
| <b>Şekil 5.</b> | OSDİ skor sonuçlarının şiddetine göre saptanan hasta sayıları.....           | 47 |
| <b>Şekil 6.</b> | Oxford skalasına göre saptanan hasta sayıları.....                           | 48 |

## TABLÖLAR ÇİZELGESİ

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> İBH etyolojisinde suçlanan mikroorganizmalar .....                  | 5  |
| <b>Tablo 2.</b> Kuru göz sınıflandırması (DEWS 2007).....                           | 24 |
| <b>Tablo 3.</b> Konjonktival impresyon sitolojisi Nelson Evreleme sistemi .....     | 31 |
| <b>Tablo 4.</b> Tseng Evreleme Sistemi (Tseng 1985).....                            | 31 |
| <b>Tablo 5.</b> Saini Evreleme Sistemi (Saini, Rajwanshi, and Dhar 1990).....       | 32 |
| <b>Tablo 6.</b> Hastaların demografik verileri .....                                | 41 |
| <b>Tablo 7.</b> Nelson evreleme sistemine göre impresyon sitolojisi oranları .....  | 42 |
| <b>Tablo 8.</b> Hastaların ve kontrol grubuna ait oküler yüzey test sonuçları ..... | 43 |
| <b>Tablo 9.</b> Hastaların ve kontrol grubuna ait oküler yüzey test sonuçları ..... | 44 |

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER

**İBH** : İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

**ÜK** : Ülseratif Kolit

**CH** : Crohn Hastalığı

**GİS** : Gastrointestinal Sistem

**EİB** : Ekstraintestinal Belirtiler

**SSKR** : Santral Seröz Koryoretinopati

**OKS** : Oral Kontraseptifler

**GYKZ** ; Gözyaşı Kırılma Zamanı

**OSDİ** : Ocular Surface Diseases Index

**μ** : Mikron

**mm** : Milimetre

**μl** : Mikrolitre

**sn** : Saniye

## 1. GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) içinde bulunan, ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığı (CH) gastrointestinal sistemin (GİS) kronik seyirli etyolojisi net olarak bilinmeyen hastalıklardır. Sistemik inflamasyona da neden olan bu hastalıklar ekstraintestinal belirtilere ve komplikasyonlara neden olmaktadır. [1–3] İBH ile birlikte görülen ekstraintestinal belirtiler (EİB) bu hastalıkların sistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir. Hepatobiliyer, kas ve iskelet sistemi, deri, göz, genitoüriner, vasküler ve hematolojik, kardiyak, pulmoner, endokrin ve metabolik gibi hemen hemen birçok organ sistemi ile ilişkili EİB görülebilmektedir [4–7].

İnflamatuvar bağırsak hastalığı hastalarında oküler belirtiler sıklığının araştırıldığı birçok çalışmada oküler komplikasyon oranı %3,5 ile %12 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu bulgular; blefarit, konjonktivit, kuru göz, episklerit, sklerit, skleromalazi, keratit, korneal ülser, keratopati, limbal infiltratlar, ön üveit, papillit, nörobulbar nörit, santral seröz koryoretinopati (SSKR), koroidit, vaskülit, orbital selülit, myozit, orbital pseudotümör gibi çeşitli göz lezyonları görülebileceği rapor edilmiştir. [8–12]

İnflamatuvar bağırsak hastalığı hastalarının bağırsak tutulumunda lokal inflamasyon suçlanırken, EİB’de sistemik inflamasyon suçlanmaktadır. İBH hastalarında kuru göz semptomlarına neden olan etyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. İBH de lakrimal bezin inflamasyonu gelişmekte böylece objektif testlerle kanıtlanabilen gözyaşı üretimi azalmaktadır. İBH hastalarının % 5’inden daha azında Sjögren sendromu görülmektedir. [13,14] Ayrıca asemptomatik kuru göz prevelansı romatoid artrit gibi diğer sistemik inflamatuvar hastalıklarda yüksek oranda not edilmiştir. [15] Bu da bize otoantikorların neden olduğu düşük dereceli inflamasyonun, lakrimal bezde gözyaşı üretimini azalttığını göstermiştir.

Çeşitli göz komplikasyonları olan ÜK ve CH hastalarında oküler yüzey özelliklerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan ve takipli hastalara schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, korneal ve konjonktival floresein boyanması, oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI)

anketi ve konjonktival impresyon sitolojisi testleri uygulanmıştır. Bu sonuçların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak analiz edilmesi planlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANIMI**

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen kronik seyirli idiyopatik hastalıklardır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) iki majör klinik formudur. Makroskopik ve mikroskopik olarak her iki hastalığa ait özellikleri de taşıdığı için net olarak sınıflandırılmayan, olguların % 10-15'ini oluşturan klinik durum “indeterminate kolit” olarak tanımlanmaktadır. İBH tanısında patognomonik veya tanı koydurucu özel bir test olmadığından hastalardaki klinik, endoskopik ve histolojik özelliklere tanı konulur. Bu gruptaki hastalıkların başlıca ortak özellikleri; alevlenme ve remisyon dönemleri ile devam eden kronik seyir, genetik yatkınlık, ekstraintestinal belirtiler ve uzun hastalık döneminde görülebilen kolon kanseri riskidir [2,3].

Crohn hastalığı ve ÜK, İBH'nin iki major formu olup, hem lokal hem de sistemik inflamasyon ile karakterize hastalıklardır. GİS semptomlarından lokal inflamasyon sorumluyken, EİB'lerden sistemik inflamasyon sorumlu olduğu düşünülmektedir. Etyolojileri tam belli olmamakla birlikte genetik, çevresel, mikrobiyel etkenler ve özellikle immunité arasında kompleks etkileşim sonucu oluştukları düşünülmektedir [1]

#### **2.1.1. Crohn Hastalığı Tanımı**

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar tüm GİS'i tutabilmektedir. Bağırsak duvarında tüm katmanları transmural tutan ve segmental, yama tarzı atlayıcı tutulum sergileyen bir inflamatuvar bağırsak hastalığı tipidir [3,16]. Bağırsak rezeksiyonları gibi tekrarlayıcı cerrahiye ihtiyaç duyulan, stenoz, apse, fistül gibi komplikasyonlara yol açan ve yaşam kalitesini anlamlı olarak azaltabilen bir hastalıktır. Hastalığın başlama yaşı bimodal dağılım göstererek semptomlar kendini 15-25 yaş (erken yetişkin dönemde) ve 40-60 yaş arasında gösterebilir [3,17,18].

### 2.1.2. Ülseratif Kolit Tanımı

Ülseratif Kolit (ÜK); kolon ve rektumda mukozal/submukozal inflamasyon, ülserasyon ve rejenerasyonu ile karakterize etyolojisi bilinmeyen GİS ve ekstraintestinal semptomlar gösteren alevlenme ve remisyon dönemlerinin birbirini izlediği kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. CH'ye göre prevalansı 2 kat daha fazladır ve hastalığın başlama yaşı CH'de olduğu gibi bimodal eğilim göstermektedir.

### 2.2. ETYOPATOGENEZ

Ülseratif kolit ve CH etyopatogenezi, yapılan yoğun araştırmalara rağmen tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalık gelişiminde ve duyarlılıkta tek bir nedenden ziyade kompleks nedenler sebep olmaktadır. Çeşitli çevresel faktörler ve konakçı ait faktörlerin (örneğin; genetik, epitelyal, immün ve non-immün) rol oynadığı düşünülmektedir. Bağışıklık sistemi, enterik komensal ve patolojik mikroorganizmalar ve konakçı genotipinin karmaşık etkileşimi sonrası İBH geliştiği düşünülmektedir [19].

### 2.3. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

İnflamatuvar bağırsak hastalığında çevresel faktörler genetik duyarlı bireylerde hastalığın ortaya çıkışını sağlayan veya hızlandıran etkenler olarak önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda birçok çevresel faktörün İBH gelişimiyle ilişkili olabileceği öne sürülse de bunların çok az kısmıyla İBH arasında ilişki kurulabilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarla yüksek sosyo-ekonomik düzeye sahip kişilerde; endüstrileşmiş ülkelerde veya aynı ülkenin büyük kentlerinde, stres faktörü yoğun kişilerde daha çok görüldüğü gösterilmiştir [20]

**Sigara;** İBH ile sigara içmek arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda sigara içenlerde ÜK'nin daha az görüldüğü, aksine CH alevlenmelerini artırdığı tespit edilmiştir [21].

**Apendektomi;** Bazı çalışmalarda apendektominin ÜK gelişmesini önlediği iddia edilmiştir [22,23]. Apendektominin CH gelişme riskini artırdığı bildirilmesine karşın, yapılan bir meta-analizde apendektomi sonrası erken dönemde CH gelişmesinde anlamlı bir artış olduğu ancak zamanla bu ilişkinin azaldığı rapor edilmiştir [24,25].

**Değişmiş bağırsak florası;** Simbiyotik yaşamın bozulması veya bağırsağın mikrobiyal yapısında dengesizlik gelişmesi İBH gelişimine neden olabilir. Viral, bakteriyel ve paraziter birçok etken etyolojiyle ilişkilendirilmeye çalışılmış (Tablo 1), ancak en kuvvetli ilişkiler genellikle bakteriyel etkenler ile kurulabilmiştir. Bu ilişki halen ispat edilememiştir [26–29].

**Tablo 1. İBH etyolojisinde suçlanan mikroorganizmalar**

| <b>VİRÜSLER</b>             | <b>BAKTERİLER</b>       | <b>PARAZİTLER</b> |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------|
| Adenovirüsler               | Brucella spp.           | Borrelia spp.     |
| Epstein-Barr virüs          | Chlamidia spp.          | Toxoplasma gondii |
| Sitomegalovirüs             | Campylobacter spp.      | Treponema spp.    |
| Flu virüs                   | Escherchia coli         |                   |
| Coronavirüs                 | Helicobacter spp.       |                   |
| Rotavirüs                   | Legionella spp.         |                   |
| Measles virüs               | Mycobacterium spp.      |                   |
| Respiratory sinsityal virüs | Pseudomonas spp.        |                   |
| Para influenza tip2-3       | Salmonella spp.         |                   |
| Bovin viral diyare virüs    | Staphylococcus spp.     |                   |
|                             | Streptococcus spp.      |                   |
|                             | Shigella spp.           |                   |
|                             | Yersinia spp.           |                   |
|                             | Enterococcus            |                   |
|                             | Listeria monocytogenes  |                   |
|                             | Bacteroides burgdorferi |                   |

**Oral Kontraseptifler (OKS);** Bazı çalışmalarda OKS'ler ile İBH gelişimi arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür [30,31].

**İzotretinoin;** Akne vulgaris tedavisinde kullanılan oral izotretinoinin İBH gelişmesindeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalar yapılmış, ancak sonuçlar farklılık göstermiştir. 2007 yılında Reddy ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede literatürde bildirilen vakalar incelenmiş ve arada bir ilişki olabileceği sonucuna varılmıştır [32].

## **2.4. GENETİK FAKTÖRLER**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı patogenezi hakkındaki tüm teoriler hastalığın genetik temelleriyle ilişkilendirilmektedir. Aile öyküsü en önemli risk faktörü olarak düşünülmektedir. Genetik faktörlerin rolü kompleks olup, tek bir gen modeli ile açıklanamamaktadır. Heterojen poligenik genetik bozukluklar çevresel faktörlerden etkilenmektedir.

Hastaların birinci derece akrabalarında risk yaklaşık %15 olarak belirtilmiştir [33]. Birinci derece akrabalarda hastalığa rastlanma oranı, CH'de ÜK'ye göre daha fazladır. Birinci derece akrabalarda İBH gelişme riski ÜK'de 15 kat ve CH'de 35 kat arttığı rapor edilmiştir [19,34,35].

## **2.5. İBH İMMÜNOPATOGENEZİ**

Vücudun temel besin ihtiyaçlarının karşılanması için yapılan işlemler sırasında bağırsaklar zararsız maddeler ile enfeksiyöz ve toksik ajanları ayırt etmelidir. Bu görevi yapabilmesi için bağırsağın dayandığı temel savunma mekanizmaları etkin bir bariyer ve doğuştan/kazanılmış bağışıklık sistemidir.

İBH immünopatogenezi geçici 3 farklı evreden oluşur:

- 1) Enfeksiyon gibi bazı çevresel faktörlerin veya kalıtsal mukozal bariyer bozukluklarının kolaylaştırmasıyla, luminal içeriğin aşağı dokulara geçebilmesi,
- 2) Makrofajlardan pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesindeki bozukluğa bağlı olarak, yabancı moleküllerin bağırsak duvarından temizlenmesinde bozulma,

3) Kronik inflamatuvar cevaba yol açarak karakteristik İBH lezyonlarının gelişmesine olanak sağlayan kompensatuvar kazanılmış immün cevap.

## **2.6. ANATOMİK DAĞILIM**

Crohn hastalığı hastalarında ağızdan anüse kadar tüm GİS tutulumu olabilir. ÜK'de görülen relatif homojen kesintisiz tutulumdan farklı olarak CH segmental ve barsağın tüm katlarını tutan bir tutulum gösterir, arada sağlam bölgeler bırakır. CH'lilerin yaklaşık %80'inde ince bağırsak; özellikle de terminal ileum tutulumu vardır. Vakaların %50'sinde hem ileum hem de kolon tutulumunun birlikte olduğu ileokolit vardır. Yalnızca %20'sinde tek başına kolon tutulumu görülür. ÜK hastalığının aksine yarısında rektum korunmuştur. Vakaların 1/3'ünde ise perianal hastalık tespit edilir. Hastaların %5'den daha azında ağırlıklı olarak ağız ve diğer GİS tutulumu görülür.

Ülseratif kolit hastalığında hedef organ kolondur. Hastalık her zaman rektumdan başlayarak, proksimale doğru farklı uzunluklarda yayılım gösterir. ÜK'de inflamatuvar cevap mukoza ve submukozaya sınırlıdır. Rektumdan başlayarak hastalık yapar. %95 olguda rektum tutulumu vardır. Kolon tutulumuna göre proktosigmoidit, sol kolon koliti ve pankolit olarak ayrılır. Nadiren ileoçekal valvin hastalığına bağlı olarak 'backwash ileit' olarak tabir edilen ince bağırsak tutulumu ortaya çıkabilir. Hastaların 1/3'ü pankolit olup %30-40'ı rektosigmoid bölgeye sınırlıdır [3,36].

## **2.7. HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER**

Crohn hastalığında inflamatuvar süreç bağırsağın tüm katlarını içererek transmural tutulum özelliği gösterirken, ÜK'de inflamasyon yüzeyseldir ve mukoza, submukozaya sınırlıdır. CH'de kronik inflamatuvar hücrelerde artış ve lenfoid hiperplazi bulunurken, vakaların %50-60'ında granülom oluşumu vardır. Bu granülomlar tipik olarak non-kazeifiye, Langhan's dev hücrelerini de içeren epitelioid hücre agregatlarından oluşur.

ÜK'de mukoza lamina propria kronik inflamatuvar hücrelerle infiltridir. Ayrıca kript apseleri ve goblet hücre kaybı da görülebilir.

## **2.8. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA TANI**

### **2.8.1. Ülseratif Kolit**

Kolonun mukozal tabakasına sınırlı inflamasyon bulunan, tekrarlayan inflamasyona bağlı alevlenme ve remisyonlarla seyreden inflamatuvar bağırsak hastalığı tipidir. Hemen her zaman rektum tutulumu olması bir kaide gibidir ve rektumdan başlayıp yukarı doğru ilerleyerek kolonun diğer kısımlarını etkileyebilir.

Ülseratif kolit tanısı genellikle karakteristik semptomları olan hastalara yapılan endoskopik görüntülemelerde mukozada tipik atlamalı ülserler görülmesi ve bu görünümün biopsi yapılarak histopatolojik olarak doğrulanması ile konur. BT ile tutulan kolon duvarında kalınlaşma görülebilir, ancak bu bulgu özgün değildir. Birinci derece akrabalarında pozitif hikâye olması da tanıda yardımcı olabilir.

### **2.8.2. Crohn Hastalığı**

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir kısmını tutabilen, nonspesifik inflamasyonlarla birlikte mukozayı kesintisiz olarak tutmayan, arada atlama alanlarının bulunduğu ülserasyon ile birlikte granülomatöz, fistüle yol açabilen, transmural inflamatuvar bir hastalıktır. CH, ÜK'ye göre teşhis konulduğu andaki anatomik lokalizasyonun farklılığı ve hastalığın ilk andaki sunumunun, klinik seyrinin ve tedavi yaklaşımlarının değişkenliği sebebi ile karmaşık ve zor bir tablodur.

Crohn hastalığı tanısı genellikle uygun klinik tablo hikâyesi olan kişilerde, endoskopik veya görüntüleme bulguları ile konur. Fizik muayene normal veya CH'yi düşündürten özgün olmayan bulgular (solukluk, kilo kaybı) saptanabilir. Başlangıç klinik belirti ve bulgular genellikle bir sonraki tetkikin şeklini de belirler. Diare ile başvuran bir hastada sonraki tetkik için kolonoskopi uygunken, karın ağrısı ile başvuran hastada radyolojik görüntüleme daha doğrudur.

## 2.9. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA TEDAVİ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinin amacı, semptomatik iyileşmenin sağlanması, inflamasyonun azaltılması, hastanın beslenmesinin düzeltilmesi ile remisyonun ve devamlılığının sağlanmasıdır. İBH tedavisi planlanırken, hastalığın anatomik lokalizasyonu, aktivitesi, hastalık süresi, hastanın tolerabilitesi ve hastalığın daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt da göz önünde bulundurulmalıdır. İBH tedavisinde kullanılan başlıca kullanılan ilaçlar sulfasalazin, 5-aminosalisilatlar, kortikosteroidler, pürin analogları, immunsupresifler ve tümör nekroz faktörü blokörleridir.

## 2.10. EKSTRAİNTESTİNAL BELİRTİLER

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte ekstraintestinal belirtiler mevcut bağırsak hastalığından daha önemli morbidite nedeni olabilir, hatta bağırsak belirti ve bulgularından daha önce karşımıza çıkarak başlangıç semptomu da olabilirler. İBH ile birlikte görülen EİB, komplikasyonların ve otoimmün bozuklukların çokluğu ve yaygınlığı sebebiyle İBH gerçekten sistemik bir hastalık olarak kabul edilebilir. Hepatobiliyer, kas ve iskelet sistemi, deri, göz, genitoüriner, vasküler ve hematolojik, kardiyak, pulmoner, endokrin ve metabolik gibi hemen hemen her organ sistemi ile ilişkili EİB görülebilmektedir [4–7].

