



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

**SİSTEMİK İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN OKÜLER YÜZEY
VE GÖZYAŞI BEZLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazan ACAR

**ANKARA
2018**



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

**SİSTEMİK İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN OKÜLER YÜZEY
VE GÖZYAŞI BEZLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazan ACAR

**TEZ DANIŞMANLARI
Doç. Dr. Sibel KOCABEYOĞLU
Prof. Dr. Murat İRKEÇ**

**ANKARA
2018**

TEŞEKKÜR

Çalışmanın kurgulanmasında ve yürütülmesinde bana en büyük desteği veren Sayın Prof. Dr. Murat İrkeç'e, bütün aşamalarında fikirleri ile bana yol gösteren çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Sibel Kocabeyoğlu'na, çalışmamızın Dermatoloji ayağında her türlü yardımı ve desteğiyle yanımda olan Prof. Dr. Zehra Nilgün Atakan'a; verilerin istatistiksel analizinde yardımları için Doç. Dr. Jale Karakaya'ya

Asistanlık süremi en verimli şekilde geçirmemde katkısı büyük olan çok değerli hocalarıma ve bana bir aile sıcaklığını her zaman hissettiren değerli asistan arkadaşlarıma, bu süreçte ve eğitim hayatımın her aşamasında manevi desteğiyle yanımda olan aileme

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Nazan ACAR

ÖZET

Acar N., Sistemik İzotretinoin Tedavisinin Oküler Yüzey ve Gözyaşı Bezlerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018

Akne vulgaris, klinik pratikte sıklıkla rastlanan, kronik süreçte remisyon ve alevlenmeler ile seyreden bir cilt hastalığıdır. Bu hastalık nedeniyle sistemik isotretinoin (13-cis-retinoik asit) tedavisi de sıklıkla kullanılmakta ve oküler yüzey ve meibomian bezler belirgin ölçüde etkilenmektedir. Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD tarafından sistemik isotretinoin tedavisi (SİT) başlanması için endikasyon alan ve kliniğimize refere edilen 20 hasta ve kontrol grubu için uygun yaş dağılımında olan, kliniğimize rutin göz muayenesi için başvuran 20 birey değerlendirmeye alındı. Kontrol grubu ve hasta grubu aynı hekim tarafından muayene edildi. Hastaların gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), lizamin yeşili (LV) ve flöresein ile oküler yüzey boyanmaları, Schirmer testi, Cochet-Bonnet Esteziometri ile kornea hassasiyeti ölçümleri, oküler yüzey muayenesi bulguları ile meibomian bez disfonksiyonu (MBD) evrelemesi, Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI) skorları, meibografi ile alt ve üst kapak meiboskorlarının tespiti, in vivo konfokal mikroskopi (İVKM) ile kornea bazal epitel tabakasının ve subbazal sinir pleksusunun değerlendirmesi yapıldı. Hasta grubu tedavi öncesinde, birinci ve üçüncü ayların sonunda bu parametreler açısından tekrar değerlendirildi. Kontrol ve hasta grubu tedavi öncesi MBD evreleri, alt kapak ve üst kapak meiboskorları arasında hasta grubunda daha yüksek değerlerin olmasıyla istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görüldü (her 3 değişken için $p<0,005$). Tedavi süresince hasta grubunda MBD evresi, alt ve üst kapak meiboskorları arasında da anlamlı artış izlenmedi. Buna ek olarak flöresein ile oküler yüzey boyanmalarında artış, göz yaşı kırılma zamanlarında (GKZ) kısalma gözlemlendi ($p=0,043$, $p=0,017$). Çalışmamız akne vulgarisin hem kendisinin hem de tedavisinde kullanılan SİT'in meibomian bezleri üzerinde hem anatomik hem de işlevsel olarak bozukluğa yol açtığını gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Akne Vulgaris, İzotretinoin, Kuru göz, Meibomian bez disfonksiyonu

ABSTRACT

Acar N., The Effect Of The Systemic Isotretinoin Treatment on Ocular Surface And Lacrimal Glands, Hacettepe University School of Medicine, Department of Ophtalmology, Thesis of Ophtalmology, Ankara, 2018

Acne vulgaris is a chronic illness that is frequently seen in clinical practice. Because of this disease, systemic isotretinoin (13-cis-retinoic acid) treatment is frequently used and the ocular surface and meibomian glands are also significantly effected. In our study, we evaluated 20 patients who were referred to our clinic for indications of the initiation of systemic isotretinoin treatment by Hacettepe University Medical Faculty Dermatology Department and 20 patients who applied for routine eye examination to our clinic with appropriate age distribution for the control group. The control group and the patient group were examined by the same physician. Tear break up time, Schirmer test with anesthesia, ocular staining with lissamine green and fluorescein, corneal sensitivity measurements with **Cochet-Bonnet** esthesiometry, Meibomian gland dysfunctional staging with ocular surface examination findings, upper and lower lid meiboscore measurements with meibography and evaluation of basal epithelial and subbasal nerve plexus of the cornea by in vivo confocal microscopy were evaluated. The patient group was evaluated before treatment and at the end of the first and third months in terms of these parameters. It was found that there was a statistically significant difference between control group and patient group before treatment with MGD stages, lower and upper lid meiboscores with higher values in the patient group ($p < 0,005$ for each value). During the treatment period, there was a significant increase in meibomian gland dysfunction (MGD) stage and lower and upper lid meiboscores in the patient group. In addition, there was an increase in ocular surface staining with fluorescein and a shortening in tear break up time ($p = 0.043$, $p = 0.017$). Our study suggests that both acne vulgaris and isotretinoin which is used in the treatment of acne vulgaris, causes both anatomical and functional disability on the meibomian glands and this treatment brings out significant changes in a short time on ocular surface.

