

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ VAKALARDAKİ GÖZ KURULUĞU VARLIĞININ
NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT-LENFOSİT ORANI VE
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE ALAKASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Bedirhan ONUŞ

TRABZON – 2023

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ VAKALARDAKİ GÖZ KURULUĞU VARLIĞININ
NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT-LENFOSİT ORANI VE
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE ALAKASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Bedirhan ONUŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Adem TÜRK

TRABZON – 2023

ÖNSÖZ

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi, deneyim, sabır ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Adem TÜRK' e,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Nurettin AKYOL, Prof. Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU, Prof. Dr. Hidayet ERDÖL, Prof. Dr. Mehmet KOLA, Doç. Dr. Murat GÜNAY, Doç. Dr. Dilek UZLU' ya,

Teorik ve cerrahi alanda yetişmemde emeği olan Uzm. Dr. Ahmet Mehmet SOMUNCU, Uzm. Dr. Ahmet Duhan ÖZBAY, Uzm. Dr. Uğur YILMAZ ve Uzm. Dr. Nurcan GÜRİSOY' a,

Bu tezin hazırlanmasında bana her zaman yardımcı olan Romatoloji Kliniğinden Prof. Dr. Murat KARKUCAK' a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım kıymetli asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellere,

Sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, sınav ve tez çalışma sürecimde elinden gelen her türlü yardımı gösteren biricik eşim Nazlı ONUŞ' a,

Teşekkür ederim...

Dr. Bedirhan ONUŞ

Trabzon, 2023

ÖZET

Amaç: Romatoid artritli vakalardaki göz kuruluğu varlığının nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) ile alakasını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Temmuz 2021- Mayıs 2022 tarihleri arasında göz hastalıkları polikliniğine romatoid artrit sebebiyle göz tutulumunun bulunup bulunmadığının araştırılması için başvuran tedavi alan romatoid artritli hastaların göz muayene bulguları ve kan tahlillerinin değerlendirilmesi ile gerçekleştirildi. Hastalarda göz kuruluğunu değerlendirmek amacıyla oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI), Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Oxford skorlaması değerlendirmeleri yapıldı. Ayrıca hastaların kan tahlili neticelerinden NLR, PLR ve MPV değerleri hesaplandı. Elde edilen neticeler istatistiksel incelemeye tabi tutuldu.

Bulgular: Çalışmaya 37 hastanın 74 gözü dâhil edildi. Korelasyon testlerinde, NLR ile OSDI skoru arasında anlamlı negatif korelasyon ($p<0,001$) ve NLR ile GKZ arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p=0,001$) bulunurken, NLR ile Schirmer test sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,283$). Benzer şekilde, PLR ile OSDI skoru arasında anlamlı negatif korelasyon ($p<0,001$) ve PLR ile GKZ arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p=0,049$) bulunurken, PLR ile Schirmer test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,366$). MPV değerleriyle ise, Schirmer, OSDI skoru ve GKZ ile kıyaslamasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla; $p=0,575$, $p=0,521$, $p=0,554$).

Sonuç: Çalışmadaki romatoid artritli vakalardaki göz kuruluğu varlığını belirleyen çeşitli testlerin NLR, PLR ve MPV değerleri ile anlamlı bir alaka sergilemediği görülmüştür. Bu durum katılımcı hastaların romatoid artrit sebebiyle sistemik tedavi almalarından kaynaklanmış olabilir. Dolayısıyla bu klonuda sistemik tedavi almayan hastalarda yapılacak ileri çalışmalar daha doğru neticeler verebilir.

Anahtar kelimeler: Enflamasyon, kuru göz, romatoid artrit

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the relationship of the presence of dry eye in rheumatoid arthritis cases with neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and average platelet volume (MPV).

Materials and Methods: This study was carried out by evaluating the eye examination findings and blood tests of patients who were treated for rheumatoid arthritis who applied to the ophthalmology outpatient clinic between July 2021 and May 2022 to investigate whether they had eye involvement due to rheumatoid arthritis. Ocular surface disease index (OSDI), Schirmer test, tear break-up time (TBUT), Oxford scoring evaluations were performed to evaluate dry eye in patients. In addition, NLR, PLR and MPV values were calculated from the results of the patients' blood tests. Obtained results were subjected to statistical analysis.

Results: 74 eyes of 37 patients were included in the study. In correlation tests, there was a significant negative correlation ($p<0.001$) between NLR and OSDI score, and a significant positive correlation between NLR and TBUT ($p=0.001$), but no statistically significant relationship was found between NLR and Schirmer test results ($p=0.283$). Similarly, there was a significant negative correlation ($p<0.001$) between PLR and OSDI score, and a significant positive correlation between PLR and TBUT ($p=0.049$), but no statistically significant relationship was found between PLR and Schirmer test results ($p=0.366$). On the other hand, no significant correlation was found with MPV values when compared with Schirmer, OSDI score and TBUT (respectively; $p=0.575$, $p=0.521$, $p=0.554$).

Conclusion: It was observed that various tests that determined the presence of dry eye in rheumatoid arthritis cases in the study did not show a significant correlation with NLR, PLR and MPV values. This may be due to the fact that the participant patients received systemic treatment for rheumatoid arthritis. Therefore, further studies in patients who do not receive systemic treatment in this subject may yield more accurate results.

Key Words: *Dry eye, inflammation, rheumatoid arthritis*

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid Artrit	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji	2
2.1.3. Patofizyoloji.....	3
2.1.4. Klinik	4
2.1.5. Okuler Tutulum.	5
2.1.6. Laboratuvar ve Görüntüleme.....	7
2.1.7. Tanı Kriterleri.....	8
2.1.8. Hastalık Aktivite Ölçekleri.....	10
2.1.9. Tedavi.	10
2.2. Lakrimal Sistem	11
2.2.1. Lakrimal Sekretuar Sistem	12
2.1.9. Lakrimal Drenaj Sistemi.....	12
2.3. Gözyaşı	13
2.4. Gözyaşı Film Tabakası	14
2.4.1. Lipit Tabaka.....	14
2.4.2. Mukoaköz Tabaka	15
2.5. Kuru Göz	17
2.5.1. Tanım.....	17
2.5.2. Epidemiyoloji	17

2.5.3. Patofizyoloji ve Sınıflama	17
2.5.4. Tanı Yöntemleri.....	21
2.5.5. Evreleme	25
2.5.6. Tedavi	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42



KISATMALAR DİZİNİ

RA	Romatoid Artrit
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	C-reaktif Protein
NLR	Neutrophil-Lymphocyte Ratio (Nötrofil -Lenfosit Oranı)
PLR	Platelet-Lymphocyte Ratio (Trombosit -Lenfosit Oranı)
MPV	Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)
GAG	Glikozaminoglikan
OKT	Optik Koherens Tomografi
DEWS	International Dry Eye WorkShop (Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı)
KGH	Kuru Göz Hastalığı
MBD	Meibomian Bez Disfonksiyonu
GKZ	Gözyaşı Kırılma Zamanı
OSDI	Ocular Surface Disease Index (Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi)
RF	Romatoid Faktör
Anti-CCP	Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (Anti-Siklik Sitrüline Peptid)
KKS	Keratokonjonktivit Sikka
PUK	Periferik Ülseratif Keratit
ACR	American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Koleji)
EULAR	European League Against Rheumatism
DAS-28	The Disease Activity Score-28 (Hastalık Aktivite Skoru-28)
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
SD	Standart Deviasyon
SS	Sjögren Sendromu

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Gözyaşı filmi tabakaları.....	14
Şekil 2. Kuru Göz Döngüsü.....	18
Şekil 3. DEWS II Kuru Göz Etyopatogenetik Sınıflaması.....	19
Şekil 4. Oxford derecelendirme şeması	24
Şekil 5. Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI).....	30



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. 2010 ACR/EULAR Romatoid artrit sınıflandırma kriterleri	9
Tablo 2. Romatoid artritli hastaların göz şikâyetlerinin skorlanması.....	29
Tablo 3. Kuru göz derecelendirme Şeması, Delphi paneli.....	31
Tablo 4. Romatoid artritli hastaların göz şikâyetlerinin istatistiksel dökümü.....	32
Tablo 5. Hastaların laboratuvar değerleri.....	33



1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), dünya çapındaki nüfusun yaklaşık %1'ini etkileyen sistemik tutulumlu kronik bir otoimmün hastalıktır (1). Sıklıkla sinoviyal eklemleri ve sinoviyal özellikte tendon kılıflarını etkiler. RA, sinoviyal eklemlerin yanı sıra diğer doku ve organları da tutabilen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.

RA'da artiküler ve periartiküler tutulumun dışında morbitite ve mortaliteye sebep olabilen ekstrartiküler tutulumlar da görülebilmektedir. Bunlar içerisindeki oküler tutulum; kuru göz sendromu, sekonder sjögren sendromu, episklerit, sklerit, keratit, üveit ve retinopati gibi klinik antitilerle ortaya çıkabilmektedir (2). RA ile kuru göz birlikteliği %90 oranlarına varmakta, bu hastaların %10'unda sekonder Sjögren, %90'ında non-Sjögren olarak kendini göstermektedir (3).

Enflamasyon, RA hastalarında morbidite ve mortaliteyi artıran temel altta yatan mekanizmadır (4). Bu nedenle, RA'daki inflamasyonun güvenilir belirteçlerle değerlendirilmesi, belirli bir hastanın uzun vadeli sonucunu tahmin etmek için çok önemlidir.

Tam kan sayımından hesap edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerleri subklinik inflamasyonun belirteçleri olarak günümüze kadar birçok çalışmada çeşitli inflamatuvar hastalıkların teşhis ve takibinde kullanılmıştır.

Çalışmamızın amacı, kronik bir inflamatuvar hastalık olan RA hastalarındaki NLR, PLR ve MPV değerlerinin, yine aynı hastalardaki kuru göz semptom ve muayene bulguları ile olan alakası değerlendirilerek, bu değerlerin kuru göz varlığı ya da eğilimi hakkında bir ipucu teşkil edip edemeyeceğini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA), inflamatuvar artrit ve eklem dışı tutulum ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır.

Birçok vakada, öncelikle sinoviyal eklemleri tutan, genler ve tütün dahil çevresel faktörler arasındaki etkileşimin neden olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır (5). Tipik olarak küçük periferik eklemlerde başlar, genellikle simetrik ve tedavi edilmezse proksimal eklemleri içerecek şekilde ilerler (6). Zamanla eklem inflamasyonu kıkırdak kaybı ve kemik erozyonları ile eklem harabiyetine yol açar. RA tedavi edilmezse morbidite ve artmış mortalite ile progresif bir hastalıktır (7).

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde popülasyonu %1-3 arasında tahmin edilmektedir ve yaşla birlikte artar ve 35 ile 50 yaşları arasında zirve yapar. Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sıktır. Bununla birlikte, ileri yaş gruplarında RA'daki cinsiyet farklılıkları azalır (8).

2.1.2. Etyoloji

RA'nın nedeni bilinmemektedir. Genetik, çevresel, hormonal, immünolojik ve enfeksiyöz faktörler önemli rol oynayabilir. Sosyoekonomik, psikolojik ve yaşam tarzı faktörleri hastalığın gelişimini ve sonucunu etkileyebilir.

Genetik faktörler, RA geliştirme riskinin %50'sini oluşturur (9). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki RA hastalarının yaklaşık %60'ı, RA ile ilişkili bazı HLA-DR moleküllerinin peptit bağlama bölgelerinden birini oluşturan HLA-DR4 kümesinin ortak bir epitopunu taşır. HLA-DR1 de özellikle bazı güney Avrupa bölgelerinde risk oluşturur. Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) dışındaki genler de söz konusudur. RA'lı ailelerin gen dizilemesinden elde edilen sonuçlar, PTPN22 ve TRAF5 dahil olmak üzere çeşitli direnç ve duyarlılık genlerinin varlığını düşündürmektedir (10).

On yıllardır, Mycoplasma organizmaları, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve rubella virüsü dahil olmak üzere çok sayıda enfeksiyöz ajanın RA'nın potansiyel

nedenleri olduğu öne sürülmüştür (11). Ortaya çıkan kanıtlar ayrıca RA ve periodontopatik bakteriler arasında bir ilişkiye işaret etmektedir. Örneğin, RA hastalarının sinoviyal sıvısının, Porphyromonas gingivalis dahil olmak üzere yaygın olarak periodontal enfeksiyona neden olan anaerobik bakterilere karşı yüksek düzeyde antikorlar içerdiği bulunmuştur (12).

RA hastalığı olan kadın sayısının daha fazla olması, gebelik sırasında iyileşmesi, doğum sonrası erken dönemde nüks etmesi ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda görülme sıklığının azalmasıyla kanıtlandığı gibi, seks hormonları RA'da rol oynayabilir. Hiperprolaktinemi RA için bir risk faktörü olabilir (13). Tütün kullanımı, RA için ana yaşam tarzı risk faktörüdür (14).

Ayrıca başlıca immünolojik unsurların tümü, RA'nın otoimmün sürecini başlatma, yayma ve sürdürmede temel roller oynar. RA'da hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar sitokinlerin ve sitokin yollarının anormal üretimi ve düzenlenmesi görülür. T hücrelerinin RA'nın başlamasında çok önemli bir rol oynadığı varsayılır ve bu açıdan anahtar oyuncunun T-helper 1 (Th1) CD4 hücreleri olduğu varsayılır. Bu hücreler daha sonra makrofajları ve sinoviyal fibroblastlar dahil diğer hücre popülasyonlarını aktive edebilir. Makrofajlar ve sinovyal fibroblastlar, TNF-a ve IL-1'in ana üreticileridir. Deneysel modeller, sinoviyal makrofajların ve fibroblastların otonom hale gelebileceğini ve dolayısıyla RA seyrinde T-hücre aktivitelerine yanıt verme yeteneğini kaybedebileceğini düşündürmektedir. B hücreleri patolojik süreçte önemlidir ve antijen sunan hücreler olarak görev yapabilir. B hücreleri ayrıca çok sayıda otoantikor (örneğin, RF ve Anti-CCP) üretir ve sitokinler salgılar.

2.1.3. Patofizyoloji

RA'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bir otoimmün reaksiyonu başlatan, sinovyal hipertrofiye ve kronik eklem inflamasyonuna ve eklem dışı belirtilere yol açan harici bir tetikleyicinin (örneğin, sigara içmek, enfeksiyon veya travma) genetik olarak duyarlı bireylerde meydana geldiği teorize edilmektedir.

CD4 T hücreleri, mononükleer fagositler, fibroblastlar, osteoklastlar ve nötrofiller RA'nın patofizyolojisinde önemli hücreler roller oynarken, B hücreleri otoantikorlar (örn. romatoid faktörler) üretir. RA hastalarında çok sayıda sitokin, kemokin ve diğer enflamatuvar mediyatörlerin anormal üretimi gösterilmiştir.

Nihayetinde, sinovyumun inflamasyonu ve aşırı çoğalması, kıkırdak, kemik, tendonlar, ligamanlar ve kan damarları dahil olmak üzere çeşitli dokuların tahrip olmasına yol açar. Eklem yapıları RA'nın başlıca tutulduğu bölgeler olmasına rağmen, diğer dokular da etkilenir.