Popülasyon temelli yapılan çalışmalarda en az 1 tane EİB bulunma prevalansı %6 ile %47 arasında rapor edilmiştir [37–39]. Bunlardan bazıları aktif hastalık sırasında immünolojik mekanizmalar ile oluşan reaktif yanıtlar nedeniyle oluşmaktadır (eklem, deri, göz, oral belirtiler). Diğer bir kısmı ise özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığından bağımsız olarak, mevcut otoimmün yatkınlık nedeniyle gelişen otoimmün hastalıklardır (primer sklerozan kolanjit, ankilozan spondilit, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, takayasu arteriti vb.). Bir kısmından ise hastalık tutulumuna bağlı veya cerrahi rezeksiyonlar nedeniyle oluşan ince bağırsak disfonksiyonu sorumlu tutulmaktadır (kolelitiazis, nefrolitiazis, obstriktif üropati vb.). Bir kısmından ise hastalık seyri sırasındaki nonspesifik bozukluklar sorumludur (osteoporoz, hepatosteatoz, amiloidoz vb.) [4,40].

### **2.10.1. Ekstraintestinal Belirtilerde Patogenezi**

Ekstraintestinal belirtilerin patogenezi yoğun klinik araştırmalara rağmen yeteri kadar anlaşılamamıştır ve EİB'ler ile İBH arasındaki ilişkinin etyopatolojik nedenleri uzun bir süre daha araştırma konusu olacaktır. Bazı bozuklukların immünolojik kaynaklı ve patofizyolojik olarak bağırsak hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülürken, bir kısmının da bağırsakta aşırı bakteri çoğalmasına bağlı veya bağırsak hastalığını kontrol etmek için kullanılan ilaç tedavisinin komplikasyonu olarak iyatrojenik olabileceği ileri sürülmüştür [4,5,7].

Bugüne kadar tanımlanan ve sorumlu olabileceği düşünülen patojenik otoimmün mekanizmalar içinde genetik duyarlılık, oto antijenlerin antijenik rolü, kendinden olanı tanımada bozukluk ve organ spesifik hücresel antijenlere karşı immünopatogenetik otoantikorlar bulunmaktadır. Enterik floradaki mikroorganizmalara karşı gelişen antikorların moleküler benzerlikler nedeniyle çapraz reaksiyonlara yol açarak (antijenik benzerlik) immünopatogeneizde önemli rol oynadığı ile ilgili çalışmalar bildirilmiştir [41,42].

### **2.10.2. Eklem Belirtileri (Artropatiler)**

Kas ve iskelet sistem ağrıları İBH hastalarının %9-53 'nde görülüp, en sık EİB olarak kabul edilmektedir.[37,43,44] Kas ve iskelet sisteminde görülen EİB'ler karşımıza daha çok artropatiler şeklinde ortaya çıkarlar. EİB'ler içerisinde karşımıza en sık inflamatuvar artropatiler çıkmaktadır. İnsidansı %4-23 arasında bildirilmiştir [45]. CH'de daha sık olmak üzere, prevalansı %10-35 oranlarında rapor edilmiştir. [46,47]

### **2.10.3. Deri Belirtileri**

İBH'de major deri tutulumlarının insidansı %2-34 arasında değişmektedir. [48] Geniş spektrumda değişen deri hastalıkları gelişmekle birlikte, hastalığın doğal seyri sırasında, aynı zamanda farklı belirtiler bulunabilir. [49] İBH ilişkili kutanöz belirtilerin tanısı klinik temel üzerinde konur; lezyonun karakteristik özellikleri ve

diğer spesifik nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Deri biopsisine nadiren ihtiyaç duyulur. Eritema Nodosum; İBH ilişkili en sık kutanöz belirtilerdir. İBH'li hastaların %2-20'sinde görülebilir. [50,51] Pyoderma Gangrenosum; İBH'lilerin %0,5-2'sini etkiler. [52] Bununla birlikte pyoderma gangrenosumlu hastaların ise yaklaşık üçte birinde İBH vardır [53].

#### **2.10.4. Göz Belirtileri**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı hastalarında geniş yelpazede değişen göz belirtileri bildirilmiştir. Oküler komplikasyonlar genellikle başka bir EİB ile birliktelik gösterir.(özellikle artrit). Bu benzerliğin nedeni ise sinovyum ve uvea mikrovaskularitesinin gelişmiş antijen sunumu, lökosit migrasyonu ve sitokin aktivitesine bağlı olabileceği bildirilmiştir. [54] Bazı kanıtlar ise kolona spesifik epitelyal proteinlerin, göz, eklem, deri ve safra yolları ile çapraz reaksiyon vermesinden kaynaklanmaktadır. Son yıllarda sitokinlerin ve inflamatuvar hücrelerin özellikleri daha iyi tanımlanmış oldu, bununla birlikte pro-inflamatuvar sitokinlerin ekstraintestinal inflamasyonda sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Mikrovasküler hasara ve damar duvarında inflamasyona neden olan inflamatuvar vaskulit ile pıhtılaşma kaskadının aktive olması, sistemik ve oftalmik vazo-oklüziv fenomenlerin kanıtı olduğuna dair düşünceleri artırmıştır. [55,56]

Oküler belirtiler ilk olarak 1925 yılında 2 CH hastasında konjonktivit ve kseroftalmiye bağlı korneal infiltratlar görülmesi ile ortaya atılmıştır. Literatürde hem ÜK hem CH için insidansı %2-29 arasında bildirilmiştir. [8,57] OM olarak en sık episklerit, sklerit ve üveit görülmektedir. Oftalmik komplikasyon olan hastaların yaklaşık %68'inde artrit gibi başka bir EİB bulunmaktadır. [58] Ayrıca İBH ilişkili üveit hastalarında özellikle HLA-B27 pozitifliği mevcuttur.

Çoğu hastada İBH tanısı konduktan sonra oküler komplikasyonlar tanı alsada, oküler belirtiler bu hastalarda başvuru belirtisi olabilir. Oküler belirtiler aktif İBH hastalığı ile ilişkili olsada bu her zaman geçerli değildir. Oftalmik komplikasyonlar bağırsak tutulumundan bağımsız olmakla birlikte, sıklıkla İBH'nin erken yıllarında gelişir. [11,59]

Üveit ve iritis ÜK'li hastalarda daha sık görülürken, episklerit CH'de daha sık görülür. [60] Üveit ve episklerit muhtemelen İBH'nin en sık EİB'i olabilir. [37,60]

#### **2.10.5. Episklerit**

Episklere inflamasyonu İBH'nin en sık komplikasyonu olup, episklerit İBH'de %29'a kadar görülebilir. [8,61] Diffüz veya nodüler, tek taraflı veya bilateral olabilir. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Sklera ve konjonktivada ağrısız kızarıklık ile kendini gösterir. Asemptomatik olabileceği gibi genellikle yanma ve kaşıntı şeklinde belirti verir.

Klinikte tipik olarak ani kırmızı göz, hiperemik yamalar ve yanma, batma, kaşıntı gibi semptomlar ile başvurur. Episkleritte ağrı, görme kaybı veya bulanıklığı, ışık refleksinde bozulma kesinlikle olmaz. [12] Episklerit genellikle altta yatan İBH aktivitesi ile ilişkilidir. Muayenede ile dilate episkleral venlerin neden olduğu fokal veya diffüz kızarıklık alanları arasında skleraya ait beyaz yama alanları görülür.

#### **2.10.6. Sklerit**

Sklerit İBH'li hastaların %18'ine kadarında görülebilir. [8] Sklerit görmeyi bozabilir ve klinikte çok ciddi ağrı ile birlikte dokunmakla hassasiyete neden olur. Episkleral ve konjonktival damarlarla birlikte derin skleral damarlar hiperemik bir şekilde uzanırlar. Bu durum gün ışığında inflame alanın morumsu görünmesine yol açar.

Sklerit ile episkleritin ayırımı için dilate damarlar arasındaki sklera alanlarına bakılır. Arada kalan skleral alanlar episkleritte beyaz iken, skleritte pembedir. [62]

Tekrarlayan sklerit skleromalaziye yol açabilir, altta yatan bağırsak hastalığı kontrol altına alındığında prognoz genellikle iyidir. [9,63] Ayrıca sklerit retina ayrılmasına ve optik sinir ödemine yol açabilir. Bu yüzden sistemik steroidler ve/veya immünsüpresanlarla birlikte agresif tedavi gerektirir. [58,64] Sklerit ayrıca korneal infiltratlar veya limbal incelme ile ilişkilidir. [12,63]

### **2.10.7. Kornea Tutulumu**

Korneal tutulum nadir olmasına rağmen, episklerit ve sklerit yönetimini zorlaştırabilir. Limbusun 2-3 mm önünde küçük, irregüler, nodüler subepitelyal korneal infiltratlar şeklindedir. Zamanla infiltratlar birleşerek periferik opasiteler şeklinde korneal haze, epitel kalınlaşması ve pannus oluşumu ile karakterize hale gelir. Periferik korneal incelme ile birlikte progresif astigmatizma gelişebilmektedir. [63,65,66]

### **2.10.8. Üveit**

Üveit, tanısı konan İBH'nin en sık oküler belirtilerudur. İBH hastalarının %17'sinde görülmektedir. Ayrıca üveit hastalarının %2'sinde altta yatan neden İBH'dir. İBH'li kadınlar üveit gelişimi açısından erkeklere göre 4 kat daha risklidir. Üveit genellikle skroilyak eklem anomallikleri, artrit ve HLA-B27 pozitifliği ile ilişkilidir. [9–11,59,65,67,68]

Hastaların %60 'ında non-granümatöz, düşük dereceli, rekürren, akut anterior üveit şeklinde görülür. [12] Hastaların %10'unda non-rekürren, akut anterior üveit şeklinde görülen izole bir grup vardır. Ayrıca hastaların %30'unda panüveit şeklinde görülmekte ve bunların üçte ikisinde retinal vaskülit tespit edilmektedir. [69]

Posterior üveit İBH'nin bilinen bir komplikasyonu olup, bir seride hastaların %10'unda koryoretinit varlığı rapor edilmiştir. [69] Koroidal inflamasyona bağlı seröz retina dekolmanı ve posterior sklerit ile birlikteliğinde akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati geliştiği gösterilmiştir. [70–72]

### **2.10.9. Retina Bulguları**

Arka segment belirtileri İBH hastalarının %1'nin altında olmasına rağmen, vitritis ve retinal vaskülit gibi ciddi görme kaybı nedeni olabilmektedir. Retinal arter dal tıkanıklığı gibi oklüziv arter patolojisi şekline kendini gösterebilmektedir. Ayrıca santral retinal ven tıkanıklığı, retina ven dal tıkanıklığı, kistoid maküler ödem,

multifokal SSKR, seröz retina dekolmanı, koroidal fold, maküler hemoraji gibi arka segment patolojileri de geliştiği bildirilmiştir. [72]

#### **2.10.10. Orbital Bulgular**

Orbital inflamasyon, orbital miyozit ve orbital pseudotumor şeklinde kendini göstermektedir. Orbital inflamasyon sistemik steroidde hızlı cevap verir fakat steroid dozu azaltılınca nüks edebilir. [73,74]

#### **2.10.11. Nörooftalmolojik Komplikasyonlar**

İBH’da optik nörit, optik nöropatinin en sık bulgusudur. Optik disk ödemi oküler komplikasyon görülen hastaların %4’ünde görülmektedir. Ayrıca retrobulber nörit, papillit ve nöroretinit İBH hastalarında tarif edilmiştir. [9]

#### **2.10.12. Diğer Komplikasyonlar**

Diğer komplikasyonlar, rekürren, non-spesifik foliküler konjonktivit, non-spesifik blefarit, ve göz kapağı ödemi içermektedir. [9]

#### **2.10.13. Hepatobiliyer Belirtiler**

Hepatobiliyer hastalıklar İBH’nın sık ekstraintestinal belirtilerindendir. Literatürde bildirilen sıklığı %5 ile %95 arasında değişse de en gerçekçi rakamlar %5-15 arasında rapor edilmiştir. Bunlar içinde en ciddi olanı Primer Sklerozan Kolanjittir. [60,75]

#### **2.10.14. Genitoüriner Belirtiler**

Nefrolitiazis, obstrüktif üropati ve üriner sistem fistülizasyonu İBH hastalarının %6-23’ünde meydana gelen nispeten yaygın EİB’lerdir. İBH aktivitesi ile akut faz reaksiyonlarına bağlı gelişen renal amiloidoz da genitoüriner belirtiler arasında sayılabilir. [76]

#### **2.10.15. Hematolojik Belirtiler**

İBH’de görülen en sık hematolojik belirtiler anemidir. Anemi prevalansı hasta alt grubuna göre %9-74 arasında geniş bir spektrumda değişmektedir. İBH’de esas olarak demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi olmak üzere 2 değişik anemi görülmektedir. [77]

#### **2.10.16. Trombo Embolik Belirtiler**

İBH’deki sistemik inflamasyonla birlikte koagülasyon sisteminde aktivasyon ve platelet agregasyonunda artış görülmektedir ki bu durum venöz tromboembolik komplikasyonlardan sorumludur. [78]

#### **2.10.17. Pulmoner Belirtiler**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili kronik bronşit ve bronşektaziye de içeren değişik pulmoner hastalıklar bildirilmiştir. Değişik çalışmalar subklinik pulmoner bozuklukların İBH’li hastalarda % 50 ile %60 oranlarında ortaya çıkabileceğini göstermiştir. [79–81]

#### **2.10.18. Metabolik Kemik Hastalığı**

İBH osteoporoz için artmış risk ile ilişkilidir. Osteoporoz ve osteopeni İBH’de sık karşılaşılan problemlerdendir. Osteoporozun prevalansı %2-30 arası değişirken, osteopeni prevalansı %40-50’ye ulaşır. [82]

### **2.11. OKÜLER YÜZEY**

Kornea epiteli, konjonktiva ve gözyaşı film tabakası tarafından oluşturulan oküler yüzeyin devamlılığının sağlanması için kapakların, kırpma refleksinin ve oküler yüzeyi oluşturan yapıların desteğine ihtiyaç vardır.

### 2.11.1. Kornea

Pürüzsüz bir yüzeye sahip olan kornea saydam ve avasküler bir dokudur. [83] Kornea epitel, bowman membranı, stroma, descement membranı ve endotel olmak üzere 5 histolojik tabakadan oluşmaktadır. Epitel tabakası oküler yüzey elemanları içerisinde yer almaktadır. [84]

**Kornea Epiteli:** Kornea epiteli keratinize olmayan, kornea kalınlığının % 10 (0,05 mm)'unu oluşturan ve yaklaşık 35  $\mu$  kalınlığında, çok katlı skuamoz epitel yapısındadır. Gözyaşı film tabakası ile birlikte düzgün bir optik yüzey oluşturur. En yüzeyde 2-3 sıra yüzey hücreler, ortada 2-3 sıra kanat hücreler ve en derinde tek sıra bazal hücreler bulunur. Tek katlı kuboidal hücre tipinden oluşan bazal hücreler, bazal membrana hemidesmozomlarla bağlı olup mitotik aktiviteye sahiptirler. Bazal hücrelerin üstünde ince kanat (wing) hücreleri yeralır. Keratin adı verilen tonoflaman yününden zengin olan bu hücreler, bazal bölgeden yukarıya doğru göç eder ve epitelin diğer hücrelerini oluşturur. Yüzey hücreler ince poligonal hücrelerden oluşur. En üstteki hücreler mikrovillus ve mikroplikataları sayesinde musin absorpsiyonunu artıracak şekilde yüzey alanı genişler. Yüzey hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantılar gözyaşının stromaya geçişini önler. Yüzeyel hücreler yedi ile ondört günde farklılaşarak gözyaşı film tabakasına dökülür. [84]

Kornea epiteli içerisinde histiyositler, makrofajlar, lenfositler ve pigmente melanositler gibi non-epitelyal hücrelerde bulunur ve bu hücreler korneanın periferinde yeralan hücrelerdir. Antijen sunan Langerhan's hücreleri de, korneanın periferinde bulunur ve keratitte santrale ilerlerler.

Epitel bazal membranı, tip IV kollajen, laminin ve diğer proteinleri içermektedir ve bazal hücreler tarafından oluşturulur. Bazal membran ve bazal hücreler arasında hemidesmozom adı verilen bağlantılar bulunur. Bu bağlantılardaki anormallikler tekrarlayan korneal erozyonlar veya persistan epitel defektlerine neden olur. Bazal membran hasarlanmadan 6 hafta sonra yeniden oluşur ve bazal membran stromaya çok zayıf olarak bağlıdır. [84]

**Bowman tabakası:** Stroma yüzeyel tabakasını temsil eden ve kollajen liflerden oluşan bowman tabakası hasar durumunda rejenere olmaz. Yenilenme yeteneği olmadığından yaralanması skar oluşumuna neden olur. Epiteldeki patolojilerin stromaya yayılmasını önler. [85]

**Stroma:** Kornea kalınlığının %90'ını oluşturan stroma, yaklaşık olarak 500 µ kalınlığındadır. Su oranı %78 olan stromanın, kuru ağırlığının %80'ini kollajen fibriller (tip I ve tip V), %15'ini ara madde ve %5'ini ise hücreler oluşturur. Stromanın hücresel kısmını kollajen lifler arasına sıkışmış, az sayıda ve yassı keratositler oluşturur. Stromanın ara maddesi keratan sülfat ve kondroidin sülfat bakımından zengindir. [83,86]

**Descement membranı:** Doğumda 3 mikrometre, erişkinde 10-12 mikrometre kalınlığında olup kornea endotelinin bazal membranıdır. İridokorneal açıya 2 mm uzaklıkta son bulur.

Ülserasyon ve yanıklarda korneal perforasyona en dirençli katmandır. Endotele komsu kısım doğumdan sonra endotel hücreleri tarafından salgılanır. Endotele komsu olan kısmı hasarlandığında endotel tarafından tekrar salgılanır. [83]

**Endotel:** Tek katlı hekzagonal hücrelerin birbirine sıkıca bağlanarak mozaik patern oluşturdukları tabakadır. Rejenerasyon yeteneği yoktur. Defektif alan hücrelerin genişleyip yayılması ile kapatılmaya çalışılır. Doğumda 4000/mm<sup>2</sup> olan hücre sayısı erişkinde 2500/mm<sup>2</sup>'ye iner. Hücre sayısı 400/mm<sup>2</sup>'ye düşerse korneal ödem oluşur.