Key Words: Acne Vulgaris, Dry eye, Isotretinoin, Meibomian Gland Dysfunction

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
RESİMLER DİZİNİ.....	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KURU GÖZ.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Lakrimal Fonksiyonel Ünite Elemanları	4
2.1.2.1. Kornea	4
2.1.2.2. Konjonktiva.....	4
2.1.2.3. Lakrimal Bezler.....	4
2.1.2.4. Meibomian Bezler	5
2.1.2.5. Göz Kapakları	5
2.1.2.6. Gözyaşı Film Tabakası.....	6
2.1.3. Etyopatogenez ve Sınıflandırma	7
2.1.4. Meibomian Bez Disfonksiyonu.....	10
2.1.4.1. Tanım	10
2.1.4.2. Sınıflandırma.....	10
2.1.4.3. Salgı Düzenlenmesi.....	11
2.1.3.7. Meibomian Bez Disfonksiyonu Patofizyolojisi	11
2.1.4.4. Risk Faktörleri.....	13
2.1.4.5. Meibomian Bez Disfonksiyonu Gelişiminde	

İsotretinoinin Rolü	13
2.1.4.6. Meibomian Bez Disfonksiyonu Bulguları	14
2.1.4.6.1. Meibomian Bez Kanallarında Kayıp Miktarı.....	14
2.1.4.6.2. Bozulmuş Meibomian Bez Salgısı.....	14
2.1.4.6.3. Kapak Kenar Değişiklikleri	14
2.1.4.7. Meibomian Bez Disfonksiyonunda Tanı Yöntemleri	15
2.1.4.7.1. Semptom Anketleri	16
2.1.4.7.2. Gözyaşı Kırılma Zamanı.....	16
2.1.4.7.3. Schirmer Testi	17
2.1.4.7.4. Oküler Yüzey Boyaları	17
2.1.4.7.5. Meibografi.....	17
2.1.4.7.6. İn Vivo Konfokal Mikroskopi (İVKM)	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ	20
3.2. ÇALIŞMADA DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER.....	22
3.2.1. Meibomian Bez Disfonksiyonu Evrelendirilmesi	22
3.2.2. Gözyaşı Kırılma Zamanı	22
3.2.3. Oküler Yüzey Boyanma Şekli ve Yaygınlığı.....	23
3.2.3.1. Flöresein İle Boyanma	23
3.2.3.2. Lizamin Yeşili ile Boyanma.....	23
3.2.4. Schirmer Testi	24
3.2.5. Kornea Hassasiyeti Ölçümü.....	24
3.2.6. Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI) Anketi	24
3.2.7. Meibografi.....	24
3.2.8. İn Vivo Konfokal Mikroskopi.....	25
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR	27
4.1. TEDAVİ ÖNCESİ GRUPLAR ARASI DEĞERLENDİRME	27
4.2. SİSTEMİK İSOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN TEDAVİ SÜRESİNCE DEĞERLENDİRİLMESİ	32
5. TARTIŞMA	41

6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR.....	53
8. EKLER	60
EK-1: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI) Anketi.....	60



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİT	: Sistemik isotretinoin tedavisi
İVKM	: İn vivo konfokal mikroskopi
KG	: Kuru göz
MUC	: Müsin
NK	: Doğal öldürücü
NFκB	: Nükleer faktör kappa b
LFÜ	: Lakrimal fonksiyonel ünite
MBD	: Meibomian bez disfonksiyonu
MAP kinaz	: Mitojen aktive protein kinaz
IL	: İnterlökin
Ig	: İmmün globulin
GKZ	: Gözyaşı kırılma zamanı
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
OSDI	: Oküler yüzey hastalık indeksi
TFOS	: Gözyaşı Filmi ve Oküler Yüzey Topluluğu
mg/kg	: milligram / kilogram
µM	: mikrometre
FoxO geni	: Forkhead box geni
HPLC	: Yüksek basınçlı lipid kromatografi
mm/dk	: milimetre / dakika
sn	: saniye
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa no:
Tablo 1. Kuru göz etiyolojik sınıflaması.....	9
Tablo 2. Meibomian bez salgısına etki eden faktörler	11
Tablo 3. Hasta muayene formu	20
Tablo 4. Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalıştay kriterlerine göre MBD evrelendirilmesi	22
Tablo 5. Oküler yüzey boyanmasında Oxford Evrelemesi	23
Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen gruptaki bireylerin demografik verilerinin karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma).....	27
Tablo 7. Oküler yüzey boyanmalarının gruplar arasında karşılaştırılması	28
Tablo 8. Gözyaşı fonksiyon testlerinin gruplar arasında karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma).....	28
Tablo 9. Meibomian Bez Disfonksiyonu ve meiboskorların gruplar arasında karşılaştırılması.....	29
Tablo 10. Oküler Yüzey Hastalık İndeksi skorlarının gruplar arasında karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)	30
Tablo 11. Cochet-Bonnet Esteziometri ile değerlendirilen kornea hassasiyeti değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma).....	31
Tablo 12. Gruplar arasında bazal epitel hücre yoğunluklarının karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)	31
Tablo 13. Gruplar arasında subbazal sinir pleksusu in vivo konfokal mikroskopi ölçümlerinin karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)	31
Tablo 14. Hastaların kullandığı isotretinoin dozları.....	32
Tablo 15. Flöresein ile oküler yüzey boyanmasının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)	32
Tablo 16. Lizamin yeşili ile oküler yüzey boyanmasının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)	33