2.1.4. Klinik

Romatoid artrit (RA) ayırt edici özelliği, elleri ve ayakları etkileyen kalıcı simetrik poliartrittir (sinovit), ancak sinovyal bir zarla kaplı herhangi bir eklem tutulumu görülebilir. RA'nın şiddeti zamanla dalgalanabilir, ancak kronik RA en yaygın olarak çeşitli derecelerde eklem destrüksiyonunun ve deformitesinin progresif gelişimi ve fonksiyonel durumda önemli bir düşüş ile sonuçlanır. Deri, kalp, akciğerler ve gözler gibi organların eklem dışı tutulumu da önemli olabilir.

RA'lı hastalar, giyinme, ayakta durma, yürüme, kişisel hijyen veya ellerini kullanma gibi günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede zorluk bildirebilir. Eklemlerdeki bozulmaya ek olarak yapısal semptomlar (örn. yorgunluk, kırgınlık, sabah tutukluğu, kilo kaybı ve düşük dereceli ateş) mevcut olabilir.

Çoğu hastada RA sinsi bir başlangıç gösterir. Belirgin eklem inflamasyonu ve şişmesi ortaya çıkmadan önce sistemik belirtilerle (örneğin ateş, halsizlik, eklem ağrıları ve halsizlik) başlayabilir.

Eklem tutulumu RA'nın karakteristik özelliğidir. Genel olarak, ellerin ve ayakların küçük eklemleri nispeten simetrik bir dağılımla etkilenir. Azalan sıklıkta metakarpophalangeal (MCP), el bileği, proksimal interfalangeal (PIP), diz, metatarsophalangeal (MTP), omuz, ayak bileği, servikal omurga, kalça, dirsek ve temporomandibular eklemler en sık etkilenir.

Etkilenen eklemlerde şişlik, hassasiyet, sıcaklık ve azalmış hareket açıklığı ile inflamasyon görülür. Ellerin interosseöz kaslarının atrofisi tipik bir erken bulgudur. Eklem ve tendon tahribatı ulnar deviasyon, yaka çiçeği ve kuğu boynu deformiteleri, çekiç parmak ve nadiren eklem ankilozu gibi deformitelere yol açabilir.

RA sistemik bir hastalıktır ve bu duruma sahip çoğu kişi, genel halsizlik ve yorgunluk gibi eklem dışı belirtiler yaşar. Nadiren, bir hasta artrit başlangıcından önce eklem dışı belirtiler gösterir. Bu belirtilerin bazıları erkeklerde daha yaygındır (örneğin, plevral tutulum, vaskülit ve perikardit), ancak genel olarak, hastalığın eklem dışı belirtilerinin cinsiyet dağılımı RA'nınkinden benzerdir.

Hastalık şiddetinin bir göstergesi olan eklem dışı tutulum, hastalık seyri boyunca RA hastalarının yaklaşık %40'ında görülür. Sistemik tutulum için risk faktörleri, romatoid faktör (RF), anti-siklik sitriline peptid (Anti-CCP) antikorlarının varlığı ve sigara içmeyi içerir. RA hemen hemen tüm sistemleri etkileyebilir;

- Subkutanöz romatoid nodüller (hastaların yaklaşık %25'inde)
- Kronik hastalık anemisi (RA hastalarında yaygın)
- Lenfoma riskinde artış
- Felty sendromu (seropozitif RA, nötrojeni ve splenomegali)
- Osteopeni ve daha yüksek kırık riski
- Plevral efüzyonlar, pulmoner nodüller ve interstisyel fibrozis
- Kalp hastalığı (koroner arter hastalığı, perikardit ve efüzyonlar, romatoid nodüllerden kapak hastalığı ve sekonder amiloid birikiminden kardiyomiopati)
- Periferik vasküler hastalık ve vaskülit (küçük ila orta ölçekli damarlar)
- Karpal tünel sendromu (sinovit, kompresif miyelopati veya radikülopatiden)
- Kas zayıflığı (birincil veya ilaca bağlı miyopati)

2.1.5. Oküler Tutulum

Oküler inflamasyon, RA'nın eklem dışı bir tezahürüdür ve RA'nın ilk sunumu olabilir (15). RA'da oküler tutulum; kuru göz hastalığı, sklerit, episklerit ve korneal inflamasyon, korneal erime ve retinal vaskülit içerebilir. Aslında RA'da gözün herhangi bir bileşeni etkilenebilir. Bununla birlikte, ön göz tutulumu klinik pratikte en sık karşılaşılandır (16).

Keratokonjonktivit Sikka:

Keratokonjonktivit sikka (KKS) veya Kuru Göz Hastalığı, normal gözyaşı salgısının varlığında göz yüzeyinden aşırı sıvı kaybı ve/veya gözyaşı üretiminin azalması nedeniyle gözün yetersiz lubrikasyonunun neden olduğu, ağrı, irritasyon ve kuruluk semptomlarıyla birlikte gözü tahriş eden oküler bir durumdur (17). RA'da kuru göz hastalığı, büyük olasılıkla oküler yüzeyin aköz yetersizliğinden kaynaklanır, ancak evaporatif kuru göz de bir arada bulunabilir (18).

Keratokonjonktivit sikka, RA'nın en sık ilişkili oküler bulgusudur ve sıklıkla oküler hastalığın başlangıç belirtisidir (19). RA'lı hastalarda bildirilen kuru göz

hastalığı insidansı ve prevalansı %18 ila %90 arasında değişmektedir ve hastaların %50'sine varan orta ila şiddetli semptomlar görülmektedir (3).

Enflamasyonun KKS'nin altında yatan neden olduğu öne sürülmüştür (20). RA'nın patogenezi, makrofajlara dönüşen ve interlökin-1 (IL-1) ve tümör-nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinler salgılayan monositler tarafından sinoviyal membrana bir saldırıyı içerir. Bu sitokinler, eklemlere saldırmak için diğer hücreleri toplamının yanı sıra, RA ve KKS arasındaki bağlantı olabilecek bir dizi sistemik olayı da başlatır. Kesin mekanizma büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, enflamasyonun yarattığı oksidatif stresin oküler yüzey epiteli ve/veya gözyaşı dokusunda yıkıma yol açarak gözyaşı üretiminde fonksiyonel düşüşe yol açabileceğine dair kanıtlar vardır (84). Çalışmalar, RA gibi enflamatuvar durumları olan hastalarda, oküler yüzeydeki oksidatif stresin, lakrimal doku hasarının ve ardından gözyaşı üretimindeki düşüşün altında yatan neden olabileceğini düşündürmektedir (21).

Episklerit:

RA'nın ikinci en yaygın oküler bulgusu episklerittir. Literatürde RA'lı hastalarda episklerit prevalansı %1-5 arasında değişmektedir (22). Tüm episklerit vakalarının yaklaşık %80'i tek gözle sınırlıdır, ancak RA gibi sistemik hastalıkları olan hastalarda iki taraflı göz tutulumu insidansı daha yüksektir (15).

Episklerit, episkleranın yüzeysel vaskülatürünün granülomatöz olmayan enflamasyonundan kaynaklanır ve beyaz kan hücrelerinin infiltrasyonuna ve vaskülatürün tıkanmasına yol açar. Enflamatuvar yanıtın altında yatan nedenler bilinmemektedir, ancak otoimmün hastalık ve/veya enfeksiyonların tetikleyici işlevi görmesi olasıdır. Sağlıklı gözyaşlarının transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve IL-1Ra gibi birçok antiinflamatuvar sitokin içerdiği gösterilmiştir. Sistemik inflamasyonun bu sitokinlerin düzeylerini değiştirdiği de gösterilmiştir (23). Bu nedenle, episklerit muhtemelen gözyaşı sıvısına dökülen ve gözyaşı sıvısı bütünlüğünün kaybına yol açan sistemik enflamatuvar sinyallerle daha da kötüleşir.

Sklerit:

RA, yüzeysel ve derin episkleral damarların vazodilatasyonu ile karakterize skleral inflamasyon olan skleritin en yaygın nedenidir. Nadiren, sklerit RA hastasında eklem semptomlarının başlangıcından önce ortaya çıkabilir. Sistemik vaskülitin bir tezahürü olarak da ortaya çıkabilir.

RA hastaları arasında görülebilen bir başka belirgin antite, skleritli hastaların kabaca %1-3'ünde görülen nadir bir varlık olan skleromalazi perforansıdır. Genellikle 10 yıldan uzun süredir devam eden RA'lı hastalarda ortaya çıkan, ağrısız, kademeli başlangıçlı, enflamatuvar olmayan nekrotizan anterior sklerit formudur (24).

Genel popülasyonda sklerit prevalansı 100.000'de 6'dır. Prevalansın RA'lı hastalarda %1-6 ve polianjitisli granülomatozisli hastalarda %7'ye kadar çıktığı gösterilmiştir (25).

Periferik Ülseratif Keratit:

Periferik ülseratif keratit (PUK), potansiyel olarak korneanın delinmesine ve körlüğe yol açan epitel defektleriyle sonuçlanan periferik korneanın inflamasyonu olarak tanımlanabilir. PUK sıklıkla RA gibi sistemik hastalıklar ve ANCA ile ilişkili vaskülit, poliarteritis nodosa, tekrarlayan polikondrit ve sistemik lupus eritematozu içeren sistemik vaskülit sendromları ile ilişkilidir (26). PUK, yılda milyonda 3 vaka insidansı ile nispeten nadirdir. PUK ile ilgili bir epidemiyolojik çalışma, vakaların %35.5'inde sistemik hastalıkla ilişkiyle karşılaştı ve en yaygın olanı uzun süredir devam eden RA idi (27).

RA ile ilişkili PUK'ta ortaya çıkan bir hipotez, CD4+ T-hücresi aktivasyonunun antikor üretimine yol açtığını öne sürer. Antikorlar daha sonra kornea marjında biriken immün kompleksler oluşturur (28). Kompleman sistemin aktivasyonu daha sonra aktive nötrofillerin ve makrofajların göçüne veya kemotaksisine yol açar, bunlar daha sonra MMP-1, MMP-2 ve MMP-9 gibi yıkıcı kollajenaz ve proteazları serbest bırakır. Sklerite benzer şekilde, RA patogenezi ile uyumlu olan PUK'ta yüksek TNF- α seviyeleri tanımlanmıştır (29).

2.1.6. Laboratuvar ve Görüntüleme:

İnflamatuvar poliartrit ile başvuran erişkin hastada romatoid artrit (RA) şüphelenilmelidir. Bu tür hastaların ilk değerlendirmesi, RA'nın karakteristiği olan veya alternatif bir tanı öneren özellikleri belirlemek için seçilmiş laboratuvar testleri ile birlikte dikkatli bir öykü ve fizik muayene gerektirir. RA'nın araştırılması ve tanısında serolojik testler önemlidir.

Romatoid faktör (RF) hastaların %70-80'inde bulunur (RF: İgG'nin Fc fragmanına karşı oluşan İgM tipindeki otoantikordur). Romatoid faktörün varlığı romatoid artrit için tanısal değildir. Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu,

skleroderma ve polianjitisli granülomatozis gibi diğer bağ dokusu hastalıklarında bulunabilir. Kronik enfeksiyonlu hastalarda ve sağlıklı bireylerde de düşük titrelerde de olsa RF bulunabilir.

Anti-CCP antikoru, RF kadar sensitiftir ancak RA için daha yüksek bir spesifiteye sahiptir (%98). Bununla birlikte, bu testlerin her ikisi de RA hastalarının %50'ye varan kısmında negatif olabilir. RF, Anti-CCP antikoru veya her ikisine birden sahip olan RA'lı hastalar seropozitif RA olarak tanımlanır.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri genellikle yükselir ve RA'lı hastaları takip ederken hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılabilir. Bu testler %10-20 hastada normal sınırlarda olabilirler. Ayrıca RA'lı hastalarda genellikle kronik hastalık anemisi görülebilir, ancak saptanan aneminin farklı sebepleri de bulunabilir. Trombositoz ise RA'nın aktif evrelerinde görülmektedir.

Antinükleer antikor (ANA) testi nonspesifiktir, çünkü RA hastalarının yalnızca %30'unda pozitif sonuçlar vardır, ancak SLE gibi diğer hastalıkların dışlanmasına yardımcı olabilir.

İlerlemiş hastalıkta, düz radyografilerde eklem tutulumu, periartiküler osteopeni, eklem aralığında daralma ve kemik erozyonları (marjinal) görülebilir. Kıkırdak ve kemik erozyonları, kesin olarak spesifik olmasa da RA için patognomonik bulgular olarak kabul edilir. Ancak bu bulgular ilerlemiş hastalık ile uyumludur (30). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi, kemik erozyonunun radyografik kanıtı ortaya çıkmadan önce erken hastalıkta faydalıdır (31).

2.1.7. Tanı Kriterleri:

Çeşitli klinik prezentasyonlar ve RA için evrensel patognomonik testlerin bulunmaması nedeniyle, hastalığın erken teşhis edilmesi zor olabilir. Tarihsel olarak, RA tanısı 1987 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) kriterlerine dayanmaktaydı (32). Bu kriterler, artritik semptomların zaman içinde devam etmesine dayanıyordu; fakat, bu sınıflandırma sistemi erken dönem enflamatuar artriti olan hastaları tanımlayamadı (33).

2010 yılında ACR (American College of Rheumatology) ve EULAR (European League Against Rheumatism) tarafından tanı kriterleri yeniden

düzenlenmiştir. 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri, en az 1 periferik eklemden açıklanamayan enflamatuvar artriti olan ve erken terapötik müdahaleden fayda görecektir kısa süreli semptomları olan hastaları belirlemek için tasarlanmıştır. Bu tanı kriterlerinde daha önceki yayımlanan 1987 ACR kriterlerine göre daha erken dönemde hastalığı tanımlayacak belirtilere odaklanılmıştır.

2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerini kullanarak kesin RA tanısı; en az bir eklemden sinovit varlığına, sinoviti daha iyi açıklayan alternatif bir tanının bulunmamasına ve total skorun 10 üzerinden en az 6 puan olmasına dayanır (34). Bu sınıflandırma sistemi, şu 4 faktörü içeren, puana dayalı bir algoritmadır: tutulan eklem sayısı, seroloji test sonuçları, akut faz reaktanları test sonuçları, belirti ve semptomların süresi (Tablo 1). Mümkün olan maksimum puan sayısı 10'dur. Kesin RA sınıflandırması, 6/10 veya daha yüksek bir puan gerektirir. Skoru 6/10'dan düşük olan hastalar zaman içinde yeniden değerlendirilmelidir. Hastalarda zaten RA'nın karakteristik eroziv değişiklikleri varsa, bunlar RA tanımını karşılar ve bu teşhis algoritmasının uygulanması gereksizdir.

Tablo 1. 2010 ACR/EULAR Romatoid artrit sınıflandırma kriterleri (34)

2010 ACR / EULAR RA Kriterleri	Puan
Tutulan Eklem Sayısı	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (± büyük eklem)	2
4-10 küçük eklem (± büyük eklem)	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
Seroloji	
RF (-), Anti-CCP (-)	0
Düşük titrede (+) RF veya düşük titrede (+) Anti-CCP	2
Yüksek titrede (+) RF veya yüksek titrede (+) Anti-CCP	3
Akut Faz Reaktanları	
Normal CRP ve normal ESH	0
Yüksek CRP ve yüksek ESH	1
Semptomların Süresi	
6 haftadan kısa	0
6 hafta veya daha uzun	1
*Büyük eklemler; omuzlar, dirsekler, kalçalar, dizler ve ayak bilekleri **Küçük eklemler; metakarpophalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler, ikinci ila beşinci metatarsophalangeal eklemler, başparmak interfalangeal eklemler ve bilekler ***Düşük pozitif değer, normalin üst katından daha yüksek fakat 3 katından daha az olan değerlerdir. ****Yüksek pozitif değer, normalin üst sınırından 3 kat daha fazla olan değerlerdir	

2.1.8. Hastalık Aktivite Ölçekleri:

RA hastalarında optimal tedavinin seçilmesinde, hasta takibi ve verilen tedaviye cevabın değerlendirilmesi için hastalık aktivitesinin belirlenmesi önemlidir. Bu nedenle hastalığın temel özelliklerini değerlendiren farklı aktivite ölçekleri kullanılmaktadır.