Kornea aselüler bir yapıda olduğu için, metabolik ihtiyaçlarını limbal damarlardan, ön kamara sıvısından ve gözyaşından karşılamaktadır. Sinirleri duyusal sinirlerdir, N.trigeminusun oftalmik dalı ve uzun silier sinirler ile innerve olur. Sinir uçları, stromada, Bowman tabakası altında ve epitelde sonlanır. Korneada ağrı ve soğuk reseptörleri, ısı ve dokunma duyusu reseptörlerinden daha fazladır. Kornea cilde göre daha fazla duyusal inervasyona sahip olup, kornea epiteli hasarlandığında çok ciddi göz ağrısı oluşur. [87]

### 2.11.2. Konjonktiva

Konjonktiva kapakların iç kısmını ve göz küresinin kornea dışındaki ön kısmını örten ince, saydam müköz bir membrandır. Epitel ve stroma olmak üzere iki tabakadan oluşur. Konjonktiva göz küresini örten bulber konjonktiva, kapak iç yüzeylerini örten palpebral konjonktiva ve kendi üzerine kıvrılarak oluşturduğu forniks konjonktivasından oluşmaktadır. [87]

Konjonktiva epiteli limbus ve mukokütanöz bileşkede non-keratinize skuamoz yapıda olup, diğer bölgelerde nonkeratinize kolumnar epitel yapısındadır. [88] Oküler Pemfigoid, superior limbik keratokonjonktivit, vitamin A eksikliği, kimyasal hasarlar ve ciddi kuru göz olgularında konjonktiva keratinizasyonu gelişebilir. [89,90]

Limbal bölge hariç tüm konjonktiva yüzey epitelinde, özellikle fornikslerde ve alt nazal bulber konjonktivada yoğun olmak üzere müsin salgılayan goblet hücreleri bulunur. Goblet hücrelerindeki müsin salgısı sempatik ve parasempatik uyarı ile ayarlanır. Yaşla birlikte veya bazı hastalıklara bağlı olarak goblet hücrelerinde kayıp görülebilir. [86,91]

Konjonktiva palpebral arter ve ön siliyer arter tarafından beslenir. Venöz drenaj ise üst ve alt oftalmik venle sağlanır. Lenfatik drenaj lateralde preaurikuler, medialde submandibuler lenf bezlerine olur. Duyusal inervasyonu ise trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dallarıyla sağlanır [86]

### 2.11.3. Gözyaşı

Gözyaşı, oküler yüzeyi koruyan ve destekleyen çözünür antimikrobiyal proteinler ve büyüme faktörleri içeren hidrate mukus jelidir. Su, enzim, protein, immunglobulin, lipid, metabolit ve polimorfonükleer hücre ve dökülen epitel hücrelerini içeren, kompleks bir solüsyondur. [92]

Başlıca 5 önemli görevi bulunmaktadır:

- 1- Korneanın lubrikasyonu
- 2- Net görüşü devam ettirmek için korneanın refraktif gücünün devam ettirilmesi
- 3- Kornea epiteline oksijen, büyüme faktörleri ve diğer bileşikleri ulaştırmak
- 4- Oluşan debriyi ortamdan uzaklaştırmak.
- 5-Gözün enfeksiyonlara karşı savunması

### 2.11.3.1. Gözyaşının Yapısı

Gözyaşı filmi içten dışa musin tabaka, aköz tabaka, lipid tabaka olmak üzere üç ana tabakadan oluşur. [93] Preoküler gözyaşı filmi, kornea beslenmesinin yanı sıra bulber ve palpebral konjonktivanın epitelyal dokularının göz kırpması sırasında oluşacak fiziksel hasardan korunması için gereklidir. Normal şartlar altında, gözyaşı filmi yukarıda belirtilen gereksinimleri yerine getirebilecek miktar ve kalitededir. [94] Gözyaşı hacmi normalde  $6,2 \pm 2,0$   $\mu$ l'dir ve dakikada ortalama 1-2  $\mu$ l gözyaşı salgılanır. [95]

**Musin tabaka;** Musin tabaka, gözyaşı film tabakasının, en iç tabakasını oluşturur. [93] Yüzeydeki kornea ve konjonktiva epitel hücrelerinin yüzeyini örter. Kalınlığı yaklaşık 0,5 mikrondur. Musin tabaka en fazla konjonktivadaki goblet hücreleri olmak üzere, konjonktiva ve kornea epitel hücreleri, çok az miktarda ise Henle kriptleri ve Manz bezleri tarafından salgılanmaktadır. [96] Musin, karbonhidrat içeriği yoğun olan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. [97,98]

Goblet hücreleri, gözyaşı film tabakasının, musin tabakasını salgılayan holokrin hücrelerdir. Goblet hücreleri günde 2-3  $\mu$ l musin salgılar. Musin gözyaşı film tabakasının en derindeki kısmıdır. İç mukoz tabakasının en önemli fonksiyonu korneal epitel hidroforik özellikten hidrofilik özelliğe çevirmektir. Glikoprotein yapısında olan musin epitelyal hücrelerin hücre membranları üzerine yayılır, epitelin

mikrovilluslarıyla içeri alınır ve hidrofobik yüzeyi hidrofilik yüzeye çevirip korneal epitelin yeterince ıslanmasını sağlar. [85]

Gözyaşında bulunan musinler; MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC7, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17 dir. Gözyaşındaki musinler, salgılanan musinler ve transmembran musinler olmak üzere ikiye ayrılır. Transmembran musinler, karboksi uçlarında, hidrofobik özellikte, domen (alan) içerirler. Musinlerin bu özelliği, konjonktiva ve kornea epitel hücrelerinin apikal yüzeyine tutunmalarını sağlar. MUC1, MUC4, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17 transmembran musinlerdir. Transmembran musinler konjonktiva ve kornea epitel hücreleri tarafından salgılanmaktadır. [99–101] Epitel hücrelerine tutunan transmembran musinler, oküler yüzeyin üzerini örterler. Böylece, oküler yüzeyin hidrofilik özellik kazanması ve ıslanabilirliği sağlanırken, aynı zamanda patojenlere karşı bariyer oluşturulmuş olur. [102]

Transmembran musinlerin hücre içine, sitoplazmaya uzanan kısa bir kuyrukları bulunur. Bu parça ile hücre içinde, sinyal iletiminde görev alıp EGF (Epidermal Growth Factor) reseptörünü etkileyerek, epitel çoğalmasını düzenlemektir. [103] Salgılanan musinler musin tabakasının jel kıvamını sağlar. [104,105] MUC2 ve MUC7 salgılanan musinlerdendir. Salgılanan musinler goblet hücreleri, gözyaşı bezi ve konjonktiva tarafından üretilir. [106]

Musin tabakanın fonksiyonları: [107]

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

**Aköz Tabaka;** Kalınlığı 7-8  $\mu$  olan aköz tabakanın % 95'i esas gözyaşı bezinden, % 5'i ise yardımcı gözyaşı bezlerinden salgılanır. Toplam gözyaşı kalınlığının % 98'ini oluşturan aköz tabaka gözyaşı film tabakasının esas kısmını oluşturmaktadır. Aköz tabakanın salgılanması; sempatik, parasempatik uyarılarla ve hormonal olarak düzenlenir. Çevresel ve fizyolojik değişimler, içeriği oluşturan bileşenlerin miktarını etkilemektedir. [108,109]

Gözyaşının büyük kısmının üretildiği ana gözyaşı bezi orbitanın üst temporal kadranında lakrimal fossa içinde yer almaktadır. Gözyaşı bezi, ekzokrin bir bezdir ve seröz salgı üretir. Aksesuar gözyaşı bezleri olan Krause ve Wolfring bezleri, esas gözyaşı bezi kitlesinin 1/10'u kadar olmalarına rağmen önemli rolleri vardır. Yardımcı gözyaşı bezleri esas gözyaşı bezinin aynısıdır ancak kanal sistemleri yoktur. Krause ve Wolfring bezleri konjonktivada en çok üst forniksde yer alırlar. [110]

Lakrimal fonksiyonel ünite, gözyaşı bezleri, oküler yüzey (kornea ve konjonktiva), göz kapakları, meibomian bezleri ile duyuşal ve motor sinirlerden oluşmaktadır. [111] Gözyaşı filminin üretimi refleks bir nöral ark ile düzenlenmektedir. [112,113]

Aköz tabakada; elektrolitler, proteinler, büyüme faktörleri, vitaminler, antibakteriyel moleküller, sitokinler, immunglobulinler ve hormonlar bulunmaktadır. Aköz tabakanın içeriği, oküler yüzeyin beslenmesini ve korunmasını sağlar. [114]

Aköz tabakanın fonksiyonları:

- 1- Avasküler kornea epiteline oksijen ulaştırmak, uygun elektrolit bileşimini sağlamak
- 3- Oküler yüzeyi enfeksiyondan korumak
- 4- Kornea yüzeyindeki düzensizlikleri ortadan kaldırmak
- 5- Göz yüzeyinde bulunan debri ve yabancı cisimleri uzaklaştırmak

6- Kornea ve konjonktiva epitel hücrelerinin, fonksiyonlarını düzenlemek

7- Hücre hareketini sağlayan bir ortam oluşturmaktır. [93,97,98,104,115,116]

**Lipid Tabaka;** Gözyaşının en dış kısmında yer alır. En önemli görevi; aköz tabakanın buharlaşmasına engellemektir. [93] Lipid tabaka, esas olarak meibomian bezlerinde üretilmekle beraber, çok az miktarda Zeiss ve Moll bezlerinde de üretilmektedir. [117] Meibomian bezleri sarı renkli, üzüm salkımı şeklinde 30-40 asinüsün açıldığı tek bir kanal halinde; kirpik posterioruna ve mukokutanöz bileşkenin önüne açılır. [118] Bu bezlerde lipid üretilip kanallarda biriktirilir ve kırpma refleksi ile lipid salınımı gerçekleşir.

Lipid tabaka, iki bölümden oluşmaktadır. Kalın olan dış bölüm; trigliseridler ve yağ esterleri gibi polar olmayan lipidlerden oluşur ve aköz tabakanın buharlaşmasını engeller. İnce olan iç bölüm ise polar lipidlerden oluşur ve sürfaktan özelliği ile aköz tabaka ile lipid tabaka arasındaki etkileşimi ve gözyaşı stabilitesini sağlamaktadır. [119–121]

Lipid tabaka oküler yüzey üzerinde yayıldığında gözyaşı filminin yüzey gerilimi azalır, böylece gözyaşı filmi içine su çekilmesine neden olarak gözyaşı filminin kalınlığı artar. Yüzey gerilimindeki azalma aynı zamanda göz kırpma sırasında lipidlerin yayılmasını sağlar. Lipid tabakanın çıkarılması gözyaşı filminin buharlaşmasına neden olur, gözyaşı filmi kırılma zamanı azalır ve gözyaşı ozmolaritesi artar. Gözyaşı ozmolaritesindeki artışın kuru göz patogeneziyle ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Lipid tabakasının fonksiyonları şu şekilde özetlenebilir:

- 1- Aköz tabakasının buharlaşmasını engellemek,
- 2- Gözyaşı stabilitesini sağlamak,
- 3- Düzgün oküler yüzey oluşturarak, net görmeye katkıda bulunmak,

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

## 2.12. KURU GÖZ

Görme kalitesinin iyi olması düzgün ve iyi nemlenen oküler yüzey ile sağlanır. Oküler yüzeyin iyi nemlenmesi; yeterli gözyaşı miktarı, uygun gözyaşı kompozisyonu, göz kapaklarının iyi kapanması ve düzenli kırpma fonksiyonu ile sağlanmaktadır. Kuru göz sendromu; yetersiz gözyaşı üretimi veya gözyaşının yoğun olarak buharlaşması ile gelişen gözyaşı eksikliği, gözyaşı kalite ve kantitesindeki anomali ve oküler iritasyonun bulunduğu kronik bir tablodur. Klinik tabloyu, oküler yüzeyde hasar ve oküler rahatsızlık semptomları oluşturur. [122]

Kuru göz sık görülen bir tablo olmasına rağmen kuru göz tanımında, tanı yöntemlerinin kullanımında bazı karışıklıklar dikkati çekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Göz Enstitüsü'nün (NEI) 1993 ve 1994 yıllarında düzenlemiş olduğu çalışmalar sonucunda kuru göz için kapsamlı bir tanımlama ve sınıflama yapılmıştır. Kuru göz veya keratokonjonktivitis sikka, gözyaşı tabakasının interpalpebral göz yüzeyinde harabiyete neden olan, kuru göz semptomlarına yol açan gözyaşı eksikliği veya aşırı gözyaşı buharlaşması olarak tanımlanmaktadır. Bu tanıma uygun olarak; 2006'de Baltimore Wilmer Göz Enstitüsünde toplanan Delphi paneli hastalığa kuru göz yerine "disfonksiyonel gözyaşı sendromu" adını vermiş ve hastalığı ağırlık derecesine göre seviyelere ayırmıştır. Bu sınıflandırmaya göre disfonksiyonel gözyaşı sendromu (DGS) olan hastalar "kirpik dibi hastalığı olan", "kirpik dibi hastalığı olmayan" ve "gözyaşı dağılım ve temizlenme bozukluğu olan" hastalar olacak şekilde uç ana gruba ayrılmıştır. Her uç kategoride panelistler altgruplar veya spesifik hastalık gruplarını içeren ek sınıflandırmalar yapmış, en sık görülen hasta grubu olan "kirpik dibi hastalığı olmayan" grubu ise kendi içinde hastalığın ciddiyetine göre 4 evreye ayırmışlardır. Aynı zamanda hastalığın ciddiyetine göre her evre için uygun tedavi seçenekleri belirtilmiş ve bazı tedavilerin sadece ciddi kuru göz olgularında uygulanması önerilmiştir. [123]

2007 de yapılan Uluslararası Kuru Göz Çalışmasında (International Dry Eye Workshop - DEWS) kuru gözün tanımı, yeni bilgiler ışığında değiştirilmiştir: 'Kuru göz, oküler rahatsızlık semptomları, görme bozukluğu, gözyaşı instabilitesi ve oküler yüzey hasarına yol açan; gözyaşı ve oküler yüzeyin multifaktöryel hastalığıdır. Gözyaşı osmolaritesinin artışı ve oküler yüzeyin inflamasyonu ile beraber seyretmektedir. [123]

2007 de Kuru Göz Çalışma Grubu (International Dry Eye Workshop), günümüze kadar elde edilen bilgileri derleyerek, etyopatogeneze göre sınıflama yapmıştır. Bu sınıflamaya göre, kuru göz, aköz yetmezliğe bağlı ve buharlaşmaya bağlı oluşan kuru göz olmak üzere, iki ana gruba ayrılmıştır (Tablo 2). Çevresel faktörler, ayrı bir grup olarak ele alınmıştır. [123]

**Tablo 2. Kuru göz sınıflandırması (DEWS 2007)**

| <b>KURU GÖZ</b>                |                                                                                                |                                                                                                                                 |                                                                                                                                  |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aköz Gözyaşı Yetmezliği</b> |                                                                                                | <b>Buharlaşmaya Bağlı</b>                                                                                                       |                                                                                                                                  |
| <b>Sjögren'e bağlı</b>         | <b>Sjögren'e bağlı olmayan</b>                                                                 | <b>İntrinsik Faktörler</b>                                                                                                      | <b>Ektrinsik Faktörler</b>                                                                                                       |
| -Primer<br>-Sekonder           | -Lakrimal Yetersizlik<br>-Lakrimal bez kanal tıkanıklığı<br>-Refleks blok<br>-Sistemik ilaçlar | -Meibomian bez disfonksiyonu<br>-Kapak bozuklukları<br>-Açıkta kalma<br>-Kırpma oranının az olması<br>-İlaç etkisi (Roaccutane) | -Vitamin A eksikliği<br>-Topikal ilaçların prezervan içeriği<br>-KL kullanımı<br>-Oküler yüzey hastalığı (Alerjik koonjonktivit) |

### 2.12.1. Patogenez

Lakrimal ve aksesuar bezler tarafından salgılanan aköz gözyaşının azalması 1960'lı yıllarda patogenezde tek neden olarak düşünülmekteyken 1970'li yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda pemfigus gibi bazı olgularda, konjonktivadaki müsin salgılayan goblet hücrelerindeki azalmanın da gözyaşı stabilitesini bozarak kuru göze

sebepe olabileceği gösterilmiştir ve oküler yüzey epitelinin gözyaşı filmi stabilitesindeki önemi vurgulanmıştır. [92]

Önemli bir faktör de kronik inflamasyondur. [92] Kuru göz hastalarının lakrimal bezlerinin lenfositler tarafından infiltre olduğu gösterilmiştir. [124] Hiperosmolarite, oküler yüzeyin kuruması, göz kırpma sırasında oluşan mikrotravma, gözyaşı ve kornea sinir liflerinden salınan destekleyici faktörlerin azalması, gözyaşı bezi ve göz kapaklarından salınan proinflamatuvar maddeler inflamasyonu başlatan faktörlerdir. İnflamasyon ile hasarlanan epitel hücrelerinden açığa çıkan ve dilate konjonktiva damarlarından sızan lenfositlerin ürettiği sitokinlerle, inflamasyon devam etmekte ve şiddetli kuru göz olgularında, inflamasyon giderek artmaktadır. Oküler yüzey oluşan bu inflamasyon, epitelde skuamöz metaplaziye, glikokaliks kaybına ve goblet hücrelerinin kaybına sebep olmakla birlikte oküler yüzeyin ıslanabilirliği azalmaktadır. [113]

#### **2.12.2. Etyoloji Ve Sınıflandırma**

Kuru göz, gözyaşının miktarındaki azalmaya, gözyaşının oküler yüzey üzerinde dağılımındaki bozukluğa, kornea epitelindeki düzensizliğe ve gözyaşı lipid bozukluklarına bağlı olarak gelişebilmektedir. [92,93,111,119,120]

Gözyaşı sekresyonunu azaltan nedenler lakrimal bez aplazisi, hipoplazisi gibi konjenital olabildiği gibi Sjögren hastalığında olduğu gibi edinsel de olabilmektedir. [93] Korneanın gözyaşı ile yetersiz ıslanması; oküler pemfigoid gibi sistemik mukoza hastalıklarında görülen müsin eksikliğine bağlı da gelişebilmektedir. [125]

#### **2.12.3. Klinik**

Kuru göz farklı hastalıklara ve durumlara bağlı olarak gelişebilmesine rağmen semptomlar ortaktır. Batma, yanma, yabancı cisim hissi, kızarıklık, kuruluk hissi, göz kapaklarında ağırlık hissi, kaşıntı, sabah gözleri açmakta güçlük, yoğun mukus salgınımı, görme keskinliğinde bulanıklık ve fotofobi gibi geniş yelpazede semptomları içermektedir. [126] Azalmış gözyaşı hacmi ve akımı, interpalpebral

boyanma, mat görünümlü kornea, ptozis, glob inflamasyonu, kornea ülseri, perforasyon gibi klinik bulgular ve komplikasyonlar görülebilmektedir. Bulguların şiddeti; zeminde yatan romatoid artrit, pemfigus ve akne rozasea gibi sistemik hastalıklara ve alerjik konjonktivit, blefarit gibi oküler yüzey hastalıklarının varlığına göre farklılık gösterebilmektedir. [119,120,127]

#### **2.12.4. Kuru Göz Ve Oküler Yüzey Hastalıklar Tanısında Kullanılan Yöntemler**

##### **2.12.4.1. Semptomları Değerlendiren Soru Formları (Anketler)**

Kuru göz tanısında kullanılmak üzere çok sayıda anket geliştirilmiştir. Bu anketlerde hastalara kuru göz semptomları ve şiddeti sorulmaktadır. Anketlerin uygulanacağı topluma göre geçerlilik açısından değerlendirilmesi (validasyon) çok önemlidir. En fazla kullanılanlar; Kadın Sağlık Çalışması (Womens'Health Study (WHS), Uluslararası Sjogren Sınıflandırması (International Sjogren's Classification), Schein, McMonnies, OSDI (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi), CANDEES, Dry eye Questionnaire (DEQ) ve IDEEL anketleridir. [128–130]

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

Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) anketi de sık kullanılan soru formlarından biridir ve ülkemiz için valide edilmistir. [131] Semptomların sıklığı ve şiddeti sorgulandığı için kuru gözün şiddeti belirlenebilir. OSDI anketi, kuru gözün tedaviye cevabının değerlendirilmesinde, hastalığın takibinde, hastalığın şiddetini derecelendirebildiği için faydalıdır.