Tablo 17. Göz yaşı kırılma zamanının tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma).....	34
Tablo 18. Göz yaşı kırılma zamanının tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması	34
Tablo 19. Meibomian bez disfonksiyonu evresinin tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri	35
Tablo 20. Üst kapak meiboskorlarının tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri	36
Tablo 21. Alt kapak meiboskorlarının tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri	37
Tablo 22. Alt kapak meiboskorlarının tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel analizi	37
Tablo 23. Tedavi süresince OSDI skoru ve Schirmer testi değerlerindeki tedavi öncesi ve sonrası değişim (ortalama $\pm$ standart sapma)	38
Tablo 24. Bazal epitel hücre yoğunluklarının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)	38
Tablo 25. Subbazal sinir pleksusu ölçümlerinin karşılaştırması tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)	39
Tablo 26. Meibomian bez disfonksiyonu evresinin diğer parametrelerle ilişkilendirilmesi.....	39
Tablo 27. Üst kapak meiboskorunun diğer parametrelerle ilişkilendirilmesi	40
Tablo 28. Alt kapak meiboskorunun diğer parametrelerle ilişkilendirilmesi	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 1. Gözyaşı film tabakasının kesitsel görünümü.....	7
Şekil 2. Kuru göz gelişim mekanizması	8
Şekil 3. Meibomian bez disfonksiyonu fizyopatolojisi	12
Şekil 4. Çalışma planı.....	21
Şekil 5. Meibomian bez kanallarındaki kayıplara bağlı meiboskor hesaplama şeması	25



RESİMLER DİZİNİ

Sayfa no:

Resim 1. Meibomian bez kanal ağızlarının alt kapakta yerleşimi	5
Resim 2. Meibomian bez disfonksiyonunda kapak kenarında meydana gelen değişiklikler	15
Resim 3. Gözyaşı kırılma zamanı patternleri	16
Resim 4. Alt ve üst kapak meiboskorlarının hesaplanması (Grup 2).....	25
Resim 5. İn vivo konfokal mikroskopi ile görüntülenen kornea kesitleri a) Bazal epitel hücre tabakası b) Subbazal sinir pleksusu (Grup 2 tedavi öncesi)	26
Resim 6. Grup 1'in ve Grup 2'nin sistemik isotretinoin tedavisi öncesi alt ve üst kapak meibografi görüntüleri	30

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa no:

Grafik 1. Meibomian Bez Disfonksiyonu ve meiboskorların gruplar arasında karşılaştırılması.....	29
Grafik 2. Flöresein ile oküler yüzey boyanmasının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	33
Grafik 3. Göz yaşı kırılma zamanının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	34
Grafik 4. Meibomian bez disfonksiyonu evresinin tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması.....	35
Grafik 5. Üst kapak meiboskorların tedavi öncesi ve sonrası değişimi	36
Grafik 6. Alt kapak meiboskorların tedavi öncesi ve sonrası değişimi.....	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik isotretinoin tedavisi (SİT) yaklaşık 30 yıldır akne vulgaris ve diğer çeşitli cilt hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlacın etki mekanizması, sebase bezlerde hücre proliferasyonunu önleyerek sebum üretiminde azalma sağlamaktır. Bu sayede *Propionibacterium acnes* kolonizasyonunda belirgin azalma ve Monosit hücre kemotaksisinde belirgin artış olmaktadır (1, 2).

İsotretinoin 1982’de piyasaya sürülmüş ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilk onayını diğer tedavilere dirençli akne vulgaris olguları için almıştır (3).

Sistemik tedavide evaporatif kuru göz, blefarokonjonktivit, meibomitis, göz kapaklarında fotodermatit, korneal opasiteler, kontakt lens intoleransı, görme bulanıklığı, miyopi ve keratit gibi oküler yüzey yan etkileri gözlenebilmektedir (1, 4, 5). Ciltteki sebase bezlere ek olarak SİT kullanımı tarsal sebase bez yapısında olan meibomian bezleri de etkilemektedir. Meibomian bezler; gözyaşı filminin en üstte bulunan kısmı olan lipid tabakanın üretiminden sorumlu olup, gözyaşı film tabakasının stabilizasyonunu sağlayarak aköz komponentin buharlaşması engellemektedir (6).

SİT’in etkisiyle meibomian bez fonksiyonlarındaki azalmayla beraber gözyaşı film tabakasının lipid komponenti hasar görmekte, bununla beraber evaporasyon artmakta ve konjonktiva ile korneada kuruluk meydana gelerek ikincil irritasyon bulguları oluşmaktadır. Bunlara ek olarak isotretinoin ve metabolitlerinin sınırlı miktarda gözyaşı filmine geçişi de oküler yüzey irritasyonu oluşturmaktadır (7).

Oküler yüzey üzerindeki yan etkilerinin başlama süresi günler ve aylar arasında değişmekte olup bazı vakalarda bu etkilerin doz bağımlı olduğu gözlenmiştir (7). İlaç direk olarak lakrimal bezi etkilememekle beraber sebase bez sekresyonu, yağ üretiminin azalması, cilt ve mukokutanöz bezlerin etkilenmesi ile oküler yüzeyde belirgin değişikliklere neden olabilmektedir (7-9).

SİT'in süre bağımlı olarak oküler yüzey ve gözyaşı bezlerine etkisi olmadığı null hipotezi ile yola çıkılan bu çalışmada amacımız akne vulgaris nedeni ile SİT başlanacak hastalarda olası oküler yüzey yan etkilerinin incelemesi ve hastaların in vivo konfokal mikroskopi (İVKM) ve meibografi ile tedavi öncesi ve sonrası kornea ve meibomian bezlerindeki olası değişikliklerin saptanarak sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KURU GÖZ

2.1.1. Tanım

Kuru göz (KG), etiyolojisinde gözyaşı film instabilitesi ve hiperosmolaritenin, oküler yüzey inflamasyonunun ve hasarının, nörosensöriyel anomalilerin rol oynadığı oküler semptomların eşlik ettiği, gözyaşı filmi homeostazında kayıp ile karakterize oküler yüzeyin multifaktöriyel hastalığıdır (10, 11). Gözyaşı filminin homeostazının kaybıyla, gözyaşı filmi instabilitesi ve hiperosmolarite gelişir. Bunların sonucunda oküler yüzey iltihabı ve hasarı ek olarak da nörosensöriyel değişiklikler meydana gelir (10, 12).