Nisan 2012'de ACR, bakım noktasında klinik kullanım için hastalık aktivitesinin ölçülmesine yönelik yeni öneriler yayınladı (35). Klinikte hastalık aktivite skorlamasında en sık kullanılan ölçeklerden biri Hastalık Aktivite Skoru-28 (DAS-28)'dir. DAS-28 ölçeğinde birçok klinik verinin sonucu hastalık aktivitesini belirlemek için bir formül içerisinde değerlendirilir. Şiş eklem sayısı (ŞES), hassas eklem sayısı (HES), ESH ve Vizüel analog skala (VAS) üzerinde genel sağlık değerlendirmesi olmak üzere 4 klinik veriyle hesaplanır. ESH yerine C-Reaktif Protein (CRP) kullanılabilen hastalık aktivitesi ölçümü formülü de tanımlanmıştır. DAS-28 ölçümünde totalde 28 eklem değerlendirilmektedir (36).

$$DAS-28 = (0.56 \times HES^{1/2}) + (0.28 \times \text{ŞES}^{1/2}) + (0.7 \times ESH) + (0.014 \times VAS)$$
 formülü ile hesaplanır. Öncelikle 28 eklem muayene edilerek hassas ve şiş eklemler tanımlanır. ESH ve CRP laboratuvar test sonuçları ile VAS skoru belirlenir. Sonuçta alınan ölçümler programda yerine konularak hesaplanır (37). RA hastalık aktivite düzeyi, 0-10 puan aralığındaki DAS28 ölçeğine göre şu şekilde tanımlanır;

- <2.6: Hastalık remisyonu
- 2.6 – 3.2: Düşük düzey hastalık aktivitesi
- 3.2 – 5.1: Orta düzey hastalık aktivitesi
- >5.1: Yüksek düzey hastalık aktivitesini gösterir.

DAS-28 skorlaması, hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve hastalığın aktif veya remisyonda olduğunun tanımlanması sayesinde, hastanın tedavi ve takibinde önemli bir katkı sağlamaktadır.

2.1.9. Tedavi:

RA tedavisi, ilaçları ve ilaç dışı tedavileri içeren entegre bir yaklaşımı içerir. Farmakolojik olmayan müdahaleler arasında diyet danışmanlığı, egzersiz, fizik tedavi, sigarayı bırakma, lipid kontrolü (ilgili kardiyovasküler riskleri azaltmak için)

ve başışıklamalar (immünsüpresif ajanların kullanımıyla bağlantılı enfeksiyon riskini azaltmak için) yer alır.

Farmakolojik tedavinin nihai hedefi hastalığın remisyonudur. Hastalığın ilerlemesinin uzun vadeli etkilerini önlemek veya geciktirmek için erken tanı ve tedavi zorunludur. Eklem sertliği ve ağrısının hafif semptomları, analjezikler ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler) ile tedavi edilebilir, ancak bu ajanlar uzun vadeli prognozu değiştirmez. Glukokortikoidler bazen enflamasyonun akut aşamalarını kontrol etmede yardımcı olur; şiddetli vakalar sürekli düşük doz tedavisi gerektirebilir (<10 mg/gün).

Biyolojik olmayan ve biyolojik ajanlar olarak ikiye ayrılan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD) hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı, potansiyel eklem tahribatını azalttığı ve eklem fonksiyonunu sürdürürken aynı zamanda uzun süreli steroid kullanımına olan ihtiyacı sınırladığı gösterilmiştir. Bu ilaçlar, anti-enflamatuar etkilerine ek olarak, vücudun artan otoimmün reaksiyonunu azaltır. Bu nedenle, klinisyen hepatit B ve C ve tüberküloz gibi önceden var olan enfeksiyöz durumlar için tarama yapmayı düşünmelidir.

Biyolojik olmayan ajanlar arasında metotreksat genellikle birinci basamak tedavidir, ancak başka seçenekler de mevcuttur. Genetik mühendisliği yoluyla geliştirilen biyolojik ajanlar, sitokinleri hedef alabilen modifiye proteinlerdir. şu anda mevcut olan ajanların en büyük grubu, anti-tümör nekroz faktörü (TNF)-a inhibitörlerinden oluşmaktadır. Diğer biyolojik maddeler, interlökin (IL)-1 veya IL-6 reseptörlerini bloke ederek veya T-hücresi veya B-hücresi aktivitesini değiştirerek etki eder. Gerçek biyolojik ajanların aksine teknik olarak küçük moleküllu ilaçlar olan yeni ortaya çıkan bir DMARD grubu, inflamasyona aracılık eden Janus kinaz (JAK) enziminin inhibisyonunu hedefler.

2.2. Lakrimal Sistem

Lakrimal sistem; gözyaşının üretiminin yapıldığı sekretuar sistem ve gözyaşının uzaklaştırıldığı drenaj sistemi olmak üzere iki bölümden oluşur. Lakrimal bez ve aksesuar lakrimal bezler salgı sistemini; lakrimal havuz, üst ve alt punktum, lakrimal kanaliküller, lakrimal kese ve nazolakrimal duktus ise drenaj sistemini oluştururlar.

2.2.1. Lakrimal Sekretuar Sistem

Lakrimal bez, orbitanın superotemporal kadranında frontal kemiğin lakrimal fossasında yer alan ve seröz salgı üretene ekzokrin bezdir. Bezin yaklaşık 12 tane duktusu, üst tarsusun üst kenarının yaklaşık 5 mm yukarısında üst konjonktival fornikse boşalır.

Krause ve Wolfring'in aksesuar lakrimal bezleri, tarsusun proksimal kenarında veya fornikslerde bulunur. Ana lakrimal bez ile sitolojik olarak özdeşirler ve benzer innervasyon alırlar. Bu bezler, toplam gözyaşı salgı kütlesinin yaklaşık %10'unu oluşturur.

Aköz lakrimal sekresyon geleneksel olarak bazal sekresyon ve refleks sekresyon olarak ikiye ayrılır. Önceleri, aksesuar bezlerinin bazal gözyaşı sekresyonunda baskın olduğu ve lakrimal bezin refleks sekresyonda baskın olduğu düşünülüyordu. Şimdi tüm lakrimal bezlerin tek bir birim olarak tepki verdiği inanılmaktadır (38).

2.2.2. Lakrimal Drenaj Sistemi

Göz küresi ön yüzeyini ve konjonktiva kesesini ıslatan gözyaşının gözün medial açısında toplandığı kese şeklindeki küçük konjonktiva bölgesine lakrimal havuz (gözyaşı havuzu) denir. Lakrimal havuzun medial sınırını plika seminularis ve karunkul oluşturur.

Lakrimal punktumlar, göz kapaklarının en uç nazal sınırında iç kantusla birleştiği yerde bulunan, göz kapağı kenarındaki yaklaşık 0,3 mm çapındaki açıklıklardır.

Kanaliküller ise, punktumları lakrimal keseye bağlayan duktuslardır. İnsanların %90'ında kanaliküller, lakrimal keseye girmeden önce bir kommon kanalikül oluşturmak için birleşir ve kesenin lateral duvarına açılır. Kanaliküllerin lakrimal kese ile birleştiği yerde bulunan Rosenmüller valvi, gözyaşının kanaliküle reflüsünü önler.

Lakrimal kese, orbita iç duvarının alt-ön kısmında, lakrimal kemik ve maksillanın frontal uzantısı tarafından oluşturulan fossada yer alır. Kesenin üst-iç kısmı ön ethmoid sinüsleriyle, alt yarı iç kısmı ise burnun orta meatusunun ön kısmıyla ilişkidir. Tarsal orbikularis okuli kaslarının lifleri, kanaliküler sistemi ve

lakrimal keseyi çevreler, göz kırpmaya ile gözyaşını sisteme ve kanaldan aşağı doğru iter.

Lakrimal kesenin devamı olan nazolakrimal duktus, erişkinlerde 12-18 mm uzunluğunda olup, genellikle kısmen mukozal bir katlantı ile (Hasner valfi) kaplanan alt konkanın (alt meatus) altındaki bir ostium yoluyla buruna açılır. Hasner valfi üzerinde persitan bir membran genellikle nazolakrimal kanal tıkanıklığı olan bebeklerde sulanma ve akıntı ile ilişkilidir (39).

2.3. Gözyaşı

Gözyaşı filmi, oküler yüzeyi kaplayan ince bir sıvı tabakasıdır; oküler yüzeyin çevre ile arayüzüdür.

Gözyaşı üretimi, buharlaşma, absorpsiyon ve drenaj, preoküler gözyaşı filminin dinamik dengesinden sorumludur (40). Homeostatik denge, gözyaşı filminin stabilitesine yol açar, bu da oküler yüzeyin lubrikasyonu, beslenmesi ve korunması gibi işlevlerinin gerçekleştirilmesini mümkün kılar (41).

Prekorneal gözyaşı filminin primer fonksiyonları; hava-kornea arayüzünde pürüzsüz bir optik yüzey sağlar, oksijen ve diğer besin maddelerinin difüzyonuna izin verir, debrislerin giderilmesi ve oküler yüzeyi korumak için bir ortam görevi görür. Gözyaşı filmi, gözyaşı bileşenlerini ve debrisleri lakrimal punktuma taşıyarak, antimikrobiyal ajanlar (lizozim ve laktoferrin) ve immünoglobulinler için bir ortam sağlayarak ve oküler yüzey bariyerinin kurumasını önleyerek korneayı ve nihayetinde tüm gözü korur (42).

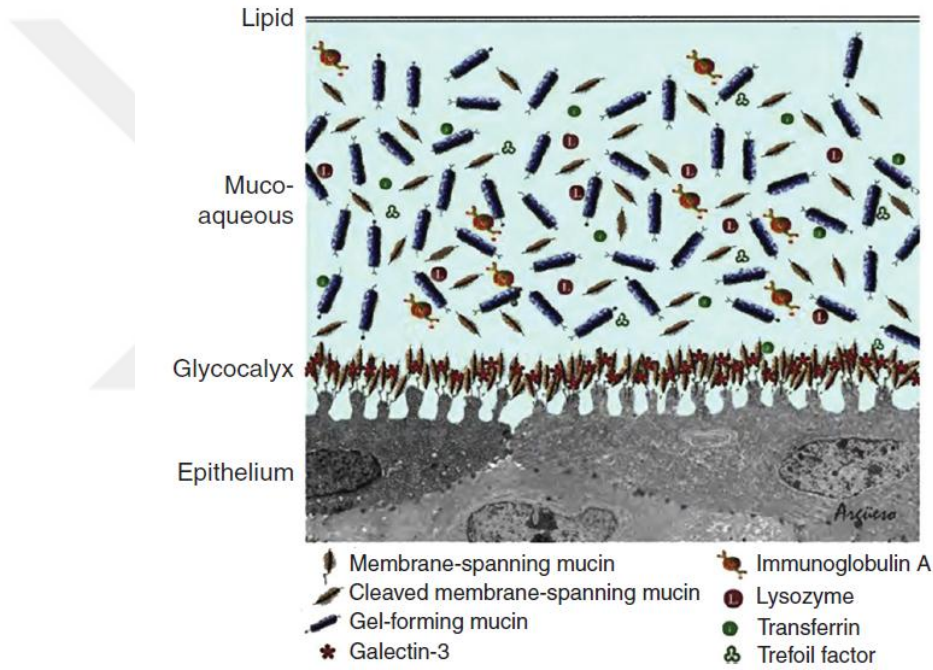
Gözyaşı filmi kalınlığı ölçümleri büyük ölçüde farklılık göstermiştir, ancak optik koherens tomografi (OKT) ve reflektometri kullanan daha yeni çalışmalar, gözyaşı filminin yaklaşık 3,4 µm kalınlığında olduğunu bulmuştur. Kararlı durum gözyaşı hacmi, anestezi uygulanmamış göz için 7,4 µL ve anestezi uygulanmış göz için 2,6 µL'dir; bu hacim yaşla birlikte azalır (42).

Temel salgıyı Krause ve Wolfring yardımcı lakrimal bezlere ve refleks salgıyı ise ana lakrimal beze atfeden eski inanın aksine, artık tüm lakrimal bezlerin oküler yüzey ve beyin ile birlikte bir birim olarak işlev gördüğü düşünülmektedir. Meibomian bezleri, bir innervasyona sahip olmalarına rağmen, sinirlerin bu bezlerden lipit sekresyonuna aracılık edip etmediği bilinmemektedir. Refleks gözyaşı

salgısı, nöral aracılı salgılanır ve fiziksel irritasyona, psikojenik faktörlere ve parlak ışığa yanıt olarak indüklenir. Duyusal sinirlerin lokal olarak uyarılması, gözyaşı bezlerini ve epitelyumu innerve eden parasempatik ve sempatik sinirleri aktive ederek sekresyona neden olur.

2.4. Gözyaşı Film Tabakası

Tarihsel olarak, prekorneal gözyaşı filmi, lipid, aköz ve müsin tabakalarından oluşan 3 katmanlı görülmekteyken, daha yeni kanıtlar, lipid tabakasının bir mukoaköz tabakanın üzerinde yer aldığı gözyaşı filminin 2 katmanlı bir modelini desteklemektedir (42) (Şekil 1).



Şekil 1. Gözyaşı filmi tabakaları (43)

2.4.1. Lipid Tabaka

Gözyaşı filminin en dış tabakası olan lipid tabaka; gözyaşı filminin buharlaşmasını geciktirir, eksikliği evaporatif kuru göze neden olur; hava-gözyaşı filmi arayüzündeki pozisyonu nedeniyle gözyaşı filminin optik özelliklerine katkıda bulunur; yüzey gerilimini azaltarak gözyaşı taşmasını önleyen hidrofobik bir bariyer sağlar (44).

Lipid tabakası yaklaşık 43 nm kalınlığındadır ve kompleks bir lipid bileşimi ile multi-tabakalı polar ve non-polar lipidler içerir. Bu lipidler öncelikle üst ve alt göz kapaklarının tarsal plağında bulunan meibomian bezleri tarafından salgılanır. Göz kapağı kenarında kirpik köklerine yakın yer alan Zeis sebace bezleri de gözyaşı filmine dâhil olan lipid salgılar (44).

Lipit sekresyonunun düzenlenmesi, lipid sentezinin veya hücre matürasyonunun modülasyonu yoluyla gerçekleşir. Meibomian bezi salgısı nöronal, hormonal ve vasküler etkileşimlere tabidir. Androjenlerin meibomian sekresyonunu uyardığı ve östrojenlerin azalttığı ileri sürülmektedir (45). Ayrıca, meibomian bezi fonksiyonu, lipit sentezini ve/veya atılımını kontrol etmek için direkt nöronal (parasempatik baskın, ayrıca sempatik ve duyuşsal kaynaklar) veya indirekt vasküler (vazoaktif intestinal polipeptit) etkisi altında olabilir (45, 46).