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

Oküler yüzey hastalık indeksinin önemli bir üstünlüğü aköz gözyaşı eksikliğini saptama açısından taraf tutma sorunundan uzak oluşudur. [130]

#### 2.12.4.2. Oküler Yüzey Boyanmasının Değerlendirilmesi

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

*\*Floresein:* Floresein oküler yüzey hasarını göstermede sıkça başvuru alan, büyük molekül ağırlıklı, hidrofilik, turuncu bir boyadır. Floresein emdirilmiş şerit şeklindeki kâğıtlarla veya damla şeklinde uygulanır. Mavi ışık altında yeşil görülür. En iyi görüntü, sarı bariyer filtre ardından alınmaktadır. Bu yöntem ile hem kornea hem konjonktiva epitelindeki hasar görülebilir.

Kuru gözde epitel erozyonları daha çok interpalpebral alandaki açıkta kalan oküler yüzeydedir. Fakat ağır olgularda, üst bulber konjonktivada ve diğer alanlarda da epitel hasarı görülebilmektedir. Floresein iyi tolere edilen bir boyadır, minimal irritasyona sebep olur. [132]

*\*Rose Bengal (tetraiodotetraklorofloresein):* Rose Bengal boyası, ölü ve hasarlı hücreler tarafından tutularak, oküler yüzeydeki hasarlı alanların görülmesini sağlar. Damla veya boya emdirilmiş kâğıt şeritler şeklinde kullanılmaktadır. Rose Bengal ile floresein ile boyanmayan, keratinize konjonktiva epiteli de boyanabilmektedir.

Rose Bengal'in genelde % 1'lik solüsyonu kullanılır ve kuru göz tanısında değerli bir testtir. Kuru gözde rose bengal ile tipik olarak boyanma paterni, konjonktivada tabanları limbusa dönük iki üçgen şeklindedir. [133]

*\*Lizamin Yesili:* Bir floresein türevidir. Boya uygulandıktan sonra, beyaz ışık altında incelenir. Boyanma paterni Rose Bengale benzer. Ancak Rose Bengal gibi irritan değildir. Floresein boyası gibi iyi tolere edilmektedir. [134]

Kuru gözde oküler yüzeyin boyanma paterni değişik skorlama sistemleri ile derecelendirilebilir. Bunların arasında en sık kullanılan uç yöntem van Bijsterveld sınıflandırması, Ulusal Göz Enstitüsü sınıflandırması ve Oxford şemasıdır.

Oxford şeması ise özellikle kuru gözde görülen epitel hasarını derecelendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Tüm oküler yüzey, kornea ve konjonktiva ayrımı yapılmadan A ile E arasında (A: boyanma yok, B: minimal boyanma, C: hafif boyanma, D: orta derecede boyanma, E: ciddi boyanma) derecelendirilen bir panele göre değerlendirilmektedir.

#### **2.12.4.3. Gözyaşı Film Stabilitesinin Değerlendirilmesi**

Gözyaşı Kırılma Zamanı; gözyaşı stabilitesini değerlendirmek amacıyla uygulanan bir tanı yöntemidir. İlk kez Norn ve Lemp tarafından tanımlanmıştır. Normalde gözyaşı film tabakası korneayı düzgün bir şekilde örtmektedir. Eğer göz kapakları açık olarak tutulur ve göz kırpmaya önlenirse gözyaşı film tabakasında birçok kırılma meydana gelir. İlk küçük kırılma noktasının ortaya çıkması için gereken süre erişkinde 30 saniyedir. 10 sn altında kırılma zamanı patolojik olarak kabul edilir ve gözyaşı stabilitesinin azaldığını gösterir. Bu, yetersiz gözyaşı salgılanmasına veya yetersiz musine bağlı olabilir. [135]

Floresein damla veya floresein emdirilmiş kâğıt şeritlerle gözyaşı boyanır. Hasta gözünü bir defa kırpar. Kırpmaya ile boyanın oküler yüzeyde ilk kırılması arasında geçen süre; gözyaşı kırılma zamanıdır. Gözyaşı kırılma zamanı, noninvaziv bir yöntemle, floresein ile boyama yapılmadan da değerlendirilebilmektedir. Kornea üzerine bir imaj yansıtılır. Göz kırpmaya ile görüntüdeki kırılma arasında geçen süre gözyaşı kırılma zamanı olarak belirlenir. [135]

#### **2.12.4.4. Gözyaşı Miktarının Belirlenmesi**

##### **2.12.4.4.1. Schirmer Testi**

Gözyaşı miktarını belirlemeye yardımcı olan bir testtir. Kuru göz tanısını koymak için tek başına yeterli olmasa da faydalı bir testtir. 1903'te Schirmer

tarafından geliştirilmiştir. Kuru göz sendromunu tespit etmek için uygulanan öncelikli testtir. Watman'ın 41 nolu filtre kağıdı alt kapak forniksinin 1/3 dış kenarına katlanarak yerleştirilir, 5 dakika beklenir, değerlendirme kıvrımdan itibaren yapılır. Hastaya gözünü açması söylenir, hasta gerektiğinde gözünü kırabilir.

Anestezi uygulanmadan yapılan Schirmer I testi ile refleks sekresyon değerlendirilir. Beş dakika sonra ıslaklık miktarı ölçülür. 5 mm'nin altındaki değerler, aköz gözyaşı yetmezliği olduğunu göstermektedir. Anestezi uygulanarak yapılan Schirmer I testi, bazal sekresyonu değerlendirir. Bu testte oküler yüzeyden alınan duyuşal uyarılar engellense de nazolakrimal uyarılar engellenememektedir. 3 mm'nin altındaki değerler, aköz gözyaşı yetmezliği olduğunu göstermektedir. [136] Schirmer II testiyle, konjonktivaya ek olarak nazolakrimal stimulasyon ile oluşturulan refleks sekresyon değerlendirilir. Nazal mukoza uyarılarak yapıldığı için hasta için rahatsızlık vericidir. Çok ağır kuru göz olgularında bu test ile Schirmer kâğıdının çok az ıslandığı görülmektedir. [136]

#### **2.12.4.4.2. Fenol Kırmızısı İplik Testi**

Fenol kırmızısı testi, gözyaşı miktarını belirlemek için kullanılan bir tanı yöntemidir. Test için fenol kırmızısı emdirilmiş pamuk iplik kullanılmaktadır. Fenol kırmızısı, gözyaşının nötre yakın pH'ı ile temas edince, sarı renkten kırmızıya dönen bir solüsyondur. Pamuk iplik Schirmer testinde olduğu gibi, bir kısmı alt gözkapığının iç kısmında olacak şekilde yerleştirilir. 15 saniye sonra, pamuk ipliğin ıslanan kısmı ölçülür. 6 mm'nin altındaki değerler kuru göz olduğunu göstermektedir.

#### **2.12.4.5. Gözyaşı Osmolaritesinin Ölçülmesi**

Osmolarite normal gözlerde 303 – 305 mOsm/l civarındadır. 316 mOsm/l'nin üzerindeki değerler hiperosmolarite olarak değerlendirilir. Gözyaşı örneği, gözyaşı menisküsünden mikropipetle alınır. Clifton donma noktası depresyonu osmometresi (Clifton depression of freezing point osmometer) ölçüm için kullanılır. Osmolarite tayini için diğer bir yöntem; gözyaşının elektriksel iletkenliğini hesaplamaktır. Bu yöntem; sensör oküler yüzeye yerleştirilerek uygulandığı için daha

invaziv bir yöntemdir. Gözyaşı osmolaritesi ölçümü; günümüzde kuru göz tanısında altın standart olarak belirlenmiştir, teknik imkânlar her yerde sağlanamadığı için kullanımı sınırlıdır. [137]

#### **2.12.4.6. Konjonktivanın Sitolojik İncelenmesi**

Konjonktiva İmpresyon Sitolojisi; kolay uygulanabilen, invaziv olmayan ve biyopsiye gereksinim göstermeksizin konjonktiva hücrelerinin incelenmesinde kullanılan bir yöntemdir. İlk kez 1977 de Egbert ve arkadaşlarının basit konjonktiva biyopsisi olarak isimlendirdikleri bu teknikte selüloz asetatlı filtre kâğıdı kullanarak konjonktiva yüzeyini değerlendirmişlerdir. Filtre kâğıdı süngersi yapıdaki küçük boşluklar sisteminden oluşmaktadır. Konjonktiva epitelinin en yüzeydeki hücre katı örnek alınımı sırasında bu boşluk sistemi içine bastırılmakta böylece filtre kâğıdı ile yüzeyel hücre tabakası arasında sıkı bir ilişki oluşturulmaktadır. Filtre kâğıdı konjonktivaya 3-5 sn hafif bası yapıldıktan sonra kaldırılmakta, fiksasyon solüsyonları ile fikse edilmekte ve hematoksilen ve/veya PAS ile boyanıp lam lamel arasında ışık mikroskobunda incelenmektedir. Topikal anestezi kullanılması sonucu etkilememektedir. Bu yöntemle epitel hücrelerinin skuamöz metaplazi evresi ve goblet hücre yoğunluğundaki değişimler saptanabilmektedir. [138] Konjonktiva sitolojik başı ile hücre morfolojisi ve goblet hücre yoğunluğunu incelemek için değişik evrelendirme sistemleri kullanılabilir. [139] Bu evrelendirme sistemleri Nelson, Tseng ve Siani tarafından tanımlanan sistemlerden oluşmaktadır (Tablo 3, Tablo 4, Tablo 5).

**Tablo 3. Konjonktival impresyon sitolojisi Nelson Evreleme sistemi**

| EVRE          | AÇIKLAMA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evre 0</b> | Epitel hücreleri küçük ve yuvarlaktır. Sitoplazma eozinofilik boyanır nükleus büyük ve bazofiliktir. Nükleositoplazmik oran: 1/2'dir. Goblet hücreleri sayıca fazla, yoğun, dolgun ve oval karakterde olup PAS pozitif sitoplazmalıdır.                                                                                           |
| <b>Evre 1</b> | Epitel hücreleri biraz daha büyük ve poligonaldır. Sitoplazma eozinofilik boyanır. Nükleus büyümeye başlamıştır. Nükleositoplazmik oran: 1/3'tür. Goblet hücreleri sayıca azalmış olmasına rağmen büyüklükleri aynı, dolgun ve oval, PAS pozitif sitoplazmalıdır.                                                                 |
| <b>Evre 2</b> | Epitel hücreleri daha büyük ve poligonaldır. Değişik boyanma gösteren sitoplazma ve nadiren multinükleus vardır. Nükleositoplazmik oran: 1/4 - 1/5 dir. Goblet hücreleri sayıca belirgin biçimde azalmış, küçülmüş ve kaybolmaya başlamıştır. Hücresel sınırları belirsizleşmiştir. Daha hafif olarak PAS pozitif boyanma vardır. |
| <b>Evre 3</b> | Epitel hücreleri çok büyük ve poligonaldır. Renkleri açıktır ve katlanmalar gösterir. Sitoplazma bazofilik boyanır. Nükleus küçük, piknotik ve çoğu hücrede mevcut değildir. Nükleositoplazmik oran: 1/6'dan büyüktür. Goblet hücreleri çok az ya da tamamen kaybolmuştur.                                                        |

**Tablo 4. Tseng Eveleme Sistemi [140]**

| EVRE          | AÇIKLAMA                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evre 0</b> | Normal konjonktiva epiteli mavi yeşil sitoplazmalı, nükleus/sitoplazma oranı 1/1 olan epitel hücreleri ve bunların arasında goblet hücreleri.                                                                                                                      |
| <b>Evre 1</b> | Keratinizasyon olmadan goblet hücre yoğunluğunda azalma. Epitel hücrelerinde hafif büyüme, nükleus/sitoplazma oranı 1/2-1/3 arası.                                                                                                                                 |
| <b>Evre 2</b> | Keratinizasyon oluşmadan goblet hücrelerinde total kayıp, tüm epitel hücreleri orta derecede büyümüş ve yassılaşmış. Sitoplazmaları mavi yeşil ile hafif pembe arasında ve nükleus/sitoplazma oranı: 1/4,                                                          |
| <b>Evre 3</b> | Erken ve orta derecede keratinizasyon, tüm epitel hücrelerinde belirgin skuamoz yapı gelişmiş, bazı epitel hücreleri görülür düzeyde keratin içermekte, sitoplazmada metakromatik pembe renkte değişim, çekirdek piknotik görünümde, nükleus/sitoplazma oranı 1/6, |
| <b>Evre 4</b> | Orta derecede keratinizasyon evre 3'teki skuamoz ve metakromatik büyük epitel hücrelerinin arasında yoğun keratin filamanları ve keratohyalin granülleri içeren hücreler, nükleus /sitoplazma oranı:1/8,                                                           |
| <b>Evre 5</b> | İleri derecede keratinizasyon, çekik sitoplazma ve daha yoğun keratin filamanları, çekirdekler belirgin olarak piknotik veya litik görünümde.                                                                                                                      |

**Tablo 5. Saini Evreleme Sistemi [141]**

| EVRE          | AÇIKLAMA                                                                                                                                                                                |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evre 1</b> | Düzgün bir tabaka halinde küçük ve yuvarlak birbirine benzeyen epitel nukleus/sitoplazma oranı: 1 /2, çok sayıda koyu PAS pozitif boyanan goblet hücreleri.                             |
| <b>Evre 2</b> | Düzgün bir tabaka halinde, daha büyük poligonal epitel hücreleri nukleus/sitoplazma oranı: 1/3, sayısal olarak biraz azalmış fakat halen koyu PAS pozitif goblet hücreler               |
| <b>Evre 3</b> | Daha büyük poligonal epitel hücreleri ve küçülmüş nukleus/sitoplazma oranı sıklıkla hafif boya alan az sayıda goblet hücreleri                                                          |
| <b>Evre 4</b> | Yamalar tarzında elde edilen örnek üzerinde, piknotik çekirdeklere sahip, büyük, poligonal, bazofilik epitel hücreleri sıklıkla hücre içi keratin görünümü, kaybolmuş goblet hücreleri. |

#### **2.12.5. Kuru Göz Ve Hiperosmolarite**

Osmolarite, bir solüsyon içindeki osmotik olarak aktif partiküllerin toplamını ifade etmektedir. Hiperosmolarite kuru gözün karakteristik bulgusudur. Yüksek sensitivite ve spesifitesi ile tanıda altın standart olarak tanımlanmaktadır. Hiperosmolaritenin birincil sebebi gözyaşının buharlaşmasıdır. Lipid tabakasının bariyer fonksiyonunun bozulduğu durumlarda buharlaşma daha da artar. Aköz yetmezlikte, gözyaşı bezinin ürettiği gözyaşının miktarı az ve osmolaritesi yüksektir. Osmotik dehidratasyon, oküler yüzey hücrelerinin hacminde değişime sebep olmaktadır. Hücrelerin sağlığını koruyabilmek için, kornea epitelinde iyon pompaları çalışır. İyon pompalarının çalışması için glukoz gereklidir. Hücre osmolaritesini sağlamak için bolca kullanılması ile glukozun kornea içinde miktarı azalır. Böylece kornea iyileşmesi için gerekli enerji kaynağı tükenmiş olur. Hiperosmolarite, tüm bunlara ek olarak inflamatuvar sitokinlerin açığa çıkmasını tetiklemektedir. [142]

#### **2.12.6. Kuru Göz Ve Oküler Yüzey İnflamasyonu**

Kuru gözde etyoloji ne olursa olsun, oküler yüzey inflamasyonu mutlaka tabloya katılır. İnflamasyonu başlatan birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar; hiperosmolarite, oküler yüzeyin kuruması, göz kırpması sırasında oluşan mikrotravma,

gözyaşı ve kornea sinir liflerinden salınan destekleyici faktörlerin azalması, gözyaşı bezi ve göz kapaklarından salınan proinflamatuvar maddelerdir. İnflamasyon başladıktan sonra, hasarlanan epitel hücrelerinden açığa çıkan ve dilate konjonktiva damarlarından sızan lenfositlerin ürettiği sitokinlerle, inflamasyon sürmektedir. Özellikle şiddetli kuru göz olgularında, inflamasyon şiddeti giderek artar. [113] Oküler yüzeydeki inflamasyon, epitelde skuamoz metaplaziye, glikokaliks kaybına ve goblet hücre kaybına sebep olur. Bu değişimlerin sonucu olarak, oküler yüzeyin ıslanabilirliği azalmaktadır. Oküler yüzeydeki hücre değişimlerinde, sitokinlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sitokinler, epitelde keratinizasyona, hipoesteziye, musin ekspresyonunun değişmesine ve kornea neovaskularizasyonuna sebep olurlar. [143–145] Gözyaşındaki büyüme hormonlarının, vitamin A'nın kaybı ve korneadaki sinir liflerinden salınan norotrofik faktörlerin eksikliği de inflamasyona katkıda bulunmaktadır. [146] Oküler yüzey inflamasyonu, sadece üst tabakalarda sınırlıdır. Sitokin ve lenfositlerin daha derindeki katlara ulaşması epitel tabakası ve bowman tabakasıyla engellenmektedir. Bu tabakalar, travma ile, fotorefraktif keratektomi gibi cerrahi girişimlerle iyatrojenik olarak veya ağır oküler yüzey inflamasyonuna sekonder olarak hasar görebilmektedir. Stromadaki keratositlerin sitokinlerle etkileşimi sonucunda, subepitelyal skarlaşma ve stromada incelme oluşur. [147]