KG, multifaktöriyel bir hastalık olup, tek bir belirti veya semptom ile karakterize edilemeyen kompleks ve fonksiyonel bir bozukluk olarak değerlendirilmelidir. "Oküler yüzey" terimi, gözyaşı filmi, lakrimal ve meibomian bezlerin, kornea, konjonktiva ve göz kapakları dahil olmak üzere oküler yüzeyin yapılarını içermektedir. "Homeostaz" ise vücudun çeşitli işlevlerinde vücut sıvılarının ve dokuların kimyasal birleşimine göre dinamik bir denge durumunu tanımlar. Homeostazın bozulması sonucunda kuru gözde gözlenebilecek gözyaşı filmi ve oküler yüzey arasındaki dengesizliğin kliniğe yansımış belirtileri izlenir (10, 11, 13).

KG hastalığının gelişmemesi ve görme kalitesinin yüksek olması için gözyaşı miktarının yeterli düzeyde, gözyaşı kompozisyonunun uygun, göz kapaklarının anatomik, fonksiyonel bütünlüğünün ve düzenli göz kırpma hareketinin olması gereklidir. KG semptomlarına gözyaşı miktarının eksikliği veya gözyaşının fazla miktarda buharlaşması yol açmaktadır.

2.1.2. Lakrimal Fonksiyonel Ünite Elemanları

2.1.2.1. Kornea

Kornea, oküler yüzeyin fonksiyonel dengesinin korunmasında önemli bir rol oynar. Kornea epiteli oküler yüzeyin önemli bir bariyeridir. Epitel yüzeyi, hücre içi sıkı bağlantılarını kullanarak zararlı patojenlerin oküler yüzeye girişini engeller. Epitel hücreleri ayrıca yara iyileşmesinde görevi olan büyüme faktörleri, sitokinler, vb. proteinlerin rol aldığı çeşitli sinyal mekanizmalarına sahiptir. Kornea stromasındaki keratositler kollajen sentezleme yeteneğine sahiptir ve glikozaminoglikanlar da hücre dışı matriksi muhafaza ederler. Limbal kök hücreler, epitel hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını kontrol ederler. Bunlara ek olarak korneada lakrimal fonksiyonel ünite (LFÜ) için aferent sinir impulsları oluşturan miyelinsiz sinir uçları bulunur (14).

2.1.2.2. Konjonktiva

Konjonktiva epiteli, kornea epiteline benzer bariyer fonksiyonuna sahiptir. Ayrıca, müsin salgılanmasında ve oküler yüzey immünitesinde önemli rol oynar. Konjonktiva epiteli, müsin üreten goblet hücrelerini ve dendritik Langerhans hücrelerini içerir. Konjonktival goblet hücreleri; MUC1, MUC4, MUC5AC ve MUC16 dahil olmak üzere büyük bir müsinöz aileyi sentezler ve salgılar. Bu hücrelerin lenfositler ve dendritik hücrelerle çevrildiği, bunların yoğunluğunun belirli oküler yüzey immün ve inflamatuvar koşullarda değiştiğini, sitokinlerin ve kemokinlerin doğrudan hedefi olabileceği bildirilmiştir. Konjonktiva; dendritik hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler, B-hücreleri ve T hücrelerini bağışıklık yanıtlarını teşvik eden yerleşik lenfoid hücrelere sahiptir (15).

2.1.2.3. Lakrimal Bezler

Lakrimal bezler; su, elektrolitler, protein ve mukus içeren gözyaşı salgılayarak oküler yüzeyin normal hemostazına katkıda bulunur. Yeterli hacimde sıvı salgılanması, oküler yüzeyin nem içeriğini korur, proteinleri çözünmüş halde

tutar, hava ve kornea arasında ışık kırılma ortamı olarak görev yapar. Lakrimal salgı; lizozim, immünoglobulinler ve sitokinler gibi çeşitli mikrobisidal proteinlerden oluşur. Bu bezler ayrıca, oküler yüzeyi invaziv patojenlerden koruyan IgA salgılayan plazma hücrelerine de sahiptir (16).

2.1.2.4. Meibomian Bezler

Meibomian bezler, göz kapaklarında bulunan lipid salgılayan bezlerdir. Bu bezler lipogenez sürecini ve membran üretimini gerçekleştiren meibositlerden oluşur. Salgılanan lipidler arasında kolesterol, kolesterol esterleri, balmumu esterleri, trigliseritler, fosfolipidler, serbest kolesterol ve serbest yağ asitleri bulunur. Lipid ve protein karışımı sekresyon, osmolariteyi ve stabiliteyi korur. Gözyaşı filminin buharlaşmasını da önler.