2.4.2. Mukoaköz Tabaka

Mukoaköz tabaka; avasküler kornea epiteline oksijen iletir, oküler yüzey epitelinin üzerinde sabit bir elektrolit bileşimi sağlar, antibakteriyel ve antiviral bir savunma sağlar, ön kornea yüzeyindeki küçük düzensizlikleri düzeltir, korneal ve konjonktival epitel hücre fonksiyonunu modüle eder, kornea epitelini hidrofobik bir tabakadan hidrofilik tabakaya dönüştürür, bu da gözyaşı filminin düzgün ve kendiliğinden dağılımı için gereklidir, yüzey gerilimini azaltmak için gözyaşı lipit tabakası ile etkileşime girerek gözyaşı filmini stabilize eder ve göz kapaklarını globun üzerinden lubrike eder (44).

Aköz Komponent: Aköz komponentin yaklaşık %95'i ana lakrimal bezden, geri kalan kısım ise aksesuar lakrimal bezler tarafından salgılanır. Toplam gözyaşının % 98'lik kısmını oluşturan aköz tabaka gözyaşı film tabakasının asıl komponentini oluşturmaktadır (47). Sekresyonu; sempatik, parasempatik ve hormonal olarak kontrol edilir. Çevresel etkenler ve fizyolojik değişimler salgılanma miktarını ve içeriğini etkileyebilir.

Aköz tabaka; elektrolitler, su ve proteinlerden oluşur. Elektrolitler ve küçük moleküller, korneal epitel hücreleri ile gözyaşı filmi, tampon gözyaşı pH'ı arasındaki sıvıların ozmotik akışını düzenler ve membran geçirgenliğini kontrol etmede enzim kofaktörleri olarak görev yapar.

Aköz tabakada bulunan; laktoferrin, lizozim, lipokalin, sekretuar immünoglobulin A(sIgA), immünoglobulin G(IgG), immünoglobulin M (IgM), albümin, transferrin, seruloplazmin, defensinler, gözyaşına özgü prealbümin ve glikoproteinler oküler yüzey antimikrobiyal aktivitesine ve savunmasına katılır (48).

Ek olarak, gözyaşı filminin mukoaköz tabakası, transforming growth faktör β s, epidermal growth faktör, fibroblast growth faktör β , interlökin 1α ve 1β ve tümör nekroz faktör α dahil olmak üzere çok çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri içerir. Bu bileşenler, korneal ve konjonktival epitel hücrelerinin proliferasyonunda, göçünde ve farklılaşmasında rol oynayabilir. Ayrıca oküler yüzeyin yara iyileşmesini de düzenleyebilirler (44).

Müsin Komponent: Gözyaşı filminin mukus tabakası, hem kornea hem de konjonktival epitelden ve lakrimal bez ve konjonktival goblet hücreleri tarafından üretilir (40, 41).

Mukoaköz tabakanın müsin bileşeni yüzeysel korneal epitel hücrelerinin mikropalikalarını kaplar ve konjonktival yüzey üzerinde ince bir ağ oluşturur. Müsine ek olarak, polar bir glikokalikte proteinler, elektrolitler, su ve karbonhidratlar içerir. Müsinler glikoproteinlerdir; uçtan uca dizilmiş tekrar eden şeker moleküllerinden oluşan çok sayıda uzun karbonhidrat zincirinin kovalent eklenmesiyle modifiye edilmiş bir protein omurgasına sahiptirler.

Müsin tabaka, korneanın korunmasında ve lubrikasyonunda görevlidir, aköz komponenti korneal epitele yaklaştırır, ayrıca korneanın kurummasını ve bakteriyel kontaminasyonu engeller (49). Korneal epitel hidrofobiktir, müsin komponentin oluşturduğu hidrofilik tabaka aköz komponentin oküler yüzeyde dağılımını kolaylaştırır. Oküler müsin, epitelyal hücreleri lubrike eder, yüzey gerilimini düşürür ve dolayısıyla gözyaşı film stabilitesini yükseltir (50). Bunun dışında müsin komponent, hem bakterilerin oküler yüzeye tutunmasını engeller, hem de mukozal yüzeyde IgA birikmesini sağlar (51).

2.5. Kuru Göz

2.5.1. Tanım

2007'de Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı (DEWS), kuru gözü "oküler yüzeye hasar verme potansiyeline sahip enflamasyon, gözyaşı film osmolaritesinin artışı, instabilitesi ve görme bozukluğu ile karakterize multifaktöryel bir hastalık" olarak tanımladı (17).

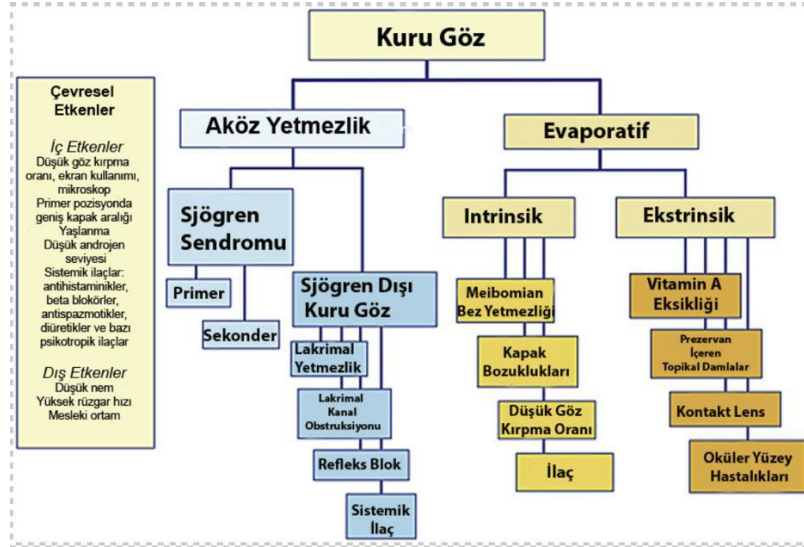
Kuru göz hastalığı (KGH), lakrimal bezler, oküler yüzey (kornea, konjonktiva ve limbus) ve göz kapaklarının yanı sıra bu bileşenleri birbirine bağlayan duysal ve motor sinirleri içeren entegre bir sistem olan lakrimal fonksiyonel ünitenin bozukluğunu temsil eder (17).

2.5.2. Epidemiyoloji

KGH, göz konsültasyonunun en yaygın nedenlerinden biridir. Kuru göz sendromu prevalansının tahmin edilmesi, tek bir güvenilir tanı testi üzerinde fikir birliği olmaması nedeniyle karmaşıktır. 30-60 yaş arası bireylerin yaklaşık %10'unu ve 65 yaş üstü yetişkinlerin %15'ini etkileyerek yaşla birlikte giderek yaygınlaşır. Çoğu epidemiyolojik çalışma, kadınlar arasında daha yüksek bir prevalans göstermiştir; kuru göz, tüm ırk ve etnik grupları eşit şekilde etkiliyor gibi görünmektedir (17).

2.5.3. Patofizyoloji ve Sınıflama

KGH, bir çok faktörün kombinasyonundan kaynaklanır. Bu hastalarda, azalan aköz gözyaşı akışı ve gözyaşının aköz bileşeninin artan buharlaşması hiperozmolariteye yol açar. Gözyaşı hiperozmolaritesi, oküler yüzey epiteline zarar verir ve apoptotik hücre ölümüne, goblet hücrelerinin kaybına ve yetersiz mukus üretimine yol açan ve bunun sonucunda gözyaşı filmi instabilitesine yol açan bir dizi inflamatuvar yolak başlatır. Gözyaşı filmi instabilitesi, buharlaşmanın artmasına neden olur. Bu, hücreler arası bağlantıların daha fazla bozulmasına ve inflamatuvar hücrelerin akınına neden olarak bir kısır döngü yaratır. İlgili sitokinler arasında mitojenle aktive olan protein (MAP) kinazlar, nükleer faktör-κB (NF-κB), interlekin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) ve matris metaloproteinazlar (özellikle MMP-9) yer alır (52, 53).



Şekil 3. DEWS II Kuru Göz Etiopatogenetik Sınıflaması (55)

Epitel hasarı, korneal sinir uçlarını uyarak oküler rahatsızlık, artan göz kırpma ve potansiyel olarak kompensatuar refleks lakrimal gözyaşı salgısı gibi semptomlara neden olur. Oküler yüzeydeki normal müsinlerin kaybı, göz kapakları ve glob arasındaki sürtünmeyi artırarak semptomlara katkıda bulunur. Bu korneal sinir stimülasyonu döneminde, yüksek refleks girdisi lakrimal bezde nörojenik inflamasyona neden olabilir. Gözyaşı iletimi, sikatrisyel konjonktival skar ile engellenebilir veya oküler yüzeyden lakrimal beze duyusal refleks uyarımını kaybı ile azalabilir (17, 54).

Aköz Gözyaşı Yetersizliği:

Aköz gözyaşı yetersizliğinin klinik prezentasyonu, minimal oküler yüzey hastalığından şiddetli ve sakat bırakan hastalığa kadar değişir. Hastalar genellikle yanma, kuruluk hissi, fotofobi ve bulanık görme bildirirler. Semptomlar, gözlerin uzun süre kullanılmasıyla (bilgisayar kullanımıyla ilişkili azalan göz kırpma hızıyla şiddetlenir) veya çevresel aşırılıklara maruz kalındığında günün sonuna doğru daha kötü olma eğilimindedir (örneğin, iç mekan ısıtma veya iklimlendirme ile ilişkili daha düşük nem seviyeleri).

Aköz gözyaşı yetersizliğinin belirtileri arasında bulbar konjonktival hiperemi, azalmış gözyaşı menisküsü, düzensiz kornea yüzeyi ve gözyaşı filminde birikintiler bulunur. Inferior gözyaşı menisküsünün (normalde 1.0 mm yüksekliğinde) yarıklı lamba muayenesi önemli bir değerlendirmedir. Gözyaşı menisküsünün önemli ölçüde

azalması anormal kabul edilir. İnce ve granüler, kaba veya birleşik olabilen epitelyal keratopati en iyi şekilde lissamin yeşili, rose bengal veya floresein boya damlatılmasının ardından gösterilir. Rose bengal ve lissamin yeşili boyama, cansız epiteli boyadıkları için erken veya hafif keratokonjonktivitis sikka olgularını ortaya çıkarmada floresein boyamadan daha duyarlı olabilir. Orta ila şiddetli aköz gözyaşı yetersizliği olan hastalarda ve enfeksiyöz konjonktiviti olanlarda mukus akıntısı yaygındır; sonuç olarak, aköz gözyaşı yetersizliği sıklıkla enfeksiyöz konjonktivit olarak yanlış teşhis edilir.

Şiddetli aköz gözyaşı yetersizliğinde, filamentler ve mukus plakları görülebilir. Filament keratopati oldukça ağrılı olabilir, çünkü bu lifler zengin innervasyonlu yüzey epiteline sıkıca bağlıdır. Şiddetli kuru gözde marjinal veya parasantral korneal incelme ve hatta perforasyon meydana gelebilir. Eksik göz kırpması sık sık bildirilir. İlerlemiş hastalık ayrıca, özellikle belirli topikal ilaçlarla (özellikle glokom ilaçları) ve kornea ve konjonktivanın keratinizasyonu ile bağlantılı olarak korneal kalsifikasyona (bant keratopati) neden olabilir.

Aköz gözyaşı yetersizliği olan hastalar, ilişkili hipergammaglobulinemi, kollajen vasküler hastalık veya dolaşımdaki otoantikorlara (örn., SS-A, SS-B) sahiplerse Sjögren sendromuna sahip oldukları kabul edilir. Sjögren sendromunda aköz gözyaşı yetersizliğinin kesin nedenleri bilinmemekle birlikte, aköz gözyaşı yetersizliğinin genellikle, kısmen programlanmış hücre ölüm oranını artırarak, lakrimal bezlerin harabiyetine yol açan, T-hücre aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilir.

Tükürük bezlerinin tutulumu Sjögren sendromunda sık görülür, bu da ağız kuruluşuna neden olur ve hastayı periodontal hastalığa yatkın hale getirir. Vücudun her yerindeki mukoza zarları da (yani vajinal, mide ve solunum mukozası) etkilenebilir ve bu da hastanın yaşam kalitesi üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir.

Sjögren sendromu 2 klinik alt gruba ayrılabilir. Primer Sjögren sendromunda hastalarda ya tam olarak tanımlanmamış sistemik immün fonksiyon bozukluğu vardır ya da herhangi bir immün fonksiyon bozukluğu veya bağ dokusu hastalığı bulgusu yoktur. Sekonder Sjögren sendromunda hastalarda iyi tanımlanmış, yaygın bir bağ dokusu hastalığı, en yaygın olarak romatoid artrit vardır; ancak diğer birçok otoimmün ve sistemik hastalık sekonder Sjögren sendromu ile ilişkilidir.

Evaporatif Kuru Göz:

Evaporatif kuru gözde semptomlar yanma, yabancı cisim hissi, göz kapaklarında ve konjonktivada kızarıklık ve sabahları daha kötü olan puslu görmeden oluşur. Evaporatif hastalıkla ilişkili klinik belirtiler genellikle arka kapak marjıyla sınırlıdır, ancak hastalarda ara sıra ön göz kapağı marjında da ilişkili seboreik değişiklikler olabilir. Arka göz kapağı marjları genellikle düzensizdir ve arkadan ön göz kapağı marjına doğru uzanan belirgin, telenjiektatik kan damarlarına sahiptir. Meibom bezi orifisleri, glandüler orifis boyunca uzanan beyaz materyal ile metaplazi gösterebilir. Aktif hastalıkta, meibom salgıları bulanık, daha viskoz olabilir. Evaporatif kuru gözde birincil anormallik meibomian bezi disfonksiyonudur (MBD). Zamanla meibomian bezi asinilerinin atrofisi ve glandüler yapının bozulması, meibomian bezlerinin vertikal çizgilerinin kısalması veya yokluğu ile gösterilebilir; Gözyaşı kırılması, gözyaşı filmi stabilitesinin fonksiyonel bir ölçüsüdür. MBD'de stabilite bozulur ve hızlı bir gözyaşı kırılma zamanına (GKZ) neden olur (56, 57).

MBD'deki ek klinik bulgular arasında alt göz kapağı boyunca gözyaşı menisküsünde köpük, bulbar ve tarsal konjonktival enjeksiyon, inferior tarsusta papiller reaksiyon, inferior kornea ve inferior konjonktiva boyunca lineer boyanma, episklerit, marjinal epitelyal ve subepitelyal infiltratlar, korneal neovaskülarizasyon veya pannus ve korneal skarlaşma veya incilmesi yer alır (56, 57).

2.5.4. Tanı Yöntemleri

Klinik olarak birbirine çok benzeyen ancak farklı tedavi gerektiren kuru göz, enfeksiyon ve alerji ayrımı için tanı testleri gereklidir. Teşhis testleri, hastaların tedaviye dayalı iki alt gruptan birine, "aköz yetmezlik" veya "hiperevaporatif" olarak sınıflandırılmasına olanak tanır (17). Önerilen kuru göz testlerinin pratik sırası:

- Hasta geçmişi, belki semptom odaklı bir anket kullanarak
- Floresein ile gözyaşı filmi kırılma süresi ölçümü
- Floresein/lisamin yeşili ile oküler yüzey boyama
- Anestezili/anestezisiz Schirmer testi
- Göz kapağı kenarlarının ve meibomian bezi orifislerinin, meibomian sekresyonu ile incelenmesi

Anamnez:

Semptomların zaman, yer ve günlük değişimi, iş yeri stresi (örn. kuru, tozlu hava; klima), sistemik hastalıklar (özellikle kollajen doku hastalığı, Graves hastalığı, diabetes mellitus, hepatit C ve HIV gibi enfeksiyonlar) ve ilaç geçmişi dahil olmak üzere kapsamlı bir öykü gereklidir.