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu' onayı alınmasından sonra gerçekleştirilmiştir. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı'nda kolonoskopi veya rektosigmoidoskopi ve diğer ek tetkikler ile inflamatuvar bağırsak hastalığı (CH ve ÜK ) tanısı alan, takip ve tedavisi düzenli olan 57 hasta ile yapılmıştır. 26 hasta CH, 31 hasta ÜK hastası idi. Kontrol grubu ise Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine refraksiyon muayenesi için başvuran, benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı bireyler tarafından seçildi. Kontrol grubu 29 bireyden oluşmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda aydınlatılmış onam formu okutulduktan sonra, yazılı olarak izinleri alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara görme keskinliği ölçümü, refraksiyon muayenesi, göz içi basınç ölçümü, biomikroskopik ön segment ve arka segment muayenesini de içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. İBH dışında sistemik hastalığı, gözyaşı üretimini etkileyecek ilaç kullanımı öyküsü (antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar vs.), oküler cerrahi veya travma öyküsü, oküler yüzey düzensizliğine sebep olacak ek patolojisi (pteryjium, semblefaron, entropium, lagofthalmus, korneal distrofiler, geçirilmiş korneal patolojiler, geçirilmiş keratit, korneal ektaziler vs), vernal konjonktivit, alerjik veya enfeksiyöz konjonktivit, skatrizan konjonktiva hastalığı, kontakt lens kullanımı, topikal ilaç kullanımı, glokom, diyabetik retinopati, nazolakrimal kanal tıkanıklıklığı ve gebeliği bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılan tüm hastalara ve kontrol grubuna sırası ile Schirmer 1 testi, GYKZ ölçümü, korneal ve konjonktival floresein boyanma değerlendirmesi ve konjonktival impresyon sitolojisi incelemesi yapıldı. Son olarak da gözde subjektif yakınmalar oküler yüzey hastalık indeksi (OSDİ) anketi uygulandı. Test sonuçlarının birbirini etkilememesi için testler arasında en az 10 dakika geçmesi beklendi

### 3.1. SCHIRMER 1 TESTİ

Schirmer 1 testi için standart filtre kâğıdı (35 mm boyunda, 5 mm eninde) topikal anestetik damlatılmadan alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yerde alt fornikse yerleştirildi. Filtre kağıdının korneaya temas etmemesine dikkat edildi. Bu sırada hastalara gözlerini açık tutmaları ve gerektiğinde gözlerini kırabilecekleri söylendi. Beş dakika sonunda filtre kağıdının kapak kenarından itibaren ıslanan kısmı mm cinsinden ölçüldü. Schirmer testi için kullanılan kuru göz derecelendirmesi şu şekilde oldu:  $>10$  mm (normal), 6-10 mm (hafif ile orta),  $\leq 5$  mm (şiddetli). [148]

### 3.2. GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANI ÖLÇÜMÜ

Gözyaşı kırılma zamanı (GYKZ) biyomikroskopta floresein damlatıldıktan sonra, hastanın birkaç kez göz kırpması ile boyanın iyice dağılması sağlandı, geniş ışık hüzmeli ve kobalt mavisi filtreli bir biyomikroskop kullanılarak gözyaşı film tabakası izlendi. Hastanın son göz kırpmasından sonra ilk kırılma göstergesi olan kuru siyah noktanın görülmesi arasında geçen zaman saniye olarak ölçüldü. Bu ölçüm 3 kez tekrarlanarak, tespit edilen ortalama değer GYKZ olarak kayıt edildi. 10 saniye ve üzeri değer normal, 5 ile 9 saniye hafif ve orta, 5 saniye altındaki değerler ise şiddetli kuru göz olarak derecelendirildi. [148]

### 3.3. KORNEAL VE KONJONKTİVAL BOYANMA DEĞERLENDİRMESİ

Korneal ve konjonktival boyanmayı değerlendirmek için GYKZ ölçümünden hemen sonra oküler yüzey biyomikroskopta kobalt mavisi filtresiyle geniş aydınlatma ile incelendi. Bu derecelendirme biomikroskopta  $\times 16$  büyütmede,  $\times 10$  okülerle eşit aydınlatma altında yapıldı. Korneal yüzeyi değerlendirmek için üst göz kapağının hafifçe yukarıya kaldırılmasına, temporal interpalpebral konjonktival boyanma değerlendirilirken de hastanın yatay planda nazale doğru bakmasına dikkat edildi.. Korneal ve konjonktival boyanma tutulum derecesini standardize etmek için Oxford Derecelendirme Şemasından faydalanıldı. [147] Değerlendirme sırasında

derecelendirme paneli gözlemcinin rahatlıkla görebileceği bir mesafeye konuldu. Böylece gözlemci hasta gözündeki görünüm ile paneldeki görüntüyü rahat bir şekilde karşılaştırabileceği bir pozisyona gelmiştir. Derecelendirme yapılırken paneldeki boyanma derecesinin numarası kaydedildi. 0 normal, 1 ve 2 hafif-orta, 2 ve üzeri şiddetli olarak dereceleme yapıldı. [149] Şekil 1’de Oxford dereceleme şeması gösterilmiştir.

**Şekil 1. Oxford şeması ile korneal ve konjonktival boyanmanın derecelendirilmesi**

| PANEL                                                                               | EVRE | SÖZEL KARŞILIK            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|
|    | 0    | Boyanma yok               |
|   | 1    | Hafif derecede boyanma    |
|  | 2    | Orta derecede boyanma     |
|  | 3    | Orta derecede boyanma     |
|  | 4    | Şiddetli derecede boyanma |

### 3.4. KONJONKTİVAL İMPRESYON SİTOLOJİSİ

Floresceinle konjonktival ve korneal boya tutulumu en yoğun ve Schirmer test değeri en düşük olan gözden, test değerleri aynı olan hastaların ise sağ gözlerinden örnek alındı. Konjonktival impresyon sitolojisi işlemi ağrısız olmasına rağmen optimum işlem için, uygulamada rahatlık sağlama amacıyla bir damla topikal anestetik madde % 0,5’lik proparakain hidroklorid [Alcaine (Alcon Couvreur, Puurs,

Belgium)) damlatıldı. [138] 0,022 ile 0,025 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) por büyüklüğüne sahip sellüloz asetat filtre kâğıtları (Sartorius, 11107–47-ACN) temporal interpalpebral konjonktiva için 3 mm en, 4 mm boy olacak şekilde dikdörtgen olarak kesildi. Dişsiz bir penset yardımıyla, belirtilen boyutlarda kesilen filtre kağıdı, mat yüzeyi limbusa yaklaşık 2 mm uzaklıkta olacak şekilde temporal bulber konjonktivaya 3-5 sn bastırılarak, yapıştırılan konjonktivadan yavaşça kaldırıldıktan sonra fiksasyon solüsyonuna alınıp, buzdolabında +4 derecede % 95 etil alkol içinde saklandı. [150]

Fiksasyon ve boyama işlemi; ıslanan ve üzerinde sitolojik düzeyde konjonktiva epitel örneği taşıyan filtre kâğıtları, fiksasyon amacı ile örnekler karışmayacak şekilde ve hücre örnekleri yukarı bakacak şekilde, % 95 etil alkol içerisinde, +4°C'de buzdolabında saklandı. Etil alkol içerisinde alınan örnekler, 5 dakika distile su ile yıkama, % 0,5'lik periyodik asit ile 5 dakika oksidasyon, distile su ile 5 dakika yıkama, 3-4 dakika Schiff soluyonunda boyama, 5 dakika çeşme suyu içinde yıkama, hematoksilin içinde 2 dakika bekleme, 5 dakika çeşme suyu içinde yıkama, 1 dakika asit alkolde çalkalama, çeşme suyunda 5 dakika yıkama, %1'lik amonyaklı sudan 2 dakika süre ile temas, 5 dakika çeşme suyu ile yıkama, 2 dakika distile su ile yıkama, % 95'lik etil alkol içine 2 kez 1 dakika süre ile batırılma, 2 kez 1 dakika süre ile %100'lük alkole batırılma, 2 kez ksilole batırılma ve son olarak entellan ile kaplama işlem basamakları dikkatlice ve eksiksiz olarak uygulanarak Periodic Acid Schiff (PAS)- Hematoksilin ile boyandı. [150]

Işık mikroskopunda inceleme ve değerlendirme; uygun şekilde boyama işlemi tamamlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Örneklerden rastgele 5 komşu alan seçilerek, 10X40 büyütmede 500x500 mikrometrekare alana düşen konjonktival goblet hücreleri sayıldı. Sayım seçilen 5 komşu mikroskop alanında gerçekleştirildikten sonra ortalama değer alınıp 500x500 mikrometrekare alana düşen goblet hücre sayısı hesaplandı. [151] Nelson evrelemesi kullanılarak preparatlar evre 0-1-2-3 olarak evrelendirildi. [150] Nelson evreleme sistemi yukarıda Tablo 3'de açıklanmıştır.

### 3.5. OSDI (OCULAR SURFACE DİSEASES INDEX) SKORLAMASI

Türkçe validasyonu yapılan OSDI (Ocular Surface Diseases index) skarlama sistemi ile kuru göz hastalığında görülebilecek okuler irritasyon semptomlarının subjektif değerdendirmesi yapıldı. OSDI skarlama sistemi 12 sorudan ve üç bölümden oluşmaktaydı: oküler semptomlar, görme ile ilgili fonksiyonlar ve çevresel tetikleyici faktörler. İlk bölümde 5, ikinci bölümde 4, üçüncü bölümde ise 3 soru bulunmakta idi. Her bölümdeki oküler semptomlar, sıklığına göre 0–4 arası puanlandırıldı (0=hiçbir zaman, 4=her zaman). Görme ile ilgili fonksiyonları ve çevresel tetikleyici faktörleri içeren, ikinci ve üçüncü bölümde, eğer hasta sorgulanan durumlar ile hiç karşılaşmamış ise cevap geçersiz sayıldı. (Şekil 2)

Total OSDİ skoru şu şekilde hesaplandı:  $OSDİ = [(cevaplanan\ tüm\ soruların\ skorlarının\ toplamı) \times 25] / [(cevaplanan\ total\ soru\ sayısı)]$  Sonuçlar 0-100 arası skalada değerdendirildi: 0-12 ( semptom yok), 13-32 (hafif-orta semptomlar), 33-100 (şiddetli semptomlar). [130] Skurun yüksek tespit edilmesi ile kuru göz şiddeti ile doğru orantılıdır.

## Şekil 2. OSDI (Allergan Inc, Irvine, Calif) (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi)

### OSDI SKORU

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

#### GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?

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

1-5 numaralı sorulara cevapların alt toplamı

**A**

\* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapmalıdır.

#### GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?

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

6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı

**B**

#### GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?

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

10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı

**C**

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

**D**

Cevaplanan toplam soru sayısı  
Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)

**E**

OSDI= (Dx25)/E

### 3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 20,0 istatistik programı (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler yüzde ve ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunulmuştur. Analiz yöntemleri olarak Ki-kare, bağımsız değişkenlerin analizinde t-test ve ANOVA testleri kullanılmıştır. Post-hoc (çoklu karşılaştırma) Tukey testi ile anlamlı farklılık varlığı karşılaştırılmıştır. p değerinin 0,05' ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 26 Crohn hastasının 26 gözü, 31 Ülseratif kolit hastasının 31 gözü olmak üzere toplam 57 inflamatuvar bağırsak hastalığı hastasının 57 gözü ile 29 sağlıklı kontrol bireyinin 29 gözü dahil edildi. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 6'da özetlenmiştir. Yirmi altı Crohn hastasının 10'u kadın (%38,5) 16'sı erkek (%61,5), 31 Ülseratif kolit hastasının 9'u kadın (%29) 22'si erkek (%71), 29 sağlıklı kontrol bireyin 15'i kadın (%51,7) 14'ü erkek (%48,3) idi. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından farklılık bulunmadı. Crohn hastalarında yaş ortalaması  $44,4 \pm 12,2$  yıl, ülseratif kolit hastalarında yaş ortalaması  $44,4 \pm 11,3$  yıl, sağlıklı kontrol grubunda  $42,4 \pm 12,5$  yıl idi. Çalışma grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmedi. (sırasıyla  $p=0,76$ ;  $p=0,19$ ). Ortalama hastalık süresi Crohn hastalarında  $4,38 \pm 2,28$  yıl, Ülseratif kolit hastalarında  $5,35 \pm 3,01$  yıl idi ( $p=0,18$ ). Her iki grup arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

**Tablo 6. Hastaların demografik verileri**

|                                      | Crohn hastaları<br>n= 26 | ÜK hastaları<br>n= 31 | Kontrol grubu<br>n=29 | p     |
|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Cinsiyet (K/E)                       | 10/16                    | 9/22                  | 15/14                 | 0,190 |
| Yaş (ort $\pm$ ss)                   | $44,4 \pm 12,2$          | $44,4 \pm 11,3$       | $42,4 \pm 12,5$       | 0,760 |
| Hastalık süresi (yıl) (ort $\pm$ ss) | $4,38 \pm 2,28$          | $5,35 \pm 3,01$       | -                     | 0,180 |
| İlaçlar                              |                          |                       |                       |       |
| 5-ASA                                | 20 (%77)                 | 23 (%77)              |                       | 0,617 |
| 5-ASA+azathiopurin                   | 6 (%23)                  | 7 (%23)               |                       |       |

ÜK: Ülseratif kolit, ort $\pm$ ss: ortalama  $\pm$  standart sapma

Schirmer testine göre İBH grubunda kuru göz oranı %56,1 iken kontrol grubunda % 10,3 olarak tespit edildi ( $p<0,001$ ). GYKZ testine göre İBH grubunda kuru göz oranı %52,6 iken kontrol grubunda % 20,7 olarak tespit edildi ( $p=0,004$ ). İBH grubunda cinsiyet ile kuru göz varlığı arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Erkek cinsiyette % 47,4 kuru göz tespit edilirken, kadın cinsiyette kuru göz varlığı % 60,5 idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p=0,25$ ).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı hastaları ile kontrol grubunun oküler yüzey test sonuçları Tablo 8’de sunulmuştur. İnflamatuvar bağırsak hastalığı hastalarında saptanan ortalama anestezişiz Schirmer 1 test skoru  $11,00 \pm 5,98$  mm idi. Kontrol grubunda saptanan ortalama Schirmer 1 skoru  $16,03 \pm 4,83$  mm idi. İBH grubunda ortalama Schirmer skoru, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ( $p < 0,001$ ).

İBH grubunda saptanan ortalama GYKZ süresi  $7,85 \pm 3,81$  sn, kontrol grubunda  $12,41 \pm 2,83$  sn idi. İBH grubunda saptanan ortalama GYKZ süresi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p < 0,001$ ).

İBH grubunda saptanan ortalama OSDİ anket skoru  $15,25 \pm 7,31$ , kontrol grubunda  $11,75 \pm 7,33$  idi. Hasta gruplarında saptanan ortalama OSDİ anket skoru kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p = 0,039$ ).

Çalışmaya dahil edilen her iki grupta da Oxford şemasına göre şiddetli boyanma tespit edilmedi. Hafif-orta şiddette boyanma İBH grubunda %54,4 iken, kontrol grubunda %6,9 idi. İBH grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p < 0,001$ ).

Nelson evreleme sistemine göre yapılan değerlendirmede İBH grubunda impresyon sitolojisi düzeyi evreleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7. Nelson evreleme sistemine göre impresyon sitolojisi oranları**

|        | İBH        | KONTROL    |
|--------|------------|------------|
| Evre 0 | 7 (%12,7)  | 21 (%72,4) |
| Evre 1 | 10 (%18)   | 8 (%27,6)  |
| Evre 2 | 15 (%27,3) | 0          |
| Evre 3 | 23 (%41,8) | 0          |

**Tablo 8. Hastaların ve kontrol grubuna ait oküler yüzey test sonuçları**

| Testlere göre kuru göz değerlendirilmesi | İBH           | KONTROL        | p                |
|------------------------------------------|---------------|----------------|------------------|
| <b>Schirmer</b>                          |               |                |                  |
| Oran                                     | %56,1         | 10,3           | <b>&lt;0,001</b> |
| Skor                                     | 11,00±5,98 mm | 16,03±4,83 mm  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>GYKZ</b>                              |               |                |                  |
| Oran                                     | %52,6         | %20,7          | <b>0,004</b>     |
| Skor (sn.)                               | 7,85±3,81 sn. | 12,41±2,83 sn. | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>OSDİ</b>                              |               |                |                  |
| Oran                                     | %66,7         | %55,2          | 0,209            |
| Skor                                     | 15,25±7,31    | 11,75±7,33     | <b>0,039</b>     |
| <b>OXFORD</b>                            | %54,4         | %6,9           | <b>0,004</b>     |
| <b>İmpresyon Sitolojisi</b>              |               |                |                  |
| Evre 0 –Evre 1                           | %31           | %100           | <b>&lt;0,001</b> |
| Evre 2 - Evre 3                          | %69           | %0             |                  |

CH, ÜK ve kontrol grubuna ait oküler yüzey test sonuçları Tablo 3’de sunulmuştur. Crohn hastalarında saptanan ortalama Schirmer 1 skoru 11,00±6,28 mm idi. Ülseratif kolit hastalarında saptanan ortalama Schirmer skoru 11,00±5,83 mm idi. Kontrol grubunda saptanan ortalama Schirmer skoru 16,03±4,83 mm idi. CH ve ÜK hastaları arasında saptanan Schirmer 1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hasta gruplarında saptanan ortalama Schirmer 1 skoru kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,001).

Crohn hastalarında saptanan ortalama GYKZ süresi 8,50±4,71 sn, ülseratif kolit hastalarında 7,32±2,84 sn, kontrol grubunda 12,41±2,83 sn idi. CH ve ÜK hastaları arasında saptanan GYKZ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hasta gruplarında saptanan ortalama GYKZ süresi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0,001).

Crohn hastalarında saptanan ortalama OSDİ anket skoru 15,76±8,92, ülseratif kolit hastalarında 14,83±5,75, kontrol grubunda 11,75±7,33 idi. CH ve ÜK hastaları arasında saptanan OSDİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Hasta gruplarında saptanan ortalama OSDİ anket skoru kontrol grubundan yüksek idi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,107).