Resim 1. Meibomian bez kanal ağzlarının alt kapakta yerleşimi

2.1.2.5. Göz Kapakları

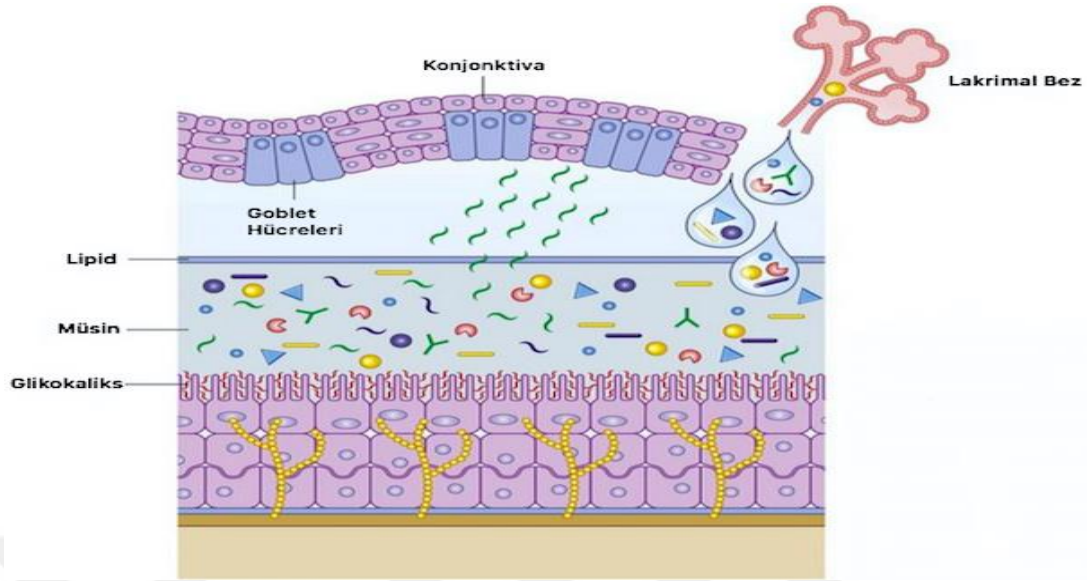
Göz kapakları, oküler yüzeyin tamamını kaplayan mobil mukoza desteği olduğu için ilk savunma hattına katkıda bulunurlar. Fiziksel savunma dışında, göz kapakları, oküler yüzeyi kurumaya karşı koruyan gözyaşı filminin tüm yüzeyde eşit dağılımında rol oynarlar.

2.1.2.6. Gözyaşı Film Tabakası

Gözyaşı filmi, oküler yüzeyin özel hücre dışı matriks bileşeni olarak kabul edilmektedir. Üç katmana sahiptir ve en dıştaki lipid tabakası, ortada aköz tabaka ve en içte ise mukus tabakası bulunmaktadır. Lipid tabaka oküler yüzeyin bütünlüğünü korumak ve altta yatan aköz tabakanın buharlaşmasını azaltmak için gözyaşı filmine yardımcı olan yüzey gerilimini, viskoziteyi, esnekliği muhafaza eder (17).

Gözyaşı filminin aköz fazı sitokinler, immünoglobulinler, hücre sinyalleri ve hastalık koşulları sırasında oküler yüzeyin rehabilite edilmesi için kritik olarak kabul edilen büyüme faktörlerini içeren çok sayıda protein içerir. Aköz tabaka ayrıca elektrolitleri de içerir ve gözyaşı osmolaritesini korur. Konjonktival goblet hücreleri tarafından üretilen mukus, esas olarak müsin, immünoglobulinler, tuzlar, üre, enzimler, glikoz ve lökositlerden oluşur (19).

Mukus tabakası gözyaşı filmini oküler yüzey üzerine eşit olarak yaymak sureti ile önemli bir işlev görür. Çözünür müsinler, epitel üzerinde stabil glikokaliks tabakası oluşturmak için transmembran müsinler ile etkileşime girer. Mukus tabakası oküler yüzeyin komşularını barındırır ve müsin tükenmesi yüzey florasını değiştirebilir. Oküler yüzeyde tespit edilen müsinler; MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC7, MUC13, MUC15, MUC16 ve MUC17'dir. Bu entegre müsin yapıdan başka: su, protein ve lipidler, elektrolitler, vitaminler ve anti-mikrobiyal peptitlerden de oluşur. Gözyaşı filminin herhangi bir tabakasındaki bozulma, oküler yüzey sağlığını da bozabilir (18).



Şekil 1. Gözyaşı film tabakasının kesitsel görünümü (19)

2.1.3. Etyopatogenez ve Sınıflandırma

Kuru göz, gözyaşı film bileşenlerinin (aköz, müsin veya lipid) eksikliği, göz kapağı kenar bozuklukları gibi birçok durumla ilişkili olabilir.

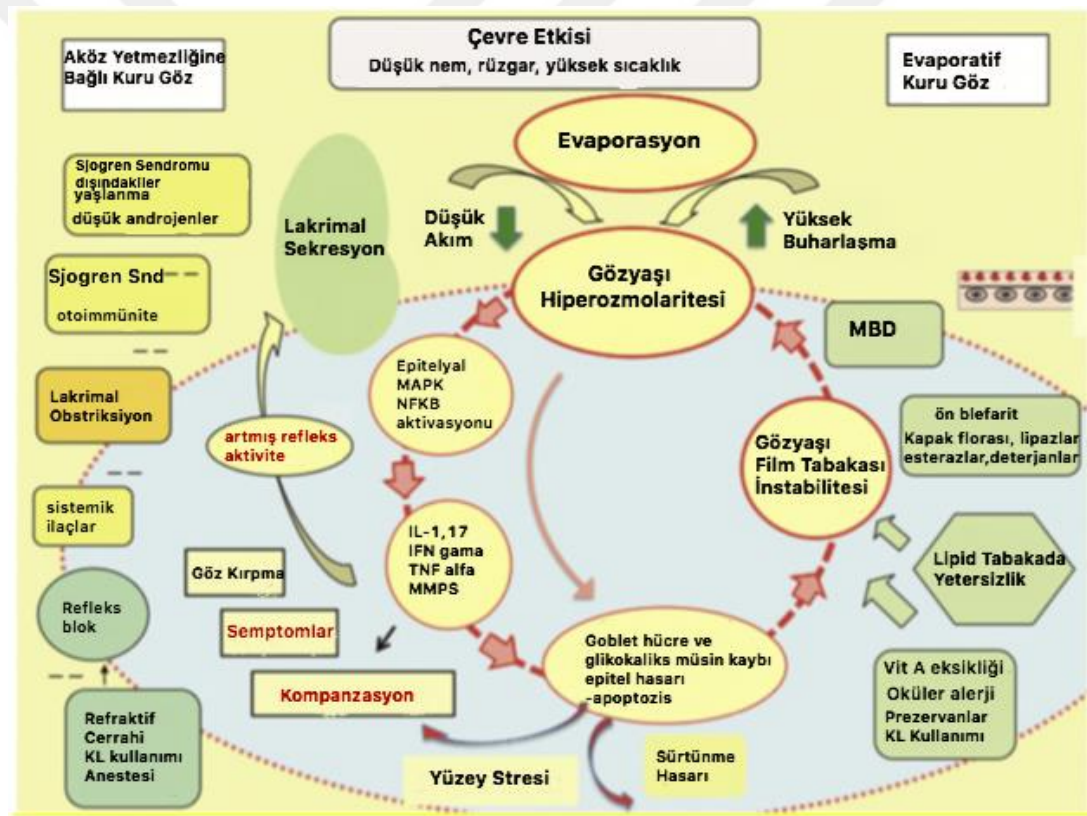
Kuru göz sendromunun birçok sebebi gözyaşı film tabakasının birden fazla bileşenini etkiler veya oküler yüzey değişiklikleri ikincil olarak gözyaşı stabilitesini bozar. Histopatolojik olarak incelendiğinde kornea ve konjonktiva epitelinde kuru noktalar, filamanların oluşumu, konjonktival goblet hücrelerinin kaybı, epitel hücrelerinde anormal büyüme, epitel hücre tabakasında kalınlaşma ve artmış keratinizasyon görülür.