Şüpheli kuru göz hastalığında standardize öykü alınması için anketler (örneğin, Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi [OSDI] veya Kuru Gözün Günlük Yaşam Üzerindeki Etkisi [IDEEL] anketi) mevcuttur (58, 59).

Kuru göz değerlendirmelerinde tercih edilen genellikle OSDI anketidir. Bu 12 maddelik anket, hastanın yaşamının son haftasında, kuru göz semptomlarını ve görme fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmektedir (60). Anketin 3 alt ölçeği vardır: oküler semptomlar, görsel fonksiyon ve çevresel tetikleyiciler. Hastalar yanıtlarını 0'dan 4'e kadar bir ölçekte derecelendirir; 0 "hiçbir zaman"a ve 4 "her zaman"a karşılık gelir. 0 ile 100 arasında değişen, 0 ile 12 arasındaki puanlar normali, 13 ile 22 arasındaki puanlar hafif kuru göz hastalığını, 23 ile 32 arasındaki puanlar orta derecede kuru göz hastalığını ve 33'ten büyük olanlar şiddetli kuru göz hastalığını temsil eden bir nihai puan hesaplanır (61).

Göz Kapaklarının İncelenmesi:

Şiddetli ve kronik kuru göz hastalığında korneal hiperestezi ve/veya azalmış korneal his mevcut olabilir (62). Duyusal denervasyon, gözyaşı üretiminin afferent sinyalini azaltarak, göz kırpma hızını azaltarak ve oküler epitel sağlığı üzerindeki trigeminal sinir etkilerini değiştirerek kuru göze neden olabilir. Azalmış kornea hissi ayrıca kronik kuru gözden de kaynaklanabilir. Korneal his, pamuk uçlu bir aplikatör kullanılarak veya daha kesin olarak bir Cochet-Bonnet esteziyometre ile ölçülebilir.

Göz kırpma, gözyaşı sıvısının oküler yüzey üzerinde dağıtılması için önemlidir ve meibomian bezlerinden salgılanmasını destekler. Göz kırpma hızının belirgin azalması, kuru göz hastalarının tipik özelliğidir (63). Kapak uyumsuzluğu (örn. ektropion, entropion) veya yetersiz kapak kapanması (örn. fasiyal sinir felci) oküler yüzeydeki gözyaşı filminin bütünlüğünü bozabilir ve cerrahi olarak düzeltilmelidir.

Göz kapağı kenarının ayrıntılı incelenmesi, enflamasyonu veya evaporatif bozuklukla ilişkili meibomian bezlerinin herhangi bir işlev bozukluğu hakkında bilgi verecektir. Kirpikler, göz kapağı kenarı ve meibomian bezi açıklıkları yarık lamba kullanılarak incelenir. Non-kontakt kızılötesi meibografi, meibomian bezlerinin doğrudan görüntülenmesini sağlar (64).

Okuler Yüzeyin İncelenmesi:

Yarık lamba ve vital boyalar kullanılarak göz yüzeyi değerlendirilir. Klinik uygulamada kullanılan boyalar floresein ve lissamin yeşilidir. Floresein, hem korneal gözyaşı filmini hem de konjonktiva ve korneadaki epitelyal erozyonları boyar. Lissamine yeşili, defektif bir müsin tabakası ile yüzeyel olarak hasar görmüş epitelyum hücrelerini vurgular (65).

Rose Bengal, konjonktival boyanmaya karşı daha hassastır, ancak aynı zamanda görselleştirilmesi daha zordur ve floresein ile karşılaştırıldığında daha az tolere edilir. Rose Bengal, sağlıklı bir müsin kaplaması olmayan devitalize epitel hücrelerini boyar. Boya emdirilmiş bir kağıt şerit kullanılarak uygulanır.

Tüm boyalarda, boyanma yoğunluğu ve boya dağılım modeli semikantitatif olarak değerlendirilir. Palpebral fissür alanındaki boyanma kuru gözü düşündürür. Boyanmanın değerlendirilmesi için van Bijsterveld İndeksi, Oxford Derecelendirme Ölçeği ve CLEK şeması gibi çeşitli ölçekler mevcuttur.

Oxford derecelendirme şeması (Şekil 4), artan boyanma şiddeti sırasına göre A'dan E'ye kadar etiketlenmiş bir dizi panelden oluşan bir tablo kullanır. Boyanma, punktat noktalarla temsil edilir ve panel A ile B arasında 1 log birimi ve sonraki her panel arasında ½ log birimi artar (66).

A		Equal to or less than picture A	Log: 0	Grade 0 (absent)
B		Equal to or less than picture B, greater than A	Log: 1	Grade 1 (minimal)
C		Equal to or less than picture C, greater than B	Log: 1.5	Grade 2 (mild)
D		Equal to or less than picture D, greater than C	Log: 2.0	Grade 3 (moderate)
E		Equal to or less than picture E, greater than D	Log: 2.5	Grade 4 (marked)
>E		Greater than picture E	Log: >2.5	Grade 5 (severe)

Şekil 4. Oxford derecelendirme şeması (66).

Gözyaşı Filminin İncelenmesi:

Gözyaşı hacmini tahmin etmek için gözyaşı menisküs yüksekliği kullanılabilir. Yarık lamba muayenesi sırasında gözlemlenen gözyaşı filmi menisküsünün yüksekliği, hiposekretuar kuru gözün varlığı hakkında ipuçları verebilir. Gözyaşı filmi, optik koherens tomografi kullanılarak objektif olarak ölçülebilir (67). Normal gözyaşı menisküs yüksekliği 0,2 ile 0,5 mm arasında değişkenlik gösterir. Klinik pratikte 0,2 mm'nin altındaki gözyaşı menisküsleri patolojik kabul edilir. Köpüklü bir gözyaşı filmi, meibom bezi disfonksiyonu olan hastalarda bozulmuş bir lipid tabakasının bir göstergesidir.

Gözyaşı filmi kırılma zamanı (GKZ), gözyaşı filminin stabilitesini tanımlar. Kobalt mavisi filtreli bir yarık lamba kullanılarak topikal anestezi olmadan prezervansız floresein damlalarının damlatılmasından sonra belirlenir. Tam bir göz kırpmanın ardından, gözyaşı filminin ilk kırılmasına kadar geçen süre ölçülür. Normal aralık 20 ila 30 saniye arasındadır. 10 saniyeden daha düşük değerler kesinlikle patolojik kabul edilir (68). Gözyaşı filmi kırılma süresi, videokeratografi kullanılarak, floreseinsiz, noninvaziv olarak değerlendirilebilir.

Schirmer testi, lakrimal bez salgısını ölçer. Schirmer testi, alt forniks kuruduktan sonra alt göz kapağının lateral üçte birlik kısmına bir kağıt test şeridi yerleştirilerek ve ardından 5 dakika sonra şeridin nemli kısmının uzunluğunun ölçülmesiyle gerçekleştirilir. 5 ve altındaki değerler kesinlikle patolojiktir (17). Schirmer I testi anestezi olmadan yapılır ve bu nedenle bazal ve refleks yaşarmayı ölçer. Schirmer II testinde de anestezi yoktur ancak nazal stimülasyonun ardından yapılır; sadece refleks yaşarmayı ölçer ve Sjögren sendromunda, non-Sjögren kuru göze kıyasla daha fazla azaldığı gösterilmiştir (69). "Anestezi ile Schirmer" veya bazal sekresyon testi de yaygın olarak yapılır ve bazal gözyaşı sekresyonunu ölçer. Schirmer testi, değişkenliği ve zayıf tekrarlanabilirliği nedeniyle sıklıkla eleştirilir. Şiddetli aköz yetersizliği olan hastaların tanısında yararlıdır, ancak hafif kuru göz olan hastalarda nispeten duyarlılığı düşüktür (70).

Gözyaşı filmi ozmolaritesinin ölçülmesi, kuru göz tanısında önemli bir ileri test olarak kabul edilir. Kuru göz hastalığı olan hastaların gözyaşı filmi ozmolaritesinin (TFO) yüksek olduğu bulunmuştur (71). 308 mOsm/L veya daha yüksek bir değer, gözyaşı ozmolaritesinin bozulduğunu gösterir. Gözyaşı hiperozmolaritesi, gözyaşı filmi lipidleri ve proteinleri arasındaki etkileşimi değiştirerek, epitel hücre membranlarına zarar vererek, inflamasyonu tetikleyerek ve korneal sinirleri uyararak gözyaşı filmi instabilitesine neden olabilir (17).

Oküler yüzeydeki stresli epitel hücreleri matriks metaloproteinazları (MMP) üretebilir. MMP-9'un kuru göz hastalığı olan hastaların gözyaşlarında yükseldiği ve seviyelerin orta ila şiddetli kuru göz hastalarında muayene bulguları ile korele olduğu gösterilmiştir. İnsan gözyaşındaki MMP-9 düzeylerinin normal aralığı 3 ila 40 ng/mL'dir (72). MMP-9 seviyeleri, graft-versus-host hastalığı, Stevens-Johnson sendromu ve kornea cerrahisini takiben diğer inflamatuvar durumlarda yükselebilir.

2.5.5. Evreleme

Kurugöz tedavisinin doğru yönetiminin en önemli şartı birçok fizyopatolojik sebep nedeniyle oluşabilen hastalığın, o hasta için evrelemesini doğru yapmak, ikinci şartı ise hastalığın ciddiyetini doğru belirlemektir. DEWS2007 toplantısında şiddetinin belirlenmesinde kullanılacak kurallar Delphi sınıflaması modifiye edilerek yayınlanmıştır (17).

2.5.6. Tedavi

Hasta eğitimi önemlidir ve kuru gözün kronik bir hastalık olduğu, tedavinin uzun süreli olduğu ve etkisini göstermesinin yavaş olabileceği gerçeğini içermelidir. Kuru göz hastalığının tedavisi, hastalığın ciddiyetine karşılık gelen basamaklı bir yaklaşımı içerir ve ilişkili meibom bezi disfonksiyonu, oküler yüzeyin (subklinik) enflamasyonu ve/veya ilişkili sistemik hastalığı dikkate almalıdır (73). Sigara dumanı, kuru hava, klima ve diğerleri gibi ağırlaştırıcı faktörlerden kaçınmak tedavinin temel bir parçasıdır.

Suni Gözyaşı:

Suni gözyaşları, kuru gözün tüm şiddet dereceleri için tedavinin temel dayanağıdır. Suni gözyaşı standart olarak görülse de, piyasada bulunan birçok farklı suni gözyaşı türünü değerlendirmek için büyük, randomize, kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Küçük randomize çalışmalar suni gözyaşlarının; gözyaşı filmi stabilitesini artırdığını, oküler yüzey stresini azalttığını, kontrast hassasiyetini ve yüzeyin optik kalitesini iyileştirdiğini ve yaşam kalitesini artırdığını göstermiştir (74).

Polivinil alkol, povidon, hidrokispropil guar, selüloz türevleri ve hyaluronik asit bazlı çok sayıda preparatlar mevcuttur. Hastalığın şiddetine göre düşük viskoziteli preparasyonlardan yüksek viskoziteli jeller (karbomerler) ve merhemlere kadar çok çeşitli materyaller kullanılabilir (73). Prensip olarak oküler yüzey bozukluklarında prezervan olarak benzalkonyum klorür (bir epiteliyotoksin) içermeyen ürünler önerilmelidir (75). Meibomian bezi disfonksiyonu için trigliseritler, fosfolipitler ve hint yağı gibi lipidler içeren suni gözyaşları mevcuttur. Küçük randomize, kontrollü çalışmalarda bunlar, meibomian bezi fonksiyonunda iyileşmeye ve gözyaşı filmi stabilitesinde artışa yol açmıştır (76).

Antiinflatuarlar:

Sadece orta derecede şiddetli kuru gözde bile, oküler yüzey ve lakrimal bezde (genellikle subklinik) bir inflamatuvar reaksiyon vardır (77). Yüzey hasarı ve inflamasyon kısır döngüsünü kırmak için, orta ila şiddetli kuru göz hastalığı olan hastalarda anti-inflatuar tedavi gereklidir.

Randomize, kontrollü klinik çalışmalar, 2 ila 4 haftalık bir süre boyunca damlatılan prezervansız kortikosteroid göz damlalarının, orta ila şiddetli kuru göz hastalığının semptomlarını ve klinik belirtilerini iyileştirdiğini göstermiştir (78, 79).

Siklosporin A, siklofilin ile kompleks oluşturarak kalsinörin-fosfataz yolunu inhibe eden ve böylece interlökin-2 (IL-2) gibi T-hücrelerini aktive eden sitokinlerin transkripsiyonunu azaltan bir immünsüpresandır (80). Siklosporin A'nın topikal uygulaması, büyük olasılıkla parasempatik nörotransmitterlerin lokal olarak salınması yoluyla gözyaşı sıvısının üretiminin artmasına yol açar (81). Randomize, kontrollü klinik çalışmalarda günde 2 kez %0,05 göz damlası ile tedavi keratopatide iyileşmeye, Schirmer test değerlerinde artışa, semptomlarda azalmaya (bulanık görme, oküler kuruluk, yabancı cisim hissi ve epifora) ve suni gözyaşı kullanımında azalmaya yol açmıştır (82, 83, 84).

Takrolimus %0,03 göz damlası 1 ila 2 ×/gün pilot çalışmalarda ve şiddetli kuru göz hastalığı olan hastalarda kontrolsüz küçük girişimsel vaka serilerinde başarıyla kullanılmıştır. Siklosporin A kadar etkili gibi görünmektedirler ve siklosporin A'yı tolere edemeyen hastalarda kullanılmaktadırlar (85).

Tetrasiklinler, antiinflamatuvar etkiye sahip bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Matriks metalloproteinazların üretimini ve aktivitesini, interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörünün sentezini, kollajenaz aktivitesini ve B hücresi aktivasyonunu azaltırlar. Tetrasiklin analogları, küçük kontrollü çalışmalarda meibomian bezi disfonksiyonu ve rozaseayı tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır (86).

Kan Ürünleri:

Klasik suni gözyaşı ve diğer tedavilerin yeterli gelmediği oküler yüzey hastalıklarında, içeriği doğal gözyaşına yakın olan kan ürünleri tercih edilebilmektedir. Bu kan ürünleri, serum, plazma, trombosit konsantreleri, ve daha nadiren albümin ve kordon kanıdır (87).

Hastanın kendi serumundan yapılan göz damlaları (otolog serum göz damlası) %20 ile %100 arasında konsantrasyonda kullanılır. Çok sayıda epiteliyotropik büyüme faktörü ve anti-inflamatuvar maddeler içerirler. Otolog serum göz damlaları özellikle ciddi kuru göz vakalarında kullanılır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi A.D. Romatoloji bölümünde takipli olup, Temmuz 2021 - Mayıs 2022 tarihleri arasında, göz tutulumunun bulunup bulunmadığının araştırılması için K.T.Ü. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine yönlendirilen romatoid artrit teşhisli hastalar dâhil edildi. Çalışmanın yapılabilmesi için K.T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 16.11.2020 tarihinde 24237859-742 sayılı etik onayı alındı. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olacak şekilde yürütüldü.

Romatoloji bölümü tarafından muayene edilen ve hastalık aktivite skoru (The Disease Activity Score-28 (DAS-28)) hesaplanan romatoid artrit teşhisli hastalar, rutin kan tahlilleri yapıldıktan sonra, aynı gün göz hastalıkları polikliniğinde ayrıntılı olarak muayene edildi.