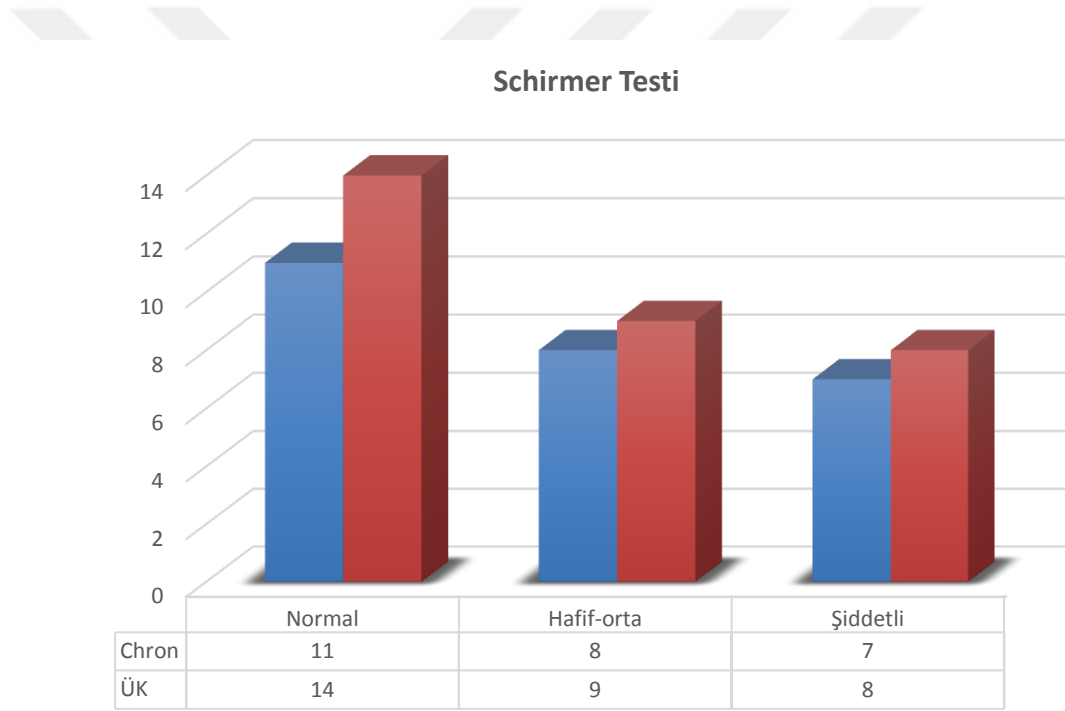
Nelson evreleme sistemine göre impresyon sitolojisine göre kontrol grubunda evre 2 yada evre 3 düzeyine sahip olgu saptanmadı. CH hastalarının % 68'i evre 2 veya 3, ÜK hastalarının ise % 70'inde evre 2 veya evre 3 impresyo sitolojisi düzeyi tespit edildi. Kontrol grubuyla hem CH hem de ÜK hasta grupları arasında anlamlı bir fark tespit edildi. (Sırasıyla, p<0,001; p<0,001) ÜK ve CH grupları arasında impresyon sitolojisi düzeyi açısından anlamlı bir istatistiksel fark tespit edilmedi (p=0.908) (Tablo 9).

**Tablo 9. Hastaların ve kontrol grubuna ait oküler yüzey test sonuçları**

|                      | CH (n= 26) | ÜK (n= 31) | Kontrol (n=29) | P                |
|----------------------|------------|------------|----------------|------------------|
| Schirmer (mm)        | 11,00±6,28 | 11,00±5,83 | 16,03±4,83     | <b>0,001</b>     |
| GYKZ (sn)            | 8,50±4,71  | 7,32±2,84  | 12,41±2,83     | <b>&lt;0,001</b> |
| OSDİ anketi skoru    | 15,76±8,92 | 14,83±5,75 | 11,75±7,33     | <b>0,107</b>     |
| İmpresyon sitolojisi |            |            |                |                  |
| Evre 0               | 3 (%12)    | 4 (%13,3)  | 21 (%72,4)     |                  |
| Evre 1               | 5 (%20)    | 5 (%16,7)  | 8 (%27,6)      | <b>&lt;0,001</b> |
| Evre 2               | 6 (%24)    | 9 (%30)    | 0              |                  |
| Evre 3               | 11 (%44)   | 12 (%40)   | 0              |                  |

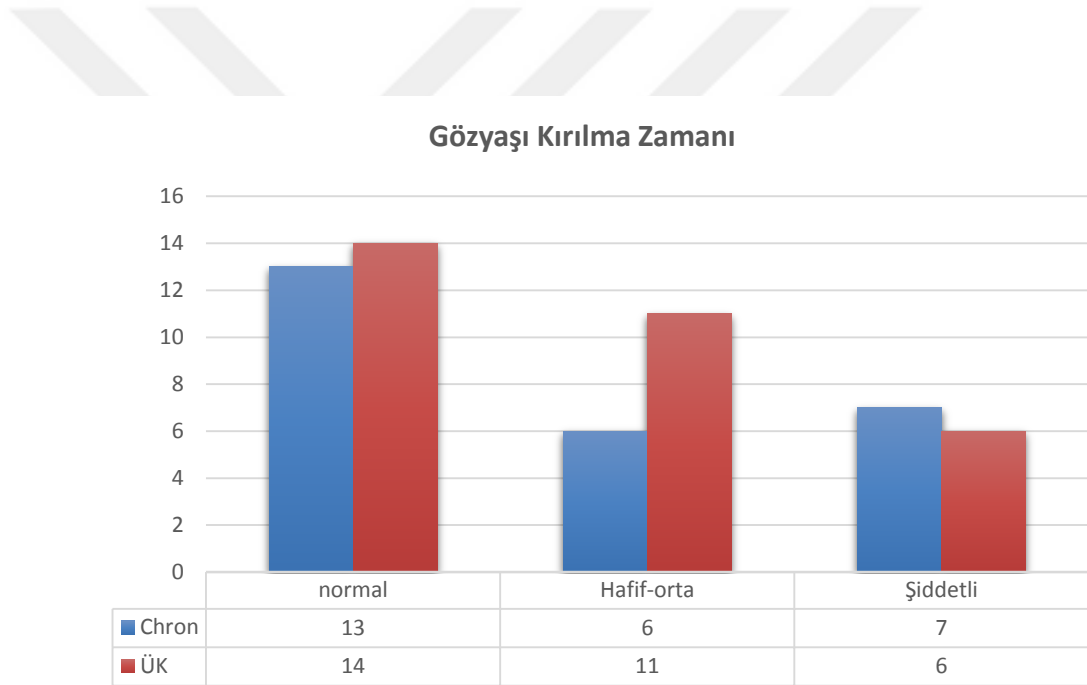
ÜK: Ülseratif kolit, CH: Crohn Hastalığı, GKYZ: Göz yaşı kırılma zamanı, OSDİ: oküler yüzey hastalık indeksi

Crohn hasta grubu ile Ülseratif kolit hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ortalama Schirmer skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,99$ ). Schirmer testi, Crohn hasta grubunda, 11 hastada (%42,3) normal sınırlar içinde, 8 hastada (%30,8) hafif-orta şiddette, 7 hastada (%26,9) şiddetli idi. Ülseratif kolit hasta grubunda, 14 hastada (%45,2) normal sınırlar içinde, 9 hastada (%29,0) hafif-orta şiddette, 8 hastada (%25,8) şiddetli idi (Şekil 3). Kontrol grubunda ise 3 hastada (%10,3) hafif-orta şiddette kuru göz tespit edildi. Crohn ve Ülseratif kolit gruplarında Schirmer testi şiddetine göre saptanan hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,97$ ).



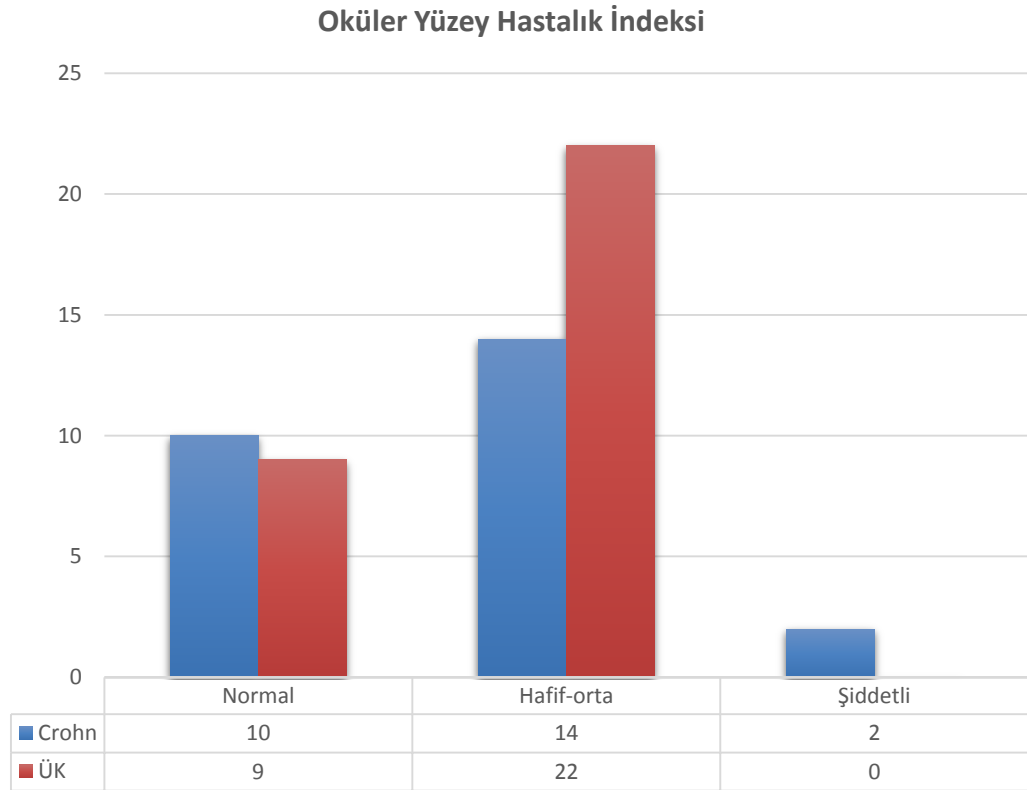
**Şekil 3. Schirmer'e göre saptanan hasta sayıları, ÜK: Ülseratif kolit**

Crohn hasta grubunda saptanan ortalama GYKZ skoru Ülseratif kolit hasta gruplarında saptanan ortalama GYKZ skorundan daha yüksek idi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,25$ ). GYKZ skoru, Crohn hasta grubunda, 13 hastada (%50) normal sınırlar içinde, 6 hastada (%23,1) hafif-orta şiddette, 7 hastada (%26,9) şiddetli idi. Ülseratif kolit hasta grubunda, 14 hastada (%45,2) normal sınırlar içinde, 11 hastada (%35,5) hafif-orta şiddette, 6 hastada (%19,4) şiddetli idi (Şekil 2). Kontrol grubunda ise 4 hastada (%11,6) hafif-orta şiddette kuru göz tespit edildi. Crohn ve Ülseratif kolit gruplarında GYKZ skorları şiddetine göre saptanan hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,33$ ). (Şekil 4)



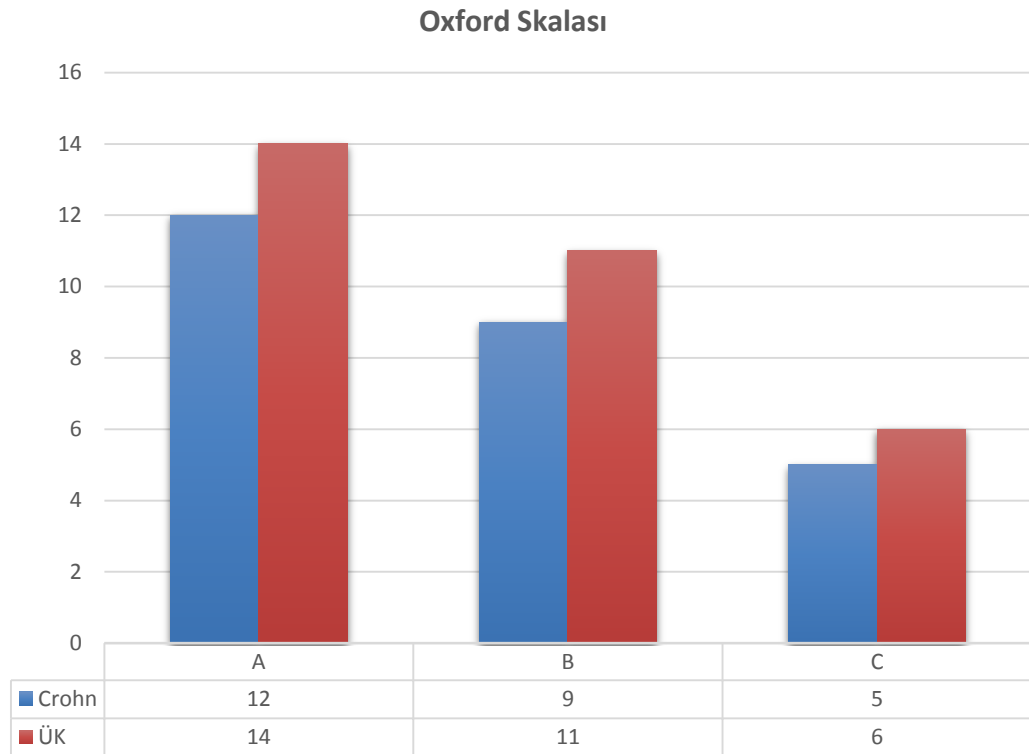
**Şekil 4. GYKZ skor sonuçlarının şiddetine göre saptanan hasta sayıları, GYKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, ÜK: Ülseratif kolit**

İBH grubunda OSDİ anker skoruna göre hastaların %66,7'sinde oküler semptom mevcut iken, kontrol grubunun %55,2'sinde oküler semptom mevcuttu ( $p=0,209$ ). Crohn hasta grubunda saptanan ortalama OSDİ skoru Ülseratif kolit hasta gruplarında saptanan ortalama OSDİ skorundan daha yüksek idi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,63$ ). OSDİ skoru, Crohn hasta grubunda, 10 hastada (%38,5) normal sınırlar içinde, 14 hastada (%53,8) hafif-orta şiddette, 2 hastada (%7,7) şiddetli idi. Ülseratif kolit hasta grubunda, 9 hastada (%29,0) normal sınırlar içinde, 22 hastada (%71,0) hafif-orta şiddette idi. Ülseratif kolit hastalarında OSDİ skorunun şiddetli saptandığı hasta bulunmamakta idi (Şekil 5). Crohn ve Ülseratif kolit gruplarında OSDİ skorları şiddetine göre saptanan hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,18$ ).



**Şekil 5. OSDİ skor sonuçlarının şiddetine göre saptanan hasta sayıları, OSDİ: oküler yüzey hastalık indeksi, ÜK: Ülseratif kolit**

Oxford şemasına göre konjonktival-korneal boyanma skoru, Crohn hasta grubunda, 12 hastada (%46,2) A grubu içinde, 9 hastada (%34,6) B grubu içinde, 5 hastada (%19,2) C grubu içinde idi. Ülseratif kolit hasta grubunda, 14 hastada (%45,2) A grubu içinde, 11 hastada (%35,5) B grubu içinde, 6 hastada (%19,4) C grubu içinde idi (Şekil 6). Buna göre CH hastalarının %46,2'sinde Oxford şemasına göre konjonktival-korneal boyanma skoru normal derecede, %53,8'inde hafif-orta derecede boyanma mevcuttu. ÜK hasta grubunda ise hastaların %45,2'sinde normal, %54,9'nda hafif-orta düzeyde derecede boyanma tespit edildi. Kontrol grubunda ise sadece 2 hastada (%6,8) hafif derecede konjonktival-korneal boyanma mevcuttu. Crohn ve Ülseratif kolit gruplarında Oxford şemasına göre konjonktival-korneal boyanma skorları şiddetine göre saptanan hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,99).



**Şekil 6. Oxford skalasına göre saptanan hasta sayıları, ÜK: Ülseratif kolit**

Hastaların %77'i sadece 5-ASA, %23'ü de 5-ASA ve Azathiopurine kombinasyon tedavisi kullanmıştı. Sadece 5-ASA kullanan hastalarda kuru göz

varlığı %55,8 iken 5-ASA+Azathiopurin kullanan hastalarda % 61,5 olduğu tespit edildi ( $p=0,485$ ). İstatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.



## 5. TARTIŞMA

İBH, ÜK ve CH gibi iki major formu bulunan, etyolojisi bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. EİB bulguları yaygın olup, eklem, cilt, karaciğer, akciğer ve göz gibi GIS dışı organlarında çeşitli oranlarda tutar. [47,152,153] Çeşitli çalışmalarda oküler komplikasyon oranı %3,5 ile %12 arasında değişmektedir. Toplum temelli bir çalışmada İBH hastaların yaklaşık %43'ünde oküler komplikasyonlar tespit edildiği bildirilmiştir. Ayrıca episklerit, sklerit, keratopati, ön üveit, papillit, nörobulbar nörit, santral seröz koryoretinopati (SSKR), koroidit, vaskülit, orbital selülit, myozit, orbital pseudotümör gibi çeşitli göz lezyonları görülebileceği rapor edilmiştir. [8–12]

Knox ve arkadaşları İBH hastalarında tespit edilen oftalmolojik komplikasyonları primer, sekonder ve rastlantısal olarak kategorize etmişlerdir. Primer komplikasyonlar hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve İBH tedavisi ile düzeldiği, sekonder belirtiler, primer, sistemik veya oküler komplikasyonlar sonucu geliştiği, rastlantısal komplikasyonlar ise normal popülasyon ile benzer sıklıkta görüldüğü belirtilmiştir. Primer belirtiler; keratopati, ön stromal ve limbal infiltratlar, episklerit, sklerit, üveit, maküler ödem, SSKR, ve proptozistir. Sekonder belirtiler, katarakt, skleromalazi, eksüdatif retina dekolmanı, optik disk ödemi, gözyaşı azalması, gece körlüğü, kandida endoftalmisi, rastlantısal komplikasyonlar ise konjonktivit, rekürren korneal erozyon, korneal ülser, glokom, retinal arter daralması, subkonjonktival hemoraji şeklinde sınıflamışlardır. [9]

İBH da primer patoloji bağırsak inflamasyonu olmasına rağmen, hastaların dörtte birinden fazlasında EİB vardır. [49] Ayrıca hastaların %10 ile % 20'sinde ilk bulgu EİB olmakla birlikte çoğu hastada oküler bulgular tanı sonrası tespit edilmektedir. Ancak hastalığın ilk belirtisi de olabilir. [154] İBH hastalarında göz bulguları çok sık görülmediği için sistematik bir şekilde bu hastalara göz muayenesi yapılmamaktadır. Bununla birlikte oküler inflamasyon, posterior sineşi, katarakt, hipertoni, iskemik vaskülit, maküler ödem ve korneal perforasyon gibi ciddi morbiditeye neden olmaktadır. [12] Buna rağmen klinik pratikte düzenli göz muayenesi önerilmemektedir.