Kuru göz; oküler yüzeyin (kornea, konjonktiva), meibomian bezlerin, lakrimal bezlerin, göz kapaklarının ve bunları birbirine bağlayan duyu ve motor sinirlerin oluşturduğu lakrimal fonksiyonel ünitenin (LFÜ) bozukluğunu gösterir.(12)

Gözyaşı film tabakasının bileşenlerinin ya da gözyaşı salgı miktarının azalması, geç temizlenmesi ve içeriğin oranının değişmesi gibi durumlarda gözyaşı film tabakasının dengesi bozulur ve bu durum oküler yüzeyde inflamasyona neden olur. Oküler yüzeydeki inflamasyon ise kronik fonksiyon bozukluğuna, kornea duyarlılığında azalmaya yol açar ve buna bağlı olarak refleks cevap bozulur. Bunun

sonucunda gözyaşı film tabakası dengesinin bozukluğu giderek artar. LFÜ'nün bozulmasının ise farklı kuru göz durumlarının oluşmasında önemli rolü vardır.

Kuru göz etiyolojik olarak aköz yetmezliğine bağlı kuru göz ve evaporatif kuru göz olmak üzere ikiye ayrılır. Aköz yetmezliğine bağlı kuru gözde gözyaşı normal buharlaşma koşullarında olup lakrimal sekresyonda azalma sonucu gözyaşı hiperosmolaritesi ortaya çıkar. Evaporatif kuru gözde ise gözyaşı hiperosmolaritesinin nedeni, sağlıklı işlev gören bir lakrimal bez varlığına karşın gözyaşı filminden aşırı buharlaşmanın olmasıdır.



Şekil 2. Kuru göz gelişim mekanizması (10)

Aköz yetmezliğine bağlı kuru göz, gözyaşı salgılanmasının yetersizliğinden meydana gelir. Lakrimal bezlerin asiner destrüksiyonu veya disfonksiyona bağlı olarak azalmış lakrimal gözyaşı salgılanması ve hacminden kaynaklanır. Gözyaşı normal oranlarda oküler yüzeyden buharlaşmasına rağmen, toplam gözyaşı miktarı

azalmıştır. Gözyaşı hiperosmolaritesi de oküler yüzey epitel hücrelerinin zarar görmesine neden olur, bundan dolayı MAP kinazlar, NFkB sinyal yolağı ve inflamatuvar sitokinlerin (interlökin1, tümör nekrozis faktörü ve matriks metalloproteinazlar) oluşumunu içeren bir inflamatuvar olay zinciri uyarılır. Bu olaylar sonucunda oluşan lakrimal bez infiltrasyonu ve inflamasyonu meydana gelir.

Evaporatif kuru gözde ise, normal lakrimal sekretuar fonksiyonun varlığında oküler yüzeyden aşırı buharlaşma olmaktadır. Bunun nedenleri ise; intrinsik olarak, kapak yapıları veya dinamiklerini etkileyen durumlardan veya ekstrinsik olarak maruz kalınan ve oküler yüzey hastalığının meydana geldiği durumlardan veya ilaçlardan kaynaklanır.

Tablo 1. Kuru göz etiyolojik sınıflaması (20)

ÇEVRESEL FAKTÖRLER	KURU GÖZ	
	AKÖZ GÖZYAŞI YETMEZLİĞİ	BUHARLAŞMAYA BAĞLI OLUŞAN (EVAPORATİF) KURU GÖZ
1)İç Çevresel Faktörler	1)Sjögren Sendromuna bağlı olan aköz yetmezlik	1)Hastaya Ait Sebepler
Göz kırpma oranının azalması		a)Meibomius Bezi Disfonksiyonu
Göz kırpma aralığının artması	2)Sjögren sendromuna bağlı olmayan aköz yetmezlik	b)Göz kapağı açıklığının ve göz kapağı – glob uygunluğunun bozulması
Düşük androjen, yüksek östrojen seviyesi	a) Primer Gözyaşı Yetmezliği	c) Göz kırpma oranının düşük olması
Yaşa bağlı oluşan fizyolojik değişimler	Yaşa Bağlı Kuru Göz Doğumsal Gözyaşı Bezi Yokluğu (Konjenital Alakrima) Familiyal Disotonomi (Riley Day Sendromu)	2)Ekstrenek Sebepler
2)Dış Çevresel Faktörler	b)Sekonder Gözyaşı Yetmezliği	a)Oküler yüzey bozuklukları
Ortamdaki nem oranının düşük olması	Gözyaşı Bezinin İnfiltrasyonu: Sarkoidoz, Lenfoma, AIDS, Greft Versus Host Hastalığı Gözyaşı Bezinin Ablasyonu Gözyaşı Bezinin Denervasyonu	b)Kontakt lens kullanımı
Rüzgarlı hava	c)Gözyaşı Bezi Kanallarının Tıkanması	c)Allerjik konjonktivit
Bilgisayar başında uzun süre çalışmak	Trahom Skatrisyel Pemfigoid Eritema Multiforme Kimyasal ve Termal Yanıklar	
	d)Refleks Hiposekresyon (Refleks Sekresyonda Azalma)	
	Refleks Duyusal Blok: Kontakt Lens Kullanımı, Diabetes Mellitus, Nörotrofik Keratit, Refleks Motor Blok	