Çalışmaya, romatoid artrit dışında ek sistemik inflamatuvar hastalığı bulunan; malignensi, ileri evre diyabet, kardiyovasküler hastalık, hematolojik hastalık hikâyesi bulunan hastalar dâhil edilmedi. Ayrıca geçirilmiş göz travması, glokom, makula dejeneresansı, üveit, keratokonus, son bir ay içerisinde kontakt lens kullanım hikayesi bulunan ya da çalışmaya katılım hususunda gönülsüz olan hastalar da yine çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların göz hastalıkları polikliniğindeki değerlendirmelerinde yaş, cinsiyet, romatoid artrit dışındaki ek sistemik hastalıkları, romatoid artrit teşhisinden itibaren geçen süre, romatoid artrit tedavisinde kullandığı ilaçlar, klinik aktivite skorları sorgulanarak kaydedildi. Hastaların romatoid artrit için önerilen tedavilere gösterdiği uyum da değerlendirilerek 1-4 arasında puanlandırıldı. Ardından hastalar, aktif veya geçirilmiş göz hastalıkları, geçirilmiş göz cerrahileri, daha önce kullanılmış veya kullanılmaya devam eden göz damlaları ve kontakt lens kullanımları açısından sorgulandı.

Hastaların aktif göz şikâyetlerinin olup olmadığı sorgulamasının ardından, hastalara subjektif şikâyet sorgulaması yapıldı. Bu kapsamda “gözlerde kızarıklık”, “yanma”, “batma”, “sulanma”, “kum varmış hissi”, “sabahları göz kenarlarında birikintiler” ve “görmede puslanma” şikâyetleri sorgulanarak 0-4 arasında puanlama yapmaları istenildi (0; yok, 1; hafif, 2; orta, 3; şiddetli, 4; çok şiddetli) (Tablo 2).

Tablo 2. Romatoid artritli hastaların göz şikâyetlerinin skorlanması

	0; yok	1; hafif	2; orta	3; şiddetli	4; çok şiddetli
Gözlerde kızarıklık					
Yanma					
Batma					
Sulanma					
Kum varmış hissi					
Sabahları birikintiler					
Görmede puslanma					

Tüm hastalara, son 1 hafta içindeki göz şikâyetlerini değerlendiren ve 12 sorudan oluşan OSDI (oküler yüzey hastalık indeksi) anketi uygulandı. OSDI skoru (cevaplanan soruların skorlarının toplamıX25) /cevaplanan soru sayısı) formülü ile hesaplandı (Şekil 5).

Çalışmaya dâhil olan tüm hastaların göz muayenelerinde, her iki göz için Snellen eşelindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve göz içi basıncı (GİB) ölçümlerinden sonra biyomikroskopik ön segment ve fundus muayeneleri yapıldı. Ardından kuru göz testlerine geçildi. Öncelikle anestezişiz Schirmer testi uygulanarak 5. dakikadaki ölçümleri kaydedildi. Ardından tüm hastalarda %2'lik floresein damla kullanılarak, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve oküler boyanma şiddetine göre Oxford skoru belirlendi. Yapılan kuru göz değerlendirmeleri sonrasında hastaların Delphi panelindeki seviyeleri belirlendi (Tablo 3).

Mevcut hastaların aynı gün çalışılmış olan rutin tam kan sayımı neticelerinden nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerleri hesaplandı. Ek olarak tüm hastaların ESH ve CRP değerleri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardaki göz kuruluğu bulguları ile laboratuvar sonuçlarına ait veriler istatistiksel olarak kıyas edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS yazılımı kullanıldı (SPSS, version 13.0.1, Chicago, Illinois, ABD; lisans:9069728). Ölçümsel veriler ortalama $\pm$ SD (min-max), ölçümsel olmayan veriler sayı ve yüzdelik cinsinden ifade edildi. Kuru göz teşhisleriyle laboratuvar verilerinin birbirleriyle ilişkisi korelasyon testiyle analiz

edildi. Bu maksatla normal dağılımın olması halinde Pearson, normal dağılım olmaması halinde Spearman testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

Şekil 5. Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) (63)

OSDI SKORU						
Aşağıdaki 12 soruyu hastanıza sorunuz ve hastanızın verdiği her cevap için uygun rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Daha sonra yanlarındaki değerlendirmeyi dikkate alarak A, B, C, D ve E kutularını doldurunuz.						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
1. Gözler ışığa hassas	4	3	2	1	0	
2. Gözlerde batma hissi	4	3	2	1	0	
3. Gözlerde ağrı 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 yapılmalıdır.						
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. Klimalı yerler	4	3	2	1	0	Klimalı yerde bulunmuyor
10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı					C	
D için A, B ve C'yi toplayınız (D= Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)					D	
Cevaplanan toplam soru sayısı Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)					E	
OSDI= (Dx25)/E						

Tablo 3. Kuru göz derecelendirme şeması, Delphi paneli (56)

Semptom ve Bulgular	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Rahatsızlık, şiddet ve sıklık	Hafif ve/veya epizodik; çevresel stres altında meydana gelir	Orta derecede epizodik veya kronik, stres ile veya stres olmadan	Stres olmadan şiddetli sık veya sürekli	Şiddetli ve/veya sakatlayıcı ve sürekli
Görsel semptomlar	Yok veya epizodik hafif yorgunluk	Rahatsız edici ve/veya aktivite sınırlayıcı epizodik	Rahatsız edici, kronik ve/veya sürekli, aktivite kısıtlayıcı	Sürekli ve/veya muhtemelen sakat bırakan
Konjonktival enjeksiyon	Yok veya hafif	Yok veya hafif	+/-	+ / ++
Konjonktival boyanma	Yok veya hafif	Değişken	Orta veya belirgin	Belirgin
Korneal boyanma (şiddet/ lokasyon)	Yok veya hafif	Değişken	Belirgin santral	Şiddetli punktat erozyonlar
Kornea/ Gözyaşı bulguları	Yok veya hafif	Hafif debris, azalmış gözyaşı menisküsü	Filamenter keratit, mukus kümelenmesi, artmış gözyaşı debris	Filamenter keratit, mukus kümelenmesi, artmış gözyaşı debris, ülserasyon
Göz kapağı/ Meibomian bezleri	MGD değişken olarak mevcut	MGD değişken olarak mevcut	MGD sıklıkla mevcut	Trikiyazis, keratinizasyon, symblefaron
GKZ (saniye)	Değişken	≤10	≤5	Anlık
Schirmer skoru (mm/ 5dk)	Değişken	≤10	≤5	≤2

4. BULGULAR

Çalışmaya 37 hastanın 74 gözü dâhil edildi. Hastaların 28'i (%75,7) kadın, 9'u (%24,3) erkek olup, yaş ortalaması $55,22 \pm 12,12$ (24-76) idi.

Hastaların romatoid artrit teşhis süresi ortalama olarak $14,04 \pm 13,60$ (1-70) seneydi. Hastaların romatoloji kliniği tarafından hesaplanan DAS-28 skorları ortalama olarak $2,80 \pm 1,16$ (1,38-4,93) idi.

Hastalarda subjektif olarak değerlendirilip 1-4 arasında puanlandırılan romatoid artrit tedavi uyumu 16 (% 43,2) hastada 4 puan, 14 (%37,8) hastada 3 puan, 5 (%13,5) hastada 2 puan ve 2 (%5,4) hastada 1 puan şeklindeydi.

Yapılan oftalmolojik değerlendirmelerde dâhil edilen hastalarda, ortalama EİDGK $0,88 \pm 0,19$ (0,2-1,0) seviyesinde ve ortalama GİB ölçümleri $14,26 \pm 2,47$ (9-19) mmHg seviyesindeydi. Değerlendirmeye alınan 74 gözün 70'inde okuler cerrahi öyküsü mevcut değilken, 4'ünde (% 5,4) son 1 yıldan önce geçirilmiş katarakt cerrahisi öyküsü mevcut idi. 37 hastanın 36'sında kontakt lens kullanım öyküsü bulunmazken, sadece 1 hastada (% 2,7) geçmişte iki gözüne kontakt lens kullanım öyküsü mevcuttu. Ancak bu hastada da son 1 yıl içinde kontakt lens kullanım öyküsü yoktu. 74 gözün 66'sında (%89,2) aktif veya son 1 ay içinde topikal oftalmik ilaç kullanımı öyküsü yokken, 2 gözde (% 2,7) sadece topikal gözyaşı kullanımı mevcut idi.

Hastaların şikâyetlerinin sorgulanması ve puanlandırılması sonucu toplanan verilerin istatistiksel dökümü Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Romatoid artritli hastaların göz şikâyetlerinin istatistiksel dökümü

	0; yok	1; hafif	2; orta	3; şiddetli	4; çok şiddetli
Gözlerde kızarıklık	15 (% 40,5)	11 (% 29,7)	6 (% 16,2)	5 (% 13,5)	-
Yanma	18 (% 48,6)	4 (% 10,8)	7 (% 18,9)	4 (% 10,8)	4 (% 10,8)
Batma	15 (% 40,5)	9 (% 24,3)	6 (% 16,2)	5 (% 13,5)	2 (% 5,4)
Sulanma	11 (% 29,7)	13 (% 35,1)	7 (% 18,9)	5 (% 13,5)	1 (% 2,7)
Kum varmış hissi	16 (% 43,2)	7 (% 18,9)	6 (% 16,2)	4 (% 10,8)	4 (% 10,8)
Sabahları birikintiler	12 (% 32,4)	19 (% 51,4)	6 (% 16,2)	-	-
Görmede puslanma	10 (% 27,0)	15 (% 40,5)	9 (% 24,3)	3 (% 8,1)	-

Kuru göz varlığı açısından yapılan değerlendirmelerde, hastalarda ortalama OSDI skoru $24,53 \pm 21,95$ (0-77,77) olup, ortalama GKZ $7,32 \pm 4,13$ (1-15) ve ortalama Schirmer $8,0 \pm 4,70$ (1-20) şeklindeydi. Floresein boyamanın ardından yapılan Oxford skoru; 27 gözde (%36,5) Evre 0, 36 gözde (% 48,6) Evre 1, 10 gözde (% 13,5) Evre 2 ve 1 gözde (% 1,4) Evre 3 şeklindeydi.

Yapılan kuru göz değerlendirmeleri sonrasında Delphi panelindeki seviyeleri belirlenen gözlerin; 9'u (% 12,2) Evre 1, 27'si (% 36,5) Evre 2, 26'sı (% 35,1) Evre 3 ve 12'si (% 16,2) Evre 4 düzeyinde idi.

Hastaların laboratuvar incelemelerindeki sonuçlar Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların laboratuvar değerleri

	Minimum	Maximum	Ortalama	SD
Nötrofil	2000,00	7250,00	4563,52	1248,13
Lenfosit	1220,00	3960,00	2134,06	738,71
Trombosit	179000	393000	278648,64	52153,73
MPV	8,5	12,5	10,15	0,97
CRP	0,8	107,8	16,99	24,46
ESH	5,0	103,0	27,87	19,52
NLR	0,81	5,23	2,37	0,99
PLR	67,26	239,34	142,17	43,62

Hastaların kuru göz bulgularının birbirleriyle ilişkisini değerlendirmek için uygulanan korelasyon testlerinde, Schirmer testi sonuçları ile OSDI skorları arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu ve aralarında negatif korelasyon olduğu bulundu ($p<0,001$, $r=-0,425$). Schirmer testi sonuçları ile GKZ arasında ise anlamlı pozitif korelasyon olduğu bulundu ($p<0,001$, $r=0,470$). GKZ ve OSDI skoru arasında da anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($p<0,001$, $r=-0,588$).

Laboratuvar verilerinin birbirleriyle ilişkisini değerlendirmek için yapılan korelasyon testlerinde, NLR ve PLR değerlerinin birbirleriyle ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$, $r=0,657$). Ancak MPV değerleri ile sırasıyla hem NLR hem de PLR değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,173$, $p=0,461$). CRP değerleri ile NLR arasındaki ilişki anlamlı bulunurken ($p=0,024$,

$r=0,263$), CRP ile sırasıyla PLR ve MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0,283$, $p=0,603$). ESH değerleriyle ise MPV arasındaki ilişki anlamlı bulunurken ($p=0,037$, $r=-0,247$), ESH ile sırasıyla NLR ve PLR arasındaki ilişki anlamlı değildi ($p=0,682$, $p=0,252$). ESH ve CRP karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif bir korelasyon bulunduğu görüldü ($p<0,001$, $r=0,713$).

Kuru göz test sonuçları ile laboratuvar verilerinin aralarındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan korelasyon testlerinde, NLR ile OSDI skoru arasında ($p<0,001$, $r=-0,489$) ve NLR ile GKZ arasında ($p=0,001$, $r=0,391$) anlamlı bir ilişki bulunurken, NLR ile Schirmer test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,283$). Benzer şekilde, PLR ile OSDI skoru arasında ($p<0,001$, $r=-0,415$) ve PLR ile GKZ arasında ($p=0,049$, $r=0,230$) anlamlı bir ilişki bulunurken, PLR ile Schirmer test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,366$). MPV değerlerinin ise, sırasıyla Schirmer, OSDI skoru ve GKZ ile karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,575$, $p=0,521$, $p=0,554$).

CRP değerleri ve OSDI skoru arasında anlamlı negatif korelasyon bulunurken ($p<0,001$, $r=-0,497$), CRP ile, sırasıyla Schirmer ve GKZ sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,183$, $p=0,605$). ESH değerlerinin ise, sırasıyla Schirmer, OSDI skoru ve GKZ ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,347$, $p=0,068$, $p=0,119$).

5. TARTIŞMA

Romatoid artrit (RA), eklem hasarına ve fonksiyonel yetersizliğe yol açan simetrik poliartrit ve sistemik belirtilerle karakterize en yaygın kronik inflamatuvar hastalıktır (88). RA'lı hastalarda ekstra-artiküler tutulum çok sayıda organı içerebilir. Destruktif poliartrit ve cilt, göz, kalp, akciğer, renal, sinir ve gastrointestinal sistemleri içeren eklem dışı organ tutulumu ile karakterizedir. RA'nın oküler tutulumları arasında episklerit, sklerit, periferik ülseratif keratit ve kuru göz sendromu (KGS) bulunur (89, 90).

Kuru göz sendromu, RA'nın en sık görülen oküler bulgusudur ve RA, kuru gözle ilişkili en yaygın otoimmün hastalıktır (91, 92). 2007'de Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı (DEWS), kuru gözü "oküler yüzeye hasar verme potansiyeline sahip enflamasyon, gözyaşı film osmolaritesinin artışı, instabilitesi ve görme bozukluğu ile karakterize multifaktöryel bir hastalık" olarak tanımlamıştır (17).

İnflamasyonun, kuru göz gelişiminde anahtar bir faktör olduğu kabul edilmesine rağmen (93, 94), kuru göz sendromundaki inflamasyonun tam mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Gözyaşı yetersizliği strese sebep olarak, gözyaşı hiperozmolaritesini tetiklemekte ve sonunda intrasellüler sinyal yollarını uyatarak proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonuna neden olmaktadır (77). İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa gibi gözyaşı sıvısındaki bazı proinflamatuvar mediatörlerin düzeylerinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ek olarak, inflamatuvar mediatörler, kuru gözlü hastaların konjonktival epitel hücrelerinde immün boyama veya flow sitometri ile tespit edilebilmektedir (95, 96). Ayrıca topikal siklosporin ve steroidler gibi antiinflamatuvar tedavilerin kuru göz sendromu belirti ve semptomları üzerindeki etkinliği, patogeneizde inflamatuvar sürecin olduğu fikrini desteklemektedir (97). Lokalize inflamasyon olmasının haricinde, romatoid artrit, Sjögren sendromu, poliarteritis nodoza, poliangiitisli granülomatozis, sistemik lupus eritematozus gibi sistemik inflamasyon ile seyreden romatizmal hastalıklarda da kuru göz hastalığının görülmesi, sistemik inflamasyonun kuru göz oluşumunda payı olduğunu düşündürmektedir (17, 98).