İBH hastalarının bağırsak tutulumunda lokal inflamasyon suçlanırken, EİB’de sistemik inflamasyon suçlanmaktadır. İBH hastalarında kuru göz semptomlarına neden olan etyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. İBH de lakrimal bezin inflamasyonu gelişmekte böylece objektif testlerle kanıtlanabilen gözyaşı üretimi azalmaktadır. İBH hastalarının % 5’inden daha azında Sjögren sendromu görülmektedir. [13,14] Ayrıca asemptomatik kuru göz prevelansı romatoid artrit gibi diğer sistemik inflamatuvar hastalıklarda yüksek oranda not edilmiştir. [15] Bu da bize otoantikorların neden olduğu düşük dereceli inflamasyonun, lakrimal bezde gözyaşı üretimini azalttığını göstermiştir.

Çalışmamızda, Schirmer testine göre İBH grubunda kuru göz oranı %56,1 iken kontrol grubunda % 10,3 olarak tespit edildi ( $p<0,001$ ). İBH grubunda ortalama Schirmer skoru ( $11,00\pm5,98$  mm), kontrol grubundan ( $16,03\pm4,83$  mm) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ( $p<0,001$ ). GYKZ testine göre İBH grubunda kuru göz oranı %52,6 iken kontrol grubunda % 20,7 olarak tespit edildi ( $p=0,004$ ). GYKZ süresi İBH grubunda ( $7,85\pm3,81$  sn.) kontrol grubuna ( $12,41\pm2,83$  sn.) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p<0,001$ ). OSDI anket skoru İBH hastalarında ( $15,25\pm7,31$ ) kontrol grubuna göre ( $11,75\pm7,33$ ) anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,039$ ). Oxford şemasına göre hafif-orta şiddette boyanma İBH grubunda (%54,4) kontrol grubuna (%6,9) göre daha fazla idi ( $p<0,001$ ). Nelson evrelem sistemine göre İBH hastalarında %69 hastada evre 2 ve evre 3 impresyon sitolojisi düzeyi bulunurken, kontrol grubunda hiçbir bireyde evre 2 ya da 3 impresyon sitolojisi düzeyi tespit edilmedi ( $p<0,001$ ). Subjektif kuru göz semptomlarının sorgulandığı OSDI anketine göre kuru göz semptom sıklığı ile objektif kuru göz testleri ile tespit edilen kuru göz sıklığı arasında korelasyon mevcuttu. Schirmer testine göre, sadece 5-ASA kullanan grupta göz kuruluk sıklığı %55,8 iken, 5-ASA ve azathiopurin birlikte kullanan hastalarda %61,5 olarak tespit edildi ( $p=0,485$ ). Ayrıca OSDİ semptom skalasına göre de ilaç grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Sırayla, %65,1 ve %69,2,  $p=0,532$ ).

Cury ve Moss [155] tarafından yapılan toplum bazlı prospektif kohort çalışmasında, 48 CH ve 40 ÜK hastası ile 24 sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiştir. Olgulara tam bir oftalmolojik muayene ile yanma, sulanma,

kaşıntı, göz ağrısı, fotofobi, kızarıklık, bulanık görme gibi göz semptom sorgulaması ile birlikte objektif kuru göz testleri olan Schirmer 1 testi, %0,25 sodyum floresein ile GYKZ ve rose bengal ile oküler yüzey boyanma testleri uygulanmıştır. Hastaların %44'ünde, kontrol grubunun % 13'ünde göz semptomu tespit edilmiştir. CH hastalarının %40'nda, ÜK hastalarının %50'sinde oküler semptom saptanmıştır. Bu semptomlar; %30 kaşıntı, %13 yanma, %2 görme bozukluğu olarak kayıt edilmiştir. Objektif kuru göz testleriyle hastaların %43'ünde kuru göz saptanmıştır. Hastalarda kontrol grubuna göre, objektif kuru göz testleri ile tespit edilen kuru göz oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ( $p=0,008$ ). Çalışmamızda Schirmer testine göre İBH hastalarının %51,6'sında, kontrol grubunun ise %10,3'ünde kuru göz tespit edildi. Bu fark benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). GYKZ testine göre İBH hastalarının %53,5'ünde, kontrol grubunun ise %13,4'ünde kuru göz tespit edildi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Hem Schirmer testi hem de GYKZ testine göre İBH grubunda kuru göz oranı Cury ve Moss'un yaptığı çalışmayla benzer olarak daha fazla olduğu görüldü. Ayrıca subjektif göz semptomlarının değerlendirildiği ve Türkçe'ye valide edilen OSDI anket skoruna göre İBH grubunda hastaların %66,7'sinde oküler semptom mevcuttu. Bu da bize İBH hastalarında kuru göz semptomları ile objektif testlerle tespit edilen kuru göz oranının benzer olduğunu gösterdi. Bu sonuçlar Cury ve Moss' un yaptığı çalışmaya benzer olarak kontrol grubu ile hasta grubu arasında kuru göz sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gösterdi.

Felekis ve arkadaşları [8] Yunanistan'da İBH hastalarında oküler belirtiler spektrum ve frekansını belirlemek amacı ile benzer bir çalışma yapmıştır. 276 sağlıklı birey ve 60 İBH hastası (CH:37, ÜK:23 hasta) üzerinde yaptıkları çalışmada, Schirmer, GYKZ ve Rose bengal ile konjonktiva-kornea boyama testleri kullanmışlardır. Yapılan objektif kuru göz değerlendirme test sonuçlarına göre İBH grubunda hastaların % 22'sinde, kontrol grubunun ise %11'nde kuru göz tespit edilmiştir. Crohn hastalarının %21,6'sında, ÜK hastalarının %21,7'sinde kuru göz sıklığı benzer oranda tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, objektif testlerle belirlenen kuru göz oranının hem İBH grubunda hem de kontrol grubunda Felekis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 2 kat daha fazla olduğu görüldü. (Sırayla,

%52,6, %20,7) Ayrıca bizim çalışmamızda da CH grubu ile ÜK grubu arasında kuru göz oranı açısından anlamlı bir farklılık yoktu (Sırasıyla, %50, %54,8).

Geniş hasta bazlı bir kohort çalışmasında İBH hastalarının %17'sinde kuru göz semptomları, %17'sinde gözyaşı azalması, % 5'inde de Sjogren sendromu tanı kriterleri uyumlu hasta olduğu rapor edilmiştir. Kontrol grubunda ise kuru göz ve gözyaşı azalma prevalansı ise sırasıyla %9 ve %12 olarak belirtilmiştir. [13] Bizim çalışmamızda ise anestezişiz Schirmer 1 testi ile bazal ve refleks gözyaşı sekresyonu değerlendirildi ve İBH hastalarının %56,1'inde, kontrol grubunun ise %10,3'ünde göz kuruluğu tespit edildi. OSDI anket skoruna göre İBH grubunda hastaların %66,7'sinde oküler semptom mevcuttu. Yukarıdaki çalışmayla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda kuru göz semptom oranı belirgin olarak daha fazla idi.

Cloche ve ark. yaptığı Avrupa kökenli geniş tabanlı kohort çalışmada, İBH hastalarında oküler inflamasyonun oküler semptomlarla ilişkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir. [156] 228'i CH (%74,5), 77'si ÜK (%25,2) hastası olmak üzere 305 İBH hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Metodoloji gereği kontrol grubu oluşturulmamıştır. Bu hastalara göz irritasyon bulguları sorgulanmış ve anestezişiz Schirmer testi ile GYKZ gibi objektif kuru göz testleri uygulanmıştır. 5 mm altı Schirmer testi ve 10 sn altı GYKZ skoru pozitif olarak kabul edilmiştir. 98 hastada (%32) en az bir göz semptomu bildirilmiştir, bunlar; oküler irritasyon (% 56,8), kırmızı göz (% 40,5), bulanık görme (% 37,8), göz ağrısı (% 31,1), kuru göz semptomu (% 9,5), sulanma (% 6,8). Ayrıca 74 hastanın göz muayenesi tamamlanmıştır. Bu hastaların %41,9'unda kuru göz tespit edilmiştir. Buna ek olarak bu bulgular ışığında göz semptomlarının oküler inflamasyon tahmininde prediktif değeri olmadığını gösterdiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Schirmer testine göre hastaların %56,1'inde, GYKZ'na göre hastaların %53,5'inde göz kuruluğu tespit edildi. Cloche ve ark. yaptığı çalışmaya göre daha yüksek oranda göz kuruluğu tespit edildi. Sübjektif göz semptomlarının sorgulandığı OSDI anket sonucuna göre bizim çalışmamızda İBH grubunda % 66,6'sında hafif-orta ya da şiddetli düzeyde kuru göz semptomu mevcut iken, yukarıdaki çalışmada kuru göz semptomu % 9,5 olarak belirgin derecede daha düşük oranda tespit edilmiştir. Objektif testlerle belirlenen kuru göz oranıyla sübjektif göz semptom değerlendirme testleri bizim

çalışmamızda aynı yönde korelasyon gösterirken, yukarıdaki çalışmada objektif testler ve kuru göz semptomları arasında korelasyon görülmemiştir (Bizim çalışmamızda, objektif test: %56,1, semptom: % 66,7; Cloche ve ark., objektif test: %41,9, semptom: % 9,5).

Cloche ve ark. yaptığı çalışmada İBH nedeniyle kullanılan ilaçlar (5-ASA, infliximab, adalimumab, kortikosteroidler, budesonide, azathioprine, siklosporin, certolizumab, mikofenolat mofetil, methotrexate, pegol) ile kuru göz arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Alınan tedaviler ile kuru göz arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. [156] Fakat Cury ve Moss'un yaptığı çalışmada, İBH hastalarında oküler komplikasyonların tespit ve oranları değerlendirilmiş. Ayrıca kullanılan ilaçlar ile oküler komplikasyonlar arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. 5-ASA kullanımı oküler semptom sıklığını artırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca 3 gr üzeri dozlarda 5-ASA kullanan hastalarda göz kuruluğu sıklığının belirgin derecede daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada azathiopurin ve kortikosteroidlerin göz kuruluğu ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda İBH hastalarının %77'si 5-ASA, %23'ü de 5-ASA ve azathiopurin birlikte kullanmışlardır. Bu iki grup arasında kuru göz varlığı açısından hem objektif testlerle hem de semptom sorgulamasıyla anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Kuru gözde, konjonktival skuamöz metaplazi ve goblet hücre kaybı ile gözyaşı miktar ve kalitesinde azalma meydana geldiği bilinmektedir. Biz de çalışmamızda, impresyon sitolojik analiziyle İBH hasta grubunda goblet hücre kaybının arttığını ve konjonktival skuamöz metaplazinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu tespit ettik. İmpresyon sitoloji sonuçlarımız diğer testlerle tespit ettiğimiz kuru göz sıklığı ile benzer oranlarda idi. Dolayısıyla impresyon sitoloji sonuçları İBD hastalarında oküler inflamasyon geliştiğini göstermektedir. Bu çalışma, yaptığımız literatür taramasında İBH hastalarında impresyon sitolojisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

A vitamini epitel bütünlüğünün devamlılığı için önemli bir etmendir. Vitamin A eksikliğinde oküler, respiratuar ve gastrointestinal epitelde patolojik değişiklikler

meydana geldiği gösterilmiştir.[157–159] A hipovitaminozis geliştiği durumlarda kornea, konjonktiva ve göz kapaklarındaki epitelde skuamöz metaplazi izlenmektedir.[160] İBH hastalarında görülen kuru gözün altta yatan nedenlerinden birisininde; malabsorbsiyona bağlı gelişen A vitamin eksikliğine bağlı olabileceği bildirilmiştir.[9] Ayrıca kuru göz hastalarında, retinoik asit kullanımı sonrasında impresyon sitolojisi, görme keskinliği, kuru göz semptomları, Schirmer Testi ve keratopati düzeyinde iyileşme olduğu gösterilmiştir.[161] Çalışmamızda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit ettiğimiz, kuru göz oranının ve impresyon sitolojisi değerlerinin altta yatan nedenlerinden birisi de A vitamini eksikliği olabilir. Bununla birlikte subjektif ve objektif testlerle kuru göz tespit edilen İBH hastalarında A vitamin eksikliği akla gelmeli ve bu veriler ışığında kuru göz tedavisinde topikal veya sistemik olarak bu ajanın kullanılabileceği düşünülmelidir.

Çalışmanın sınırlı yönleri, İBH grubunda kuru göz tespit edildiği dönemde hastalık aktivasyon durumları hakkında bilgi kaydı olmadığından İBH aktivasyonunun kuru göz üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirilemedi. Hastaların İBH ile ilgili diğer EİB bulguları kaydı olmadığından bu bulgular ile göz kuruluğu ilişkisi değerlendirilemedi.

Sonuç olarak; hastalığın başlama zamanından geçen süre ile göz kuruluğu arasında ilişki tespit edilmedi. Kontrol grubuna göre İBH grubunda göz kuruluğunun 3 kata yakın oranda daha fazla olduğu görüldü. İBH hastalarında her ne kadar rutin göz muayenesi önerilmemesine karşın, bizim çalışmamızda hastaların %50'sinde göz kuruluğu görülmesi bu hasta grubunda rutin göz muayenesine klinik pratikte yer verilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) olan ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalıkları (CH) ekstraintestinal komplikasyonlara da neden olan hastalıklardır. Çeşitli göz komplikasyonları olan bu hastalıkların kuru göz ile ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda, Schirmer testine göre İBH grubunda kuru göz oranı %56,1 iken kontrol grubunda % 10,3 olarak tespit edildi ( $p<0,001$ ). İBH grubunda ortalama Schirmer skoru ( $11,00\pm5,98$  mm), kontrol grubundan ( $16,03\pm4,83$  mm) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ( $p<0,001$ ). GYKZ testine göre İBH grubunda kuru göz oranı %52,6 iken kontrol grubunda % 20,7 olarak tespit edildi ( $p=0,004$ ). GYKZ süresi İBH grubunda ( $7,85\pm3,81$  sn.) kontrol grubuna ( $12,41\pm2,83$  sn.) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p<0,001$ ). OSDI anket skoru İBH hastalarında ( $15,25\pm7,31$ ) kontrol grubuna göre ( $11,75\pm7,33$ ) anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,039$ ). Oxford şemasına göre hafif-orta şiddette boyanma İBH grubunda (%54,4) kontrol grubuna (%6,9) göre daha fazla idi ( $p<0,001$ ). Nelson evrelem sistemine göre İBH hastalarında %69 hastada evre 2 ve evre 3 impresyon sitolojisi düzeyi bulunurken, kontrol grubunda hiçbir bireyde evre 2 ya da 3 impresyon sitolojisi düzeyi tespit edilmedi ( $p<0,001$ ). Subjektif kuru göz semptomlarının sorgulandığı OSDI anketine göre kuru göz semptom sıklığı ile objektif kuru göz testleri ile tespit edilen kuru göz sıklığı arasında korelasyon mevcuttu. Schirmer testine göre, sadece 5-ASA kullanan grupta göz kuruluk sıklığı %55,8 iken, 5-ASA ve azathiopurin birlikte kullanan hastalarda %61,5 olarak tespit edildi ( $p=0,485$ ). Ayrıca OSDİ semptom skalasına göre de ilaç grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Sırayla, %65,1 ve %69,2,  $p=0,532$ ).

Sonuç olarak; hastalığın başlama zamanından geçen süre ile göz kuruluğu arasında ilişki tespit edilmedi. Kontrol grubuna göre İBH grubunda göz kuruluğunun 3 kata yakın oranda daha fazla olduğu görüldü. İBH hastalarında her ne kadar rutin göz muayenesi önerilmemesine karşın, bizim çalışmamızda hastaların %50'sinde göz kuruluğu görülmesi bu hasta grubunda rutin göz muayenesine klinik pratikte yer verilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

## ÖZET

### İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Oküler Yüzey Özellikleri

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) olan ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalıkları (CH) ekstraintestinal komplikasyonlara da neden olan hastalıklardır. Çeşitli göz komplikasyonları olan bu hastalıkların kuru göz ile ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Gastroenteroloji Bölümü'nde CH (n=26) ve ÜK (n=31) ile takipli 57 hasta ile yapılmıştır. Kontrol grubu ise 29 sağlıklı bireyden oluşmaktaydı. Çalışmaya katılan tüm hastalara ve kontrol grubuna sırası ile Schirmer 1 testi, GYKZ ölçümü, korneal ve konjonktival floresein boyanma değerlendirmesi ve konjonktival impresyon sitolojisi incelemesi yapıldı. Son olarak da gözde sübjektif yakınmalar oküler yüzey hastalık indeksi (OSDİ) anketi uygulandı.

Seksen altı birey üzerinde yapılan analizlerde Schirmer testine göre İBH grubunda kuru göz oranı %56,1 iken kontrol grubunda % 10,3 olarak tespit edildi ( $p<0,001$ ). GYKZ testine göre İBH grubunda kuru göz oranı %52,6 iken kontrol grubunda % 20,7 olarak tespit edildi ( $p=0,004$ ). OSDİ anket skoru İBH hastalarında ( $15,25\pm7,31$ ) kontrol grubuna göre ( $11,75\pm7,33$ ) anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,039$ ). Oxford şemasına göre hafif-orta şiddette boyanma İBH grubunda (%54,4) kontrol grubuna (%6,9) göre daha fazla idi ( $p<0,001$ ). Nelson evrelem sistemine göre İBH hastalarında %69 hastada evre 2 ve evre 3 impresyon sitolojisi düzeyi bulunurken, kontrol grubunda hiçbir bireyde evre 2 ya da 3 impresyon sitolojisi düzeyi tespit edilmedi ( $p<0,001$ ). Schirmer testine göre, sadece 5-ASA kullanan grupta göz kuruluk sıklığı %55,8 iken, 5-ASA ve azathiopurin birlikte kullanan hastalarda %61,5 olarak tespit edildi ( $p=0,485$ ). Hastalığın başlama zamanından geçen süre ile göz kuruluğu arasında ilişki tespit edilmedi. Sonuç olarak, Kontrol grubuna göre İBH grubunda göz kuruluğunun 3 kata yakın oranda daha fazla olduğu görüldü. İBH hastalarında her ne kadar rutin göz muayenesi önerilmemesine karşın, bizim çalışmamızda hastaların %50'sinde göz kuruluğu görülmesi bu hasta grubunda rutin göz muayenesine klinik pratikte yer verilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit, crohn hastalığı, kuru göz.