2.1.4. Meibomian Bez Disfonksiyonu

2.1.4.1. Tanım

Meibomian bez disfonksiyonu (MBD), ilk olarak 1980 yılında Korb ve Henriquez tarafından tanımlanmıştır (21). Yaptıkları çalışmada, bir grup kontakt lens intoleransı olan hastada oküler yüzey inflamasyonun belirgin klinik bulgularının yokluğunda, anlamlı bez obstüriksiyonunu göstermişlerdir.

Meibomian bezler göz kapağının tarsal plağında yerleşimlidir. Bu bezler lipid ve protein içerikli salgı yapmaktadırlar. Lipid içerik sayesinde gözyaşı filmi üzerinde yüzey gerilimi azaltılmakta ve stabilizasyon sağlanarak gözyaşının buharlaşması engellenmektedir (22).

Meibomian bez disfonksiyonu (MBD), bezlerin terminal kanallarının obstüriksiyonu ile meydana gelen, sekresyonunun kalitatif ve kantitatif değişiklikleri ile karakterize kronik, diffüz hastalıktır. Bu değişiklikler sonucunda gözyaşı filminde bozulma ve kuru gözün klinik bulguları meydana gelmektedir (23).

MBD kuru gözün önemli nedenlerinden birisi olup en yaygın formu terminal boşaltıcı kanal tıkanmasıdır. Duktus epitelinin keratinizasyonu ve bez salgısının artmış viskozitesi, bez kanallarında kistik dilatasyon, asiner hücre atrofisi, sekretuar epitelde artmış hücre ölümü MBD patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Bu değişiklikler sonucunda kapak marjinde bakteri kolonizasyonu ve inflamasyonu da meydana gelmektedir (5).

2.1.4.2. Sınıflandırma

Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalıştayı'na göre sınıflandırma bezin salgı miktarına göre düşük ve yüksek olmak üzere 2 grup olarak yapılmıştır (10).

Düşük salgı ile izlenen sınıf kendi içinde hiposekretuar ve obstüriktif olarak ikiye ayrılmaktadır. Obstüriktif tip en sık görülen MBD tipi olup kanal ağzlarının tıkanmasıyla meydana gelmektedir. Bu tipin meydana gelişinin kanal epitelinde hipertrofi ve kanal ağzlarında epitelde keratinizasyon ile olduğu düşünülmektedir.

Genellikle ileri yaşlarda veya akne vulgaris için retinoik asit deriveleri kullanan hastalarda izlenmektedir. Buna ek olarak androjen veya androjen reseptör eksikliğinde de bu patolojik değişikliklerin meydana geldiği izlenmiştir. Hiposekretuar tipte ise azalmış lipid sekresyonu ve altta yatan bez atrofisi mevcuttur.

Yüksek salgı miktarı ile seyreden sınıfta ise tars üzerine uygulanan basınç ile kapak kenarından yüksek miktarda bez salgısı gözlenmektedir (23).

2.1.4.3. Salgı Düzenlenmesi

Bu bezler, vücuttaki diğer sebace bezlerden farklı olarak asiner ünite ve duktus sistemi çevresinde yerleşen, miyelinsiz sinir liflerinden oluşan yoğun bir innervasyon ağına sahiptir. Parasempatik sinir lifleri pterigopalatin gangliyondan, sempatik sinir lifleri superior servikal gangliyon ve sensoriyel lifler trigeminal gangliyondan köken alır (24).

Bez salgısı bu yoğun innervasyon ağı dışında androjenler, östrojenler, progesteronlar, retinoik asit gibi diğer pek çok faktör tarafından da düzenlenmektedir (24-27).

Tablo 2. Meibomian bez salgısına etki eden faktörler (5, 25)

Meibomian Bez Salgısını Arttıran Faktörler	Meibomian Bez Salgısını Azaltan Faktörler
Androjenler	Östrojenler
Progesteronlar	Retinoik Asit
Epidermal Büyüme Faktörü	