Oküler inflamatuvar belirteçlerin, kuru göz hastalığı insidansı ile ilişkili olabileceği uzun zamandır düşünülmüştür, ancak nispeten az miktarda gözyaşı örneği

ve ilgili çalışmaların yüksek maliyeti, kuru göz olgularında klinik kullanımlarını sınırlamıştır. Gözyaşı örnekleri ile çalışmanın bu kısıtlılıkları nedeniyle, araştırmacılar ilgilerini inflamasyonun dolaşımdaki potansiyel biyobelirteçlerinin araştırılmasına yönlendirmişlerdir.

Plazma, serum ve tam kan dahil olmak üzere dolaşımdaki numuneler, çeşitli hastalıklarda biyobelirteç geliştirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Romatoid artritli hastalarda, inflamasyonun değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan biyobelirteçler eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif proteindir (CRP) (99). ESH ve CRP, güvenilirlikleri, tekrarlanabilirlikleri ve maliyet etkinlikleri nedeniyle akut faz yanıtını ölçmek için en yaygın kullanılan belirteçlerdir. Bununla birlikte, bu belirteçlerin her ikisinin de kısa süreli enflamatuar aktiviteyi yansıtması ve diğer üst üste binen enflamatuar durumlarda düşük ayırt etme yeteneği gibi bazı sınırlamaları vardır (100, 101). ESH ve CRP, yaş, cinsiyet, anemi ve böbrek yetmezliği gibi inflamasyonla ilgisi olmayan çeşitli faktörlerden etkilebilmektedir.

Sistemik inflamasyon, dolaşımdaki kan hücrelerinin miktarı ve bileşimindeki değişikliklerle ilişkilidir. Gerçekten de normokromik anemi, trombositoz, nötrofili ve lenfopeni genellikle birçok enflamatuar duruma eşlik eder (102). Bu nedenle, dolaşımdaki kan hücresi bileşenlerinin özellikleri, enflamatuar aktivitenin değerlendirilmesi için kullanılabilir (103).

Nötrofil lenfosit oranı (NLR), rutin tam kan sayımı testinden elde edilen mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranıdır. NLR, bağışıklık sisteminin iki kompartmanını temsil eder. Nötrofiller, savunma sisteminin ön saflarında yer alır ve litik enzimler, serbest oksijen radikalleri ve sitokinlerin üretiminden sorumludur. Lenfositler ise adaptif sistemi temsil eder. Lenfositlerin enflamatuar eklem bölgelerinde sürekli olarak birikimi, RA'lı hastalarda periferik kanda lenfosit sayısının azalmasına neden olabilir, bu nedenle RA'nın aktivitesiyle periferik lenfopeni ve nötrofil sayısında kademeli artış sıklıkla kaydedilmiştir (104). Tam kan sayımında nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının azalması sonucunda ortaya çıkan yüksek NLR değerleri çeşitli otoimmün hastalıklarda da gösterilmiştir (105). Daha önce yapılan birkaç çalışmada romatoid artrit ve sjögren sendromlarında NLR'nin hastalık aktivitesiyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (106, 107).

Trombositlerin inflamasyon patogenezindeki rolü daha tartışmalı görünmektedir. Çalışmalar, trombositlerin de bağışıklık sistemini düzenleyici etkilerinin yanı sıra inflamasyonda da aktif rol oynadığını ve sitokin üretimine neden olduğunu göstermektedir (108, 109). Trombosit lenfosit oranı da (PLR), rutin tam kan sayımı testinden elde edilen mutlak trombosit sayısının lenfosit sayısına oranıdır.

Ortalama trombosit hacmi (MPV), klinisyenler tarafından genellikle göz ardı edilen, rutin tam kan sayımı testinin bir parçası olarak tam kan sayımı analizörleri tarafından oluşturulan bir parametredir. MPV, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkilidir (110, 111). MPV, ülseratif kolit ve Crohn hastalığında gösterildiği gibi inflamasyondan ters yönde etkilenir (111). Klinik ortamlarda, bu basit belirteçteki değişiklikler, kardiyovasküler hastalık, beyin felci risk profili, dislipidemi, hipertansiyon, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus, aşırı kilo ile bağlantılıdır (112, 113). Son zamanlarda MPV'nin trombosit fonksiyonunun en yaygın kullanılan belirteçlerinden biri olduğu ve romatizmal artritte enflamatuvar yükü ve hastalık aktivitesini yansıttığı gösterilmiştir (114).

Enflamasyonun nötrofiller, trombositler ve lenfositlerde neden olduğu değişiklikler sonucunda, son zamanlarda NLR, PLR ve MPV ölçümleri, sistemik enflamasyonu gösteren parametreler olarak kabul görmektedir.

Düşük maliyetli ve kolay elde edilebilir olması avantajları nedeniyle, NLR ve PLR'nin tanısal ve prognostik değerleri, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve kanserler dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda yaygın olarak bildirilmektedir (115-121). Ek olarak, NLR ve PLR'nin oküler bozukluklardaki potansiyel kullanımı da araştırıldı ve NLR ve/veya PLR'nin diyabetik retinopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve retinal ven tıkanıklığı için bir biyobelirteç olabileceği rapor edildi (122-124). NLR ve göz hastalıkları ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, PLR ve göz hastalıkları ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Daha yakın zamanlarda, primer açık açılı glokomlu hastalarda NLR ve PLR seviyeleri değerlendirildi ve primer açık açılı glokom ve kontrol grupları arasında NLR ve PLR'de anlamlı bir fark bulundu (125).

Mevcut çalışmamızdaki amacımız, kronik bir inflamatuvar hastalık olan RA hastalarındaki NLR, PLR ve MPV değerlerinin, yine aynı hastalardaki kuru göz semptom ve muayene bulguları ile olan alakası değerlendirilerek, bu değerlerin kuru göz varlığı ya da eğilimi hakkında bir ipucu teşkil edip edemeyeceğini ortaya koymaktı.

Daha önceki yapılan bir çalışmada, Sekeryapan ve arkadaşları (126), non-Sjögren kuru göz sendromu olan hastalarda NLR değerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu ve serum CRP seviyeleri açısından gruplar arasında fark olmadığını tespit etmişlerdir. Normalde, non-Sjögren kuru göz hastalığı, lokalize inflamatuvar oküler hastalık olarak değerlendirilir. Bu çalışmadaki sonuçlar ise yazarlar tarafından, non-Sjögren kuru gözlü hastalarda sistemik inflamasyonun da tabloya eşlik edebileceği veya lokal enflamatuvar hastalıkların da NLR değerini yükseltebileceği şeklinde yorumlanmıştır (126).

Başka bir çalışmada ise, primer ve sekonder Sjögren sendromuna bağlı kuru gözlü olgularda, kontrol grubuna göre artmış NLR değerleri tespit edilmiş ve bu yüksek NLR değerlerinin, primer ve sekonder Sjögren sendromunun sistemik inflamatuvar hastalıklar olmasını desteklediği şeklinde yorumlanmıştır (127). Ayrıca yine bu çalışmada, primer ve sekonder SS'ye bağlı kuru gözü olan hastalarda, NLR değerleri ile oküler yüzey boyanma dereceleri arasında pozitif korelasyon saptanmış ve bu nedenle, NLR değerinin, primer ve sekonder SS'de oküler tutulumu etkileme ihtimalini değerlendiren sistemik bir parametre olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (127).

Kuru göz hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında yapılan bir çalışmada ise, kuru göz grubunda NLR değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, ancak iki grup arasındaki PLR değeri farkının ise anlamlı olmadığı bulundu (128). Ayrıca bu çalışmada GKZ, Oxford ve OSDI sonuçlarının düşük NLR grubunda daha iyi olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirildi. Ancak, iki grup arasındaki Schirmer I testi sonucu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (128).

Başka bir kuru göz hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında yapılan çalışmada, hem NLR hem de PLR değerleri kuru göz grubunda sağlıklı kontrollere

göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (129). Ancak bu çalışmada NLR ve PLR açısından hafif, orta ve şiddetli KGH alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (129).

Bizim çalışmamızda ise beklenenin aksine, NLR ile OSDI skoru arasında ($p<0,001$, $r=-0,489$) negatif korelasyon ve NLR ile GKZ arasında ($p=0,001$, $r=0,391$) pozitif korelasyon bulundu. Benzer şekilde yine beklenenin aksine, PLR ile OSDI skoru arasında ($p<0,001$, $r=-0,415$) negatif korelasyon ve PLR ile GKZ arasında ($p=0,049$, $r=0,230$) pozitif korelasyon bulundu. NLR ile Schirmer test sonuçları arasında ve PLR ile Schirmer test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,283$, $p=0,366$).

Trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesi olan ve kolay elde edilebilen MPV değerinin de oküler hastalıklardaki potansiyel kullanımı daha önce birkaç çalışmada araştırılmıştır. Liu ve arkadaşları(130) tarafından yürütülen bir meta-analiz, MPV'nin diyabetik retinopatinin ciddiyeti ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu sonucuna varmıştır.

İdiopatik epiretinal membranlı hastalarda MPV değerlerini araştıran başka bir çalışma, sağlıklı kontrol grubuna göre idiyopatik epiretinal membranlı olgularda MPV değerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (131). Bu bulgulara dayanarak yazarlar, subklinik sistemik inflamasyonun idiyopatik epiretinal membran ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (131).

Pterijumlu hastalarda MPV değerini araştıran başka bir çalışma, kontrol grubuna göre pterijum hastalarında MPV'nin anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmiştir (132). Ayrıca bu çalışmada, pterijyum derecesinin artmasıyla ilişkili olarak MPV'nin azaldığı gözlemlenmiştir. Yazarlar, bu sonuçları, pterijyumdaki artan proinflamatuvar sitokin düzeylerinin nihayetinde kemik iliği üzerinde bir etkiye sahip olabileceği ve nispeten daha küçük trombositlerin üretimini neden olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (132).

Çalışmamızda ayrıca MPV değerlerin, sırasıyla Schirmer, OSDI skoru ve GKZ ile karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,575$, $p=0,521$, $p=0,554$).

Çalışmamızda ayrıca, NLR, PLR ve MPV'nin ESH ve CRP gibi diğer sistemik inflamasyon belirteçleri ile ilişkisi incelendi. Buna göre, NLR ile CRP arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,024$, $r=0,263$), ancak ESH ile arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı ($p=0,682$), PLR ile hem CRP hem de ESH arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı ($p=0,283$, $p=0,252$), MPV'nin ise ESH ile arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu ($p=0,037$, $r=-0,247$), ancak CRP ile arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,603$).

Çalışmamızdaki NLR ve PLR ile göz kuruluğu parametreleri arasındaki beklenenin dışındaki ilişki, hastaların sistemik anti-inflamatuar ve/veya immünmodülatör tedavi altında olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Sistemik anti-inflamatuar ve/veya immünmodülatör tedavi kullanımının, sistemik inflamasyonu ve dolayısıyla inflamasyon biyobelirteçleri baskılaması çalışmamızdaki sonuçları açıklayabilir. Ayrıca, hastalara uygulanan OSDI anketinin subjektif doğası nedeniyle, sonuçların etkilenmesi olasıdır.

Çalışmamızda MPV değerlerinin ise göz kuruluğu parametreleri ile ilişkisinin anlamlı olmadığını saptadık. Yine bu sonuçlar, hastaların sistemik anti-inflamatuar/immünmodülatör kullanımından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının nispeten az olması bu sonuçlara katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızın birkaç sınırlaması mevcuttur. Öncelikle, çalışmaya dahil edilen hastaların sistemik anti-inflamatuar ve/veya immünmodülatör tedavi altında olmaları sonuçlarımızı büyük oranda etkilemiştir. İkincisi, çalışma nispeten az sayıda hasta ile yapılmıştır ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyas edilmemiştir. Ayrıca tek merkezli bir tasarıma sahiptir.

6. SONUÇ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi A.D. Romatoloji bölümünde takipli olup, Temmuz 2021 ile Mayıs 2022 tarihleri arasında, göz tutulumunun bulunup bulunmadığının araştırılması için K.T.Ü. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine yönlendirilen romatoid artrit teşhisli hastalar dahil edilmiş olup, bulunan sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

1. Çalışmamızda, Schirmer testi sonuçları ile OSDI skorları arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu ($p<0,001$) ve Schirmer testi sonuçları ile GKZ arasında ise anlamlı pozitif korelasyon olduğu bulundu ($p<0,001$).
2. Çalışmamızda, GKZ ve OSDI skoru arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu bulundu ($p<0,001$).
3. Çalışmamızda, NLR ve PLR değerlerinin birbirleriyle ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) bulunurken, MPV değerleri ile sırasıyla hem NLR hem de PLR değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,173$, $p=0,461$).
4. Çalışmamızda beklenenin aksine, NLR ve PLR ile OSDI skoru arasında anlamlı negatif korelasyon ($p<0,001$, $p<0,001$) ve NLR ve PLR ile GKZ arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p=0,001$, $p=0,049$) bulundu.
5. Çalışmamızda, hem NLR hem de PLR ile Schirmer test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,283$, $p=0,366$).
6. Çalışmamızda, MPV değerlerinin ise, sırasıyla Schirmer, OSDI skoru ve GKZ ile karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,575$, $p=0,521$, $p=0,554$).
7. Daha doğru ve güçlü kanıtlar elde etmek için, gelecekte, henüz sistemik anti-inflamatuar ve immünmodülatör tedavi kullanmayan daha geniş hasta serileri ile yapılacak, randomize kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Arshadi D, Nikbin B, Shakiba Y, Kiani A, Jamshidi AR, Boroushaki MT. Plasma level of neopterin as a marker of disease activity in treated rheumatoid arthritis patients: association with gender, disease activity and anti-CCP antibody. *Int Immunopharmacol*. 2013 Nov;17(3):763-7.
2. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011 Dec;11(2):123-31.
3. Lemp MA. Dry eye (Keratoconjunctivitis Sicca), rheumatoid arthritis, and Sjögren's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2005 Nov;140(5):898-9.
4. Zochling J, Braun J. Mortality in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S127-130.
5. Klareskog L, Rönnelid J, Saevarsdottir S, Padyukov L, Alfredsson L. The importance of differences; On environment and its interactions with genes and immunity in the causation of rheumatoid arthritis. *J Intern Med*. 2020 May;287(5):514-533.
6. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):501-507.
7. Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med*. 1999 Nov 16;131(10):768-74.
8. Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafström I; BARFOT Study Group. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):230-3.
9. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1441-6.
10. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2004 Aug. 75(2):330-7.
11. Zhou X, Chen W, Swartz MD, Lu Y, Yu R, Amos CI, Wu CC, Shete S. Joint linkage and imprinting analyses of GAW15 rheumatoid arthritis and gene expression data. *BMC Proc*. 2007;1 Suppl 1(Suppl 1):S53.
12. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, van der Woude D, Markland J, Robinson D, Elias B, Newkirk M, Toes RM, Huizinga TW, El-Gabalawy HS. Antibodies to porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1105-12.
13. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum*. 1999 Jun;42(6):1219-27.

14. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jun 1. 181(11):1217-22.
15. Sainz de la Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, Doctor PP, Tauber J, Foster CS. Clinical characteristics of a large cohort of patients with scleritis and episcleritis. *Ophthalmology*. 2012 Jan;119(1):43-50.
16. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003 Aug;62(8):722-7.
17. 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 Apr;5(2):75-92.
18. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, Azar DT, Belmonte C, et al. TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):269-275.
19. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, Punzi L, Davoli C, Filippini D, Numo R. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19(6):213-7.
20. Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease is inflammation. *Eye Contact Lens*. 2014 Jul;40(4):248-56.
21. Uchino Y, Kawakita T, Miyazawa M, Ishii T, Onouchi H, Yasuda K, Ogawa Y, Shimmura S, Ishii N, Tsubota K. Oxidative stress induced inflammation initiates functional decline of tear production. *PLoS One*. 2012;7(10):e45805.
22. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur)*. 2010 Dec;5(4):286-91.
23. Villani E, Galimberti D, Del Papa N, Nucci P, Ratiglia R. Inflammation in dry eye associated with rheumatoid arthritis: cytokine and in vivo confocal microscopy study. *Innate Immun*. 2013;19(4):420-7.
24. Wu CC, Yu HC, Yen JH, Tsai WC, Liu HW. Rare extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis: scleromalacia perforans. *Kaohsiung J Med Sci*. 2005 May;21(5):233-5.
25. Sims J. Scleritis: presentations, disease associations and management. *Postgrad Med J*. 2012 Dec;88(1046):713-8.
26. Sainz de la Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, Doctor PP, Tauber J, Foster CS. Clinical characteristics of a large cohort of patients with scleritis and episcleritis. *Ophthalmology*. 2012 Jan;119(1):43-50.
27. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Nov;33(4):835-54.
28. Cao Y, Zhang W, Wu J, Zhang H, Zhou H. Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Autoimmune Disease: Pathogenesis and Treatment. *J Ophthalmol*. 2017;2017:7298026.
29. Dana MR, Qian Y, Hamrah P. Twenty-five-year panorama of corneal immunology: emerging concepts in the immunopathogenesis of microbial keratitis, peripheral ulcerative keratitis, and corneal transplant rejection. *Cornea*. 2000 Sep;19(5):625-43.

30. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol*. 1989 May;16(5):585-91.
31. McQueen FM. The use of MRI in early RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Nov;47(11):1597-9.
32. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.
33. Cornec D, Varache S, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, Hoang S, Martin A, Chalès G, Jousse-Joulin S, Saraux A. Comparison of ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 criteria for predicting a 10-year diagnosis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012 Dec;79(6):581-5.
34. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81.
35. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, Saag KG, O'Dell JR, Kazi S. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):640-7.
36. Walter, M.J., et al., Is tightly controlled disease activity possible with online patient-reported outcomes? *J Rheumatol*, 2014. 41(4): p. 640-7.
37. Singh, H., et al., Use of clinical disease activity index score for assessment of disease activity in rheumatoid arthritis patients: an Indian experience. *Arthritis*, 2011. 2011: p. 146398.
38. Saleh GM, Hussain B, Woodruff SA, Sharma A, Litwin AS. Tear film osmolarity in epiphora. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2012;28(5):338–340.
39. Morgenstern KE, Vadysirisack DD, Zhang Z, et al. Expression of sodium iodide symporter in the lacrimal drainage system: implication for the mechanism underlying nasolacrimal duct obstruction in I131- treated patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2005;21(5):337–344.
40. Holland EJ, Mannis MJ, Lee WB: *Ocular Surface Diseases*, Elsevier Inc, 2013.
41. Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom*. 2012 Jan;95(1):3-11.
42. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf*. 2017;15(4):802–812.
43. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, Papas EB, Rolland JP, Schmidt TA, Stahl U, Suarez T, Subbaraman LN,

- Uçakhan OÖ, Jones L. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):366-403.
44. Olson MC, Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in patients with meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens*. 2003;29(2):96–99.
 45. McCulley JP, Shine WE; The lipid layer of tears: dependent on Meibomian gland function. *Exp Eye Res* 2004, 78:361-365.
 46. Dartt DA, Willcox MDP; Complexity of the tear film: importance in homeostasis and dysfunction during disease. *Exp Eye Res* 2013, December,117:1-3.
 47. Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears. *Surv Ophthalmol* 1981; 26(2): 84-96.
 48. Huang LC, Jean D, Proske RJ, Reins RY, McDermott AM; Ocular surface expression and in vitro activity of antimicrobial peptides. *Curr Eye Res* 2007, 32:595-609.
 49. McKenzie RW, Jumblatt JE, Jumblatt MM. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(3): 703-708.
 50. Sharma A. Energetics of corneal epithelial cell-ocular mucus-tear film interactions: Some surface-chemical pathways of corneal defense. *Biophys Chem* 1993; 47(1): 87- 99.
 51. Chandler JW, Gillette TE. Immunologic defense mechanisms of the ocular surface. *Ophthalmol* 1983; 90(6): 585-591.
 52. Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix logiclloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302–11.
 53. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAP K activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526–35.
 54. American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Dry Eye Syndrome. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2013.
 55. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C-K, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):276-83.
 56. American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Blepharitis. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2013.
 57. Foulks GN. Meibomian gland dysfunction. *Focal Points: Clinical Modules for Ophthalmologists*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2014, module 12.
 58. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Archiv Ophthalmol*. 2000;118:615–621.
 59. Abetz L, Rajagopalan K, Mertzanis P, Begley C, Barnes R, Chalmers R; Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL) Study Group. Development and validation of the impact of dry eye on everyday life (IDEEL) questionnaire, a patient-reported outcomes (PRO) measure for the assessment

- of the burden of dry eye on patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011 Dec 8;9:111.
60. Grubbs JR, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. A Review of Quality of Life Measures in Dry Eye Questionnaires. *Cornea*. 2014;33(2):215-218.
 61. Arzu Ç, Barış K, Elif Ş, Hasan Ali T, The Relationship Between Tear Osmolarity, Ocular Surface Disease Index© and Other Tear Function Tests, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(2).
 62. De Paiva CS, Pfugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(1):109-115.
 63. Johnston PR, Rodriguez J, Lane KJ, Ousler G, Abelson MB. The interblink interval in normal and dry eye subjects. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:253-259.
 64. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*. 2008;115:911-915.
 65. Bron AJ, Yokoi N, Gaffney EA, Tiffany JM. A solute gradient in the tear meniscus. I. A hypothesis to explain Marx's line. *Ocul Surf* 201. 9:70-91.
 66. Bron AJ, Evan VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22(7):640-650.
 67. Werkmeister RM, Alex A, Kaya S, et al. Measurement of tear film thickness using ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:5578-5583.
 68. Jacobi C, Cursiefen C. Ophthalmological complications in Sjogren's syndrome. *Z Rheumatol*. 2010;69:32-40.
 69. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:108-152.
 70. Krachmer. (2013). *Cornea*, 3rd Edition. Elsevier.
 71. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res*. 2010 Jul;35(7):553-64.
 72. Sambursky R, O'Brien TP. MMP-9 and the perioperative management of LASIK surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011 Jul;22(4):294-303.
 73. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) *Ocul Surf*. 2007;5:163-178.
 74. Barabino S, Rolando M, Nardi M, et al. The effect of an artificial tear combining hyaluronic acid and tamarind seeds polysaccharide in patients with moderate dry eye syndrome: a new treatment for dry eye. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24:173-178.
 75. Messmer EM. Preservatives in ophthalmology. *Ophthalmologe*. 2012;109:1064-1070.
 76. Lee SY, Tong L. Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. *Optom Vis Sci*. 2012;89:1654-1661.
 77. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:90-100.

78. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology*. 1999;106:811–816.
79. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 05%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:444–457.
80. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000;47:119–125.
81. Yoshida A, Fujihara T, Nakata K. Cyclosporin A increases tear fluid secretion via release of sensory neurotransmitters and muscarinic pathway in mice. *Exp Eye Res*. 1999;68:541–546.
82. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*. 2000;107:631–639.
83. Baiza-Duran L, Medrano-Palafox J, Hernandez-Quintela E, Lozano-Alcazar J, Alaniz-de la OJ. A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1312–1315.
84. Demiryay E, Yaylali V, Cetin EN, Yildirim C. Effects of topical cyclosporine a plus artificial tears versus artificial tears treatment on conjunctival goblet cell density in dysfunctional tear syndrome. *Eye Contact Lens*. 2011;37:312–315
85. Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB, et al. Clinical treatment of dry eye using 003% tacrolimus eye drops. *Cornea*. 2012;31:945–949.
86. Kuzin II, Snyder JE, Ugine GD, et al. Tetracyclines inhibit activated B cell function. *Int Immunol*. 2001;13:921–931.
87. Geerling G, Hartwig D. Autologe Serum-Augentropfen zur Therapie der Augenoberfläche Eine Übersicht zur Wirksamkeit und Empfehlungen zur Anwendung [Autologous serum-eye-drops for ocular surface disorders. A literature review and recommendations for their application]. *Ophthalmologe*. 2002 Dec;99(12):949-59.
88. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:707–22.
89. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, et al. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis: an update. *Autoimmun Rev*. 2011;11:123–131.
90. Zlatanovic G, Veselinovic D, Cekic S, et al. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J of Basic Med Sci*. 2010;10:323–327.
91. Tong L, Thumboo J, Tan YK, et al. The eye: a window of opportunity in rheumatoid arthritis? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:552–560.
92. Yamaguchi T. Inflammatory Response in Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Nov 1;59(14):DES192-DES199.
93. Rhee MK, Mah FS. Inflammation in dry eye disease: how do we break the cycle? *Ophthalmology*. 2017;124(11s):S14–s19.

94. Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50: 3203–3209.
95. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:90–95.
96. Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, et al. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea*. 2009;28:1023–1027.
97. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321–31.
98. Wu X, Chen X, Ma Y, et al. Analysis of tear inflammatory molecules and clinical correlations in evaporative dry eye disease caused by meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol*. 2020;40:3049–3058.
99. Hobbs KF, Cohen MD. Rheumatoid arthritis disease measurement: A new old idea. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(Suppl 6):21–27.
100. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: A practical review. *South Med J* 2005;98:185–191.
101. Kavanaugh A. The role of the laboratory in the evaluation of rheumatic diseases. *Clin Cornerstone* 1999;2(2):11–25.
102. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448–454.
103. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75(3):291–294.
104. Lijuan W, Yuting Z, Chaoyang L, Ju Y. Neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios may not be useful markers to assess disease activity in rheumatoid arthritis: A STROBE-compliant article. *Medicine*. 2021;100:45(e27631).
105. Oehadian A, Suryadinata H, Dewi S, Pramudyo R, Alisjahbana B. The role of neutrophil lymphocyte count ratio as an inflammatory marker in systemic lupus erythematosus. *Acta Med Indones* 2013;45:170–4.
106. Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi İH. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016 Nov;19(11):1078–1082.
107. Hu ZD, Sun Y, Guo J, et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Clin Biochem* 2014;47: 287–90.
108. Choi JL, Li S, Han JY. Platelet function tests: a review of progresses in clinical application. *Biomed Res Int*. 2014;2014:456569.
109. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, Watts GF, Coblyn JS, Weinblatt ME, Massarotti EM, Remold-O'Donnell E, Farndale RW, Ware J, Lee DM. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science*. 2010 Jan 29;327(5965):580–3.
110. P.M. Bath, R.J. Butterworth Platelet size: measurement, physiology and vascular disease *Blood Coagul Fibrinolysis*, 7 (1996), pp. 157–161.
111. A.N. Kapsoritakis, M.I. Koukourakis, A. Sfiridaki, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity *Am J Gastroenterol*, 96 (2001), pp. 776–781.

112. De Meyer SF, Schwarz T, Schatzberg D, et al. Platelet glycoprotein Ib α is an important mediator of ischemic stroke in mice. *Exp Transl Stroke Med*. 2011;3:9.
113. Icli A, Aksoy F, Nar G, et al. Increased Mean Platelet Volume in Familial Hypercholesterolemia. *Angiology*. 2016;67(2):146–150.
114. Milovanovic M, Nilsson E, Järemo P. Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2004;343(1-2):237–240.
115. DiGangi C. Neutrophil-lymphocyte ratio: predicting cardiovascular and renal complications in patients with diabetes. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2016;28(8):410–414.
116. Acet H, Ertaş F, Akıl MA, et al. Novel predictors of infarct-related artery patency for ST-segment elevation myocardial infarction: platelet-to-lymphocyte ratio, uric acid, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Anatolian J Cardiol*. 2015;15(8):648–656.
117. Çiçek G, Açıkoğlu SK, Bozbaş M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio combination can predict prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2015;66 (5):441–447.
118. Yılmaz G, Sevinç C, Ustundag S, et al. The relationship between mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio with inflammation and proteinuria in chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(1):90–94.
119. Wang RT, Zhang JR, Li Y, Liu T, Yu KJ. Neutrophil-Lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):245–249.
120. Hammad M, Shehata OZ, Abdel-Latif SM, El-Din AMM. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in Behçet's disease: which and when to use? *Clin Rheumatol*. 2018;37 (10):2811–2817.
121. Sun JY, Mu N, Mu J, Zhang CG, Wang DM. Significance of Neutrophil/Lymphocyte ratio and Platelet/Lymphocyte ratio in patients with multiple myeloma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019;27(4):1185–1189.
122. Ulu SM, Dogan M, Ahsen A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(11):942–947.
123. İlhan N, Daglioglu MC, İlhan O, et al. Assessment of Neutrophil/Lymphocyte ratio in patients with age-related macular degeneration. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(4):287–290.
124. Zhu DD, Liu X. Neutrophil/Lymphocyte ratio and Platelet/ Lymphocyte ratio in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol*. 2019;2019:6043612.
125. Ozgonul C, Sertoglu E, Mumcuoglu T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as novel biomarkers of primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2016;25(10):e815–e820.
126. Sekeryapan B, Uzun F, Buyuktarakci S, Bulut A, Oner V. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Increases in Patients With Dry Eye. *Cornea* 2016;35:983-6.

127. Yüksel N, Mutlu M. Kuru Göz Hastalarında Nötrofil Lenfosit Oranının Oküler Yüzey Bulguları ile İlişkisi. *MN Oftalmoloji* 2016;23(4):196-199.
128. Meng YF, Pu Q, Ma Q, Zhu W, Li XY. Neutrophil/Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Predictor of Dry Eye Disease: A Case-Control Study. *Ther Clin Risk Manag.* 2021 Mar 23;17:259-266.
129. Celik T. Assessment of Neutrophil-to-Lymphocyte ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in patients with dry eye disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;26(8):1219–1222. .
130. Liu J, Liu X, Li Y, Quan J, Wei S, An S, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2018;38(3):BSR20180172.
131. Demir G, Topcu H, Cakmak S, Aksoy FE, Sucu ME, Gunes H, Yasa D, Alkın Z. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in patients with idiopathic epiretinal membrane. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021 Apr 23;13:25158414211010546.
132. Kılıç R, Kurt A. Decreased mean platelet volume and increased platelet to lymphocyte ratio in patients with pterygium. *Arq Bras Oftalmol.* 2020 Jun;83(3):263-264.