## SUMMARY

### Ocular Surface Features in Inflammatory Bowel Diseases

Extraintestinal complications may occur with inflammatory bowel diseases (IBD), ulcerative colitis (UC) and crohn disease (CD). A few of eye complications may occur with this diseases. We aimed to investigate the relationship between dry eye and inflammatory bowel diseases. Fifty seven inflammatory bowel disease patients who were followed by Afyon Kocatepe University Gastroenterology Department, CD (n=26) and UK (n=31) have been admitted to this study. There was 29 healthy people in control group. Schirmer 1 test, break up time (BUT) measurement, evaluation of corneal and conjunctiva floressein staining and assessing of conjunctiva impression cytology were performed to all cohort, respectively. Additionally, subjective symptoms were evaluated with ocular surface disease index (OSDI) survey.

The analysis were performed with 86 people. With schirmer test, the rate of dry eye was 56,1% of IBD and 10,3 of control group ( $p<0,001$ ). The rate of dry eye was 52,6 of IBD group and 20,7% of control group, with BUT measurement ( $p=0,004$ ). OSDI survey score was  $15,25\pm7,31$  in IBD group,  $11,75\pm7,33$  in control group ( $p=0,039$ ). The staining of low-medium with Oxford schema was 54,4% in IBD group and it was 6,9% in control group ( $p<0,001$ ). According to Nelson staging system, 69% of IBD group had stage 2 or stage 3 impression cytology level, none of control group had stage 2 or stage 3 impression cytology level ( $p<0,001$ ). Dry eye ratio was 55,8% of the patients who received only 5-ASA, it was 61,5% in the patients who received 5-ASA concurrent with azathiopurin ( $p=0,485$ ). We did not find any relation between dry eye and the time from onset of IBD. In conclusion, dry eye was found about three times more in IBD group than control group. As we know that, routine eye exam is not recommended, as we found the rate of dry eye about 50%, routine eye exam may be recommended for IBD patients.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, crohn disease, dry eye.

## 7. KAYNAKLAR

- [1] Torres M-I, Rios A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol* 2008;14:1972–80.
- [2] Gismera CS, Aladrén BS. Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol* 2008;14:5491–8.
- [3] Fatahzadeh M. Inflammatory bowel disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:e1-10. doi:10.1016/j.tripleo.2009.07.035.
- [4] Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008;40 Suppl 2:S253-9. doi:10.1016/S1590-8658(08)60534-4.
- [5] Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227–36.
- [6] Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* 2010;42:97–114. doi:10.3109/07853890903559724.
- [7] Jose FA, Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:124–33. doi:10.1097/MPG.0b013e318093f4b0.
- [8] Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopistos V, Christodoulou D, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:29–34. doi:10.1002/ibd.20584.
- [9] Knox DL, Schachat AP, Mustonen E. Primary, secondary and coincidental ocular complications of Crohn's disease. *Ophthalmology* 1984;91:163–73.
- [10] Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979;77:914–20.
- [11] Hopkins DJ, Horan E, Burton IL, Clamp SE, de Dombal FT, Goligher JC. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *Br J Ophthalmol* 1974;58:732–7.
- [12] Salmon JF, Wright JP, Murray AD. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology* 1991;98:480–4.
- [13] Palm Ø, Moum B, Gran JT. Estimation of Sjögren's syndrome among IBD patients. A six year post-diagnostic prevalence study. *Scand J Rheumatol* 2002;31:140–5.
- [14] Hwang IP, Jordan DR, Acharya V. Lacrimal gland inflammation as the presenting sign of Crohn's disease. *Can J Ophthalmol* 2001;36:212–3.

- [15] Piper H, Douglas KMJ, Treharne GJ, Mitton DL, Haider S, Kitas GD. Prevalence and predictors of ocular manifestations of RA: is there a need for routine screening? *Musculoskeletal Care* 2007;5:102–17. doi:10.1002/msc.104.
- [16] Hanauer SB, Sandborn W, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96:635–43. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.3671\_c.x.
- [17] Fix OK, Soto JA, Andrews CW, Farraye FA. Gastroduodenal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2004;60:985.
- [18] Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000;35:154–67.
- [19] Matricon J, Barnich N, Ardid D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self Nonself* 2010;1:299–309. doi:10.4161/self.1.4.13560.
- [20] Ulshen M. Inflammatory Bowel Disease In: Behrman, Kliegman (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th editi. 1996.
- [21] Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462–71. doi:10.4065/81.11.1462.
- [22] Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808–14. doi:10.1056/NEJM200103153441104.
- [23] Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:40–6. doi:10.1053/gast.2003.50021.
- [24] Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2925–31. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x.
- [25] Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1251–3.
- [26] Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet (London, England)* 1995;345:1071–4.
- [27] Wakefield AJ, Ekbom A, Dhillon AP, Pittilo RM, Pounder RE. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 1995;108:911–6.
- [28] Feller M, Huwiler K, Stephan R, Altpeter E, Shang A, Furrer H, et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:607–13. doi:10.1016/S1473-3099(07)70211-6.

- [29] Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1999;116:796–803.
- [30] Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:1101–3.
- [31] Lesko SM, Kaufman DW, Rosenberg L, Helmrich SP, Miller DR, Stolley PD, et al. Evidence for an increased risk of Crohn's disease in oral contraceptive users. *Gastroenterology* 1985;89:1046–9.
- [32] Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane S. Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1569–73. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00632.x.
- [33] Wehkamp J, Schmid M, Stange EF. Defensins and other antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:370–8. doi:10.1097/MOG.0b013e328136c580.
- [34] Binder V, Orholm M. Familial occurrence and inheritance studies in inflammatory bowel disease. *Neth J Med* 1996;48:53–6.
- [35] Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597–603.
- [36] HsPoI Medicine. Inflammatory bowel disease. 17 th edit. McGraw Hill; 2008.
- [37] Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116–22. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
- [38] Lakatos L, Pandur T, Dávid G, Balogh Z, Küronya P, Tollas A, et al. [Extraintestinal manifestation of IBD in Veszprém county (of Hungary): results of a 25-years follow-up study]. *Orv Hetil* 2003;144:1965–75.
- [39] Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. [Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Med Clínica* 2005;125:297–300.
- [40] Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:307–27.
- [41] Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis as a prerequisite for IBD. *Gut* 2004;53:1057.
- [42] Conte MP, Schippa S, Zamboni I, Penta M, Chiarini F, Seganti L, et al. Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1760–7. doi:10.1136/gut.2005.078824.

- [43] Isaacs KL. How prevalent are extraintestinal manifestations at the initial diagnosis of IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14 Suppl 2:S198-9. doi:10.1002/ibd.20597.
- [44] Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1691–5. doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03905.x.
- [45] Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387–91.
- [46] Kethu SR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:467–75.
- [47] Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Froehlich F, Felley C, Gonvers J-J, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion* 2007;76:141–8. doi:10.1159/000111029.
- [48] Tavarela Veloso F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 4:50–3. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02055.x.
- [49] Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:29–34.
- [50] Yüksel I, Başar O, Ataseven H, Ertuğrul I, Arhan M, Ibiş M, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:546–50. doi:10.1002/ibd.20807.
- [51] Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1424–9. doi:10.1002/ibd.20196.
- [52] Campbell S, Cripps S, Jewell DP. Therapy Insight: pyoderma gangrenosum—old disease, new management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:587–94. doi:10.1038/ncpgasthep0339.
- [53] Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:395-409-2.
- [54] Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1–13.
- [55] Duker JS, Brown GC, Brooks L. Retinal vasculitis in Crohn's disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103:664–8.
- [56] Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield AJ. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:733–7.
- [57] Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, Unsal B. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1027–30. doi:10.1007/s00384-007-0275-1.

- [58] Soukiasian SH, Foster CS, Raizman MB. Treatment strategies for scleritis and uveitis associated with inflammatory bowel disease. *Am J Ophthalmol* 1994;118:601–11.
- [59] WRIGHT R, LUMSDEN K, LUNTZ MH, SEVEL D, TRUELOVE SC. ABNORMALITIES OF THE SACRO-ILIAC JOINTS AND UVEITIS IN ULCERATIVE COLITIS. *Q J Med* 1965;34:229–36.
- [60] Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:512–7.
- [61] Ghanchi FD, Rembacken BJ. Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol* n.d.;48:663–76.
- [62] Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:135–9.
- [63] Evans PJ, Eustace P. Scleromalacia perforans associated with Crohn's disease. Treated with sodium versenate (EDTA). *Br J Ophthalmol* 1973;57:330–5.
- [64] Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol* 2000;130:469–76.
- [65] Billson FH, Reich J, Hopkins IJ. Visual failure in a patient with ulcerative colitis treated by clioquinol. *Lancet (London, England)* 1972;1:1015–6.
- [66] Sedwick LA, Klingele TG, Burde RM, Behrens MM. Optic neuritis in inflammatory bowel disease. *J Clin Neuroophthalmol* 1984;4:3–6.
- [67] Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* 1997;115:61–4.
- [68] Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006;26:663–8. doi:10.1007/s00296-005-0044-9.
- [69] Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Benítez del Castillo JM, García J, Vargas E, et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum* 1997;40:358–70.
- [70] Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases diagnosis and treatment. St. Louis: CV Mosby Co.; 1987.
- [71] Benson WE. Posterior scleritis. *Surv Ophthalmol* n.d.;32:297–316.
- [72] Ernst BB, Lowder CY, Meisler DM, Gutman FA. Posterior segment manifestations of inflammatory bowel disease. *Ophthalmology* 1991;98:1272–80.
- [73] Leibovitch I, Galanopoulos A, Selva D. Suppurative granulomatous myositis of an extra-ocular muscle in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2136–7. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.50395\_10.x.
- [74] Weinstein JM, Koch K, Lane S. Orbital pseudotumor in Crohn's colitis. *Ann Ophthalmol* 1984;16:275–8.

- [75] Wewer V, Gluud C, Schlichting P, Burcharth F, Binder V. Prevalence of hepatobiliary dysfunction in a regional group of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:97–102.
- [76] Banner MP. Genitourinary complications of inflammatory bowel disease. *Radiol Clin North Am* 1987;25:199–209.
- [77] Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* 1999;13:679–85. doi:10.1089/end.1999.13.679.
- [78] Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:617–28.
- [79] Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby T V. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:151–83.
- [80] Gabazza EC, Taguchi O, Yamakami T, Machishi M, Ibata H, Fukukita S, et al. Bronchopulmonary disease in ulcerative colitis. *Intern Med* 1992;31:1155–9.
- [81] Songür N, Songür Y, Tüzün M, Doğan I, Tüzün D, Ensari A, et al. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:292–8.
- [82] Rodríguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:6156–65.
- [83] Bengisu Ü. Göz Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık; 1998.
- [84] Katowitz A.J. Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology; 2007.
- [85] Kanski JJ. Kanski Klinik Oftalmoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001.
- [86] T.Basic N. Cornea and Sclera and Ocular Adnexia Anatomy, Biochemistry, Physiology and Biomechanics. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
- [87] Özçetin H. Klinik Göz Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003.
- [88] Holly FJ. Tear film physiology. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:2–6.
- [89] Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* 1984;102:1049–51.
- [90] Natadisastra G, Wittpenn JR, West KP, Muhilal, Sommer A. Impression cytology for detection of vitamin A deficiency. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* 1987;105:1224–8.
- [91] Sansoy N. Konjonktiva Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitapevi; 2001.
- [92] Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S211-20.
- [93] Tu EY Rheinstrom S. Kuru göz. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık; 2007.
- [94] Calonge M. The treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S227-39.

- [95] Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea* 2008;27:64–9. doi:10.1097/ICO.0b013e318158f6dc.
- [96] Chao CC, Vergnes JP, Freeman IL, Brown SI. Biosynthesis and partial characterization of tear film glycoproteins. Incorporation of radioactive precursors by human lacrimal gland explants in vitro. *Exp Eye Res* 1980;30:411–25.
- [97] Watanabe H. Significance of mucin on the ocular surface. *Cornea* 2002;21:S17–22.
- [98] Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:477–83. doi:10.1097/ACI.0b013e32830e6b04.
- [99] Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1818–27.
- [100] Pflugfelder SC, Liu Z, Monroy D, Li DQ, Carvajal ME, Price-Schiavi SA, et al. Detection of sialomucin complex (MUC4) in human ocular surface epithelium and tear fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1316–26.
- [101] Corrales RM, Galarreta DJ, Herreras JM, Calonge M, Chaves FJ. [Normal human conjunctival epithelium expresses MUC13, MUC15, MUC16 and MUC17 mucin genes]. *Arch La Soc Española Oftalmol* 2003;78:375–81.
- [102] Corfield AP, Carrington SD, Hicks SJ, Berry M, Ellingham R. Ocular mucins: Purification, metabolism and functions. *Prog Retin Eye Res* 1997;16:627–56. doi:10.1016/S1350-9462(96)00039-0.
- [103] Carraway KL, Rossi EA, Komatsu M, Price-Schiavi SA, Huang D, Guy PM, et al. An intramembrane modulator of the ErbB2 receptor tyrosine kinase that potentiates neuregulin signaling. *J Biol Chem* 1999;274:5263–6.
- [104] Jumblatt MM, McKenzie RW, Jumblatt JE. MUC5AC mucin is a component of the human precorneal tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:43–9.
- [105] Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Zhan Q, Feldman ST, Gipson IK. Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1684–92.
- [106] Jumblatt MM, McKenzie RW, Steele PS, Emberts CG, Jumblatt JE. MUC7 expression in the human lacrimal gland and conjunctiva. *Cornea* 2003;22:41–5.
- [107] Tiffany JM. Composition and biophysical properties of the tear film: knowledge and uncertainty. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:231–8.
- [108] Nguyen DH, Beuerman RW, Meneray MA, Maitchouk D. Sensory denervation leads to deregulated protein synthesis in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:55–62.

- [109] Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, Tolls DB, Toda I, Dana MR. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1261–5.
- [110] Sullivan JH, Shetlar DJ W. Lids, lacrimal apparatus & tears. California,: Lange Med Pub; 2004.
- [111] Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care* 2008;14:S79-87.
- [112] Doughty M. The cornea and conjunctival surfaces in relation to the tear film. Oxford: Butterworth-Heinemann Corp.; 2002.
- [113] Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S203-10.
- [114] A.J K. Fundamentals and Principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology; 2007.
- [115] Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004;78:379–88.
- [116] McClellan KA. Mucosal defense of the outer eye. *Surv Ophthalmol* n.d.;42:233–46.
- [117] Milson J, Jones DH, King K, Cunliffe WJ. Ophthalmological effects of 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982;107:491.
- [118] Leeming JP, Holland KT, Cuncliffe WJ. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol* 1988;118:203–8.
- [119] Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol* 2008;43:170–9. doi:10.1139/i08-016.
- [120] McCulley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea* 2000;19:650–8.
- [121] Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr Eye Res* 2003;26:89–94.
- [122] DiGiovanna JJ, Langman CB, Tschen EH, Jones T, Menter A, Lowe NJ, et al. Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:709–17. doi:10.1016/j.jaad.2004.04.032.
- [123] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75–92.
- [124] Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan C-C, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2609–14.
- [125] Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA. Goblet cell density in ocular surface disease. A better indicator than tear mucin. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* 1983;101:1284–7.

- [126] Wilson SE, Stulting RD. Agreement of physician treatment practices with the international task force guidelines for diagnosis and treatment of dry eye disease. *Cornea* 2007;26:284–9. doi:10.1097/ICO.0b013e31802dffc7.
- [127] Yaylali V, Ozyurt C. Comparison of tear function tests and impression cytology with the ocular findings in acne rosacea. *Eur J Ophthalmol* n.d.;12:11–7.
- [128] Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL, Dry Eye Investigation (DREI) Study Group. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664–70.
- [129] Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318–26.
- [130] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* 2000;118:615–21.
- [131] Prydal JI, Franc F, Dilly PN, Kerr Muir MG, Corbett MC, Marshall J. Keratocyte density and size in conscious humans by digital image analysis of confocal images. *Eye (Lond)* 1998;337–42. doi:10.1038/eye.1998.82.
- [132] Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272–85.
- [133] Watanabe H, Tanaka M. Rose bengal staining and expression of mucin-like glycoprotein in cornea epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:357.
- [134] Norm MS. Lissamine green. Vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol* 1973;51:483–91.
- [135] Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* 1973;89:103–5.
- [136] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554–8.
- [137] Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309–15. doi:10.1167/iovs.05-1504.
- [138] Calonge M, Diebold Y, Sáez V, Enríquez de Salamanca A, García-Vázquez C, Corrales RM, et al. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res* 2004;78:457–72.
- [139] Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7:71–81.
- [140] Tseng SC. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985;92:728–33.
- [141] Saini JS, Rajwanshi A, Dhar S. Clinicopathological correlation of hard contact lens related changes in tarsal conjunctiva by impression cytology. *Acta Ophthalmol* 1990;68:65–70.

- [142] Luo L, Li D-Q, 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;45:4293–301. doi:10.1167/iovs.03-1145.
- [143] Hibino SH, Watanabe H. Mucins and ocular surface disease. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:275–81.
- [144] Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, Cannon C, Minesaki Y, Kinoshita S, et al. Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res* 2003;77:17–26.
- [145] Schäfer M, Carter L, Stein C. Interleukin 1 beta and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4219–23.
- [146] Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003;76:521–42.
- [147] Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrósio R, Hong J, Lee J. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:625–37.
- [148] Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17:350–5. doi:10.1097/IJG.0b013e31815c5f4f.
- [149] Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640–50.
- [150] Soker S. İmpresyon sitolojisi. *Dicle Tıp Derg* 2007;34:220–5.
- [151] McKelvie P. Ocular surface impression cytology. *Adv Anat Pathol* 2003;10:328–37.
- [152] Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2300–7.
- [153] Peyrin-Biroulet L, Loftus E V, Colombel J-F, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:471–8. doi:10.1002/ibd.21417.
- [154] Schorr-Lesnick B, Brandt LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988;83:216–23.
- [155] Cury DB, Moss AC. Ocular manifestations in a community-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1393–6. doi:10.1002/ibd.21180.
- [156] Cloché V, Buisson A, Tréchet F, Batta B, Locatelli A, Favel C, et al. Ocular symptoms are not predictive of ophthalmologic inflammation in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2013;45:195–9. doi:10.1016/j.dld.2012.10.013.

- [157] A S, Jr WK, JA O, AC R. Vitamin A deficiency: health survival and vision. n.d.
- [158] McDowell EM, Keenan KP, Huang M. Effects of vitamin A-deprivation on hamster tracheal epithelium. A quantitative morphologic study. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1984;45:197–219.
- [159] Hatchell DL, Sommer A. Detection of ocular surface abnormalities in experimental vitamin A deficiency. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* 1984;102:1389–93.
- [160] Pfister RR, Renner ME. The corneal and conjunctival surface in vitamin A deficiency: a scanning electron microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:874–83.
- [161] Kobayashi TK, Tsubota K, Takamura E, Sawa M, Ohashi Y, Usui M. Effect of retinol palmitate as a treatment for dry eye: a cytological evaluation. *Ophthalmol J Int D'ophtalmologie Int J Ophthalmol Zeitschrift Für Augenheilkd* 1997;211:358–61.