2.1.3.7. Meibomian Bez Disfonksiyonu Patofizyolojisi

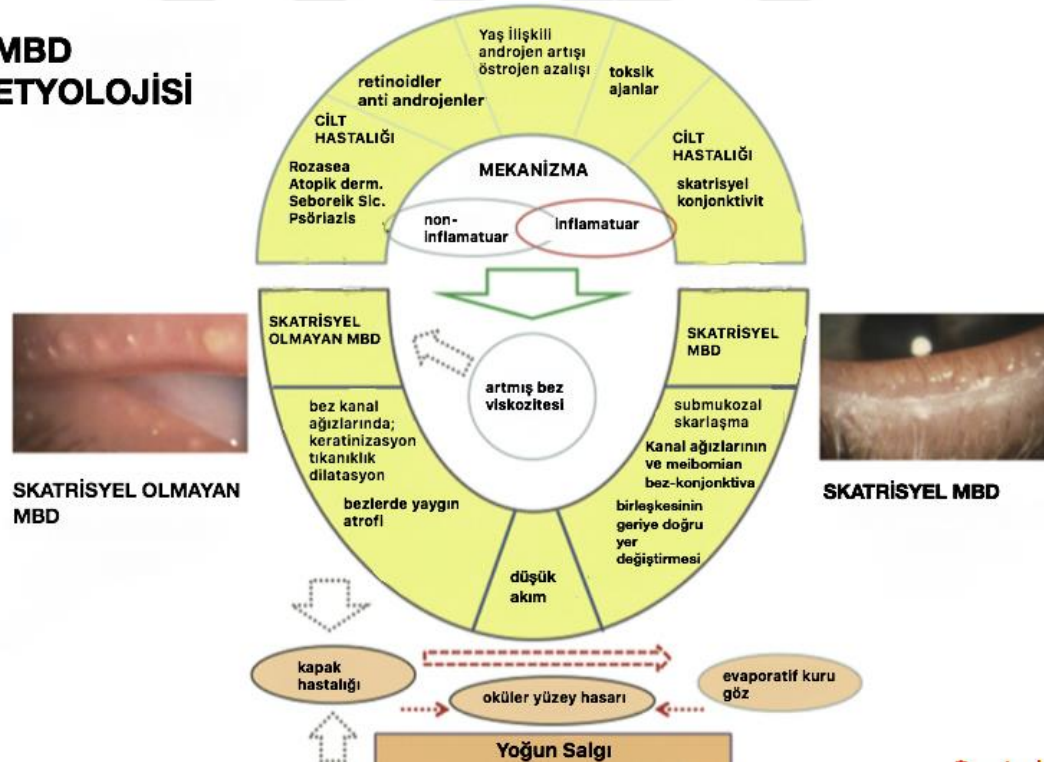
Terminal salgı kanalında ve kanal ağzında endojen (yaş, cinsiyet, hormonal değişiklikler) ve ekzojen (ilaçlar, kontakt lens kullanımı) faktörler tarafından tetiklenen hiperkeratinizasyon gelişimi obstüriktif tip MBD'nin temel nedenidir.

Bunun sonucunda da dejeneratif bez dilatasyonu ve atrofisi oluşmaktadır. Salgı yapan meibositlerde kayıp gelişmesi sonrası da ikincil hiposekreyon meydana gelmektedir. Tıkanan bez içinde staza uğrayan salgının hiperkeratotik hücreler ile birleşmesi sonucunda salgı viskozitesinde artış meydana gelmektedir. Bunlara ek olarak ilerleyen yaş ve hormonal faktörler ile lipid yapısı değişmektedir (5, 28).

Obstüriksiyon sonrası salgının birikiminin devam etmesi ile bez içinde giderek artan basınç sonucunda bez dejenerasyonu artmaktadır (5).

Bunların sonucunda lipid salgısında değişiklikler gelişmekte ve gözyaşı buharlaşma miktarında artış, hiperosmolarite, instabil gözyaşı filmi ortaya çıkmaktadır ve kapak kenarında bakteri kolonizasyonu artmaktadır. Oküler yüzey inflamasyonu ve hasarı oluşuktan sonra da ‘evaporatif kuru göz’ tablosu ortaya çıkmaktadır (5, 10, 29).

MBD ETYOLOJİSİ



Şekil 3. Meibomian bez disfonksiyonu fizyopatolojisi (10)

2.1.4.4. Risk Faktörleri

Yaş ve pek çok sistemik faktör bezlerin yapısını ve fonksiyonunu etkilemektedir. MBD ile birlikteliği olan pek çok faktör tanımlanmıştır. İlaçların da MBD gelişimini tetikleyebildiği ya da semptomlarını arttırabildiğine yönelik literatürde çalışmalar mevcuttur (4, 5, 30). İlaçlar içerisinde kesin olarak MBD ile ilişkisi olduğu kanıtlanan ise isotretinoindir (30). Bunun dışında antiandrojenler, antidepresanlar, antihistaminiklerin de MBD üzerindeki etkisi araştırılmaktadır.

2.1.4.5. Meibomian Bez Disfonksiyonu Gelişiminde İsoetretinoinin Rolü

Meibomian bez disfonksiyonu (MBD) gelişimi için önemli bir risk faktörü, SİT maruziyetidir. A vitamini kaynaklı bu bileşiğin bezler üzerindeki etkileri; duktal keratinizasyon, asiner hücre dejenerasyonu, periasiner fibrozis ve glandüler atrofidir. Bunlara ek olarak, isotretinoin maruziyeti gözyaşı filmi instabilitesi, hiperosmolarite, kuru göz semptomları ve blefarit ile ilişkilidir. Bu ajan şiddetli akne vulgarisin tedavisi için sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun nedeni sebace bez epitel hücrelerinin büyümesini, gelişmesini ve lipid üretimini önemli ölçüde azaltmasıdır. Sistemik isotretinoin tedavisinin sebosit gen ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu, bazal sebosit proliferasyonunu azalttığı, sebosit terminal diferansiyasyonunu durdurduğu, sebosit apoptozisini indüklediği ve sebum üretimini % 90'a kadar baskıladığı gösterilmiştir (5).

İsoetretinoin ilk olarak akne tedavisi için Hoffman-La Roche tarafından pazarlanmıştır. Hastaların% 30-50'sinde akne vulgaris tedavisi için bu ilacı alırken kuru göz semptomları bildirilmiştir (31). İsoetretinoin, fonksiyonunu yerine getiremeyen sebace bezler nedeniyle, meibomian bez salgısının az sentezlenmesi yoluyla hiposekretuar bir MBD'ye neden olmaktadır.

İsoetretinoinin tedavi için standart oral dozu, 4 ila 6 aylık bir süre boyunca günde 0.5 ila 2 mg/kg arasında değişir. SİT'in sebum üretiminin azalması ve baskılanmasını içeren bir mekanizma ile 6 hafta içinde hastalığın klinik ilerleyişini % 90 oranında yavaşlattığı izlenmiştir (2). İsoetretinoin ayrıca, *Propionibacterium acnes* kolonizasyonunu miktarını azaltarak mikro ortamı da değiştirmektedir. Genel kanı,

isotretinoinin derideki sebase bezler üzerindeki etkisine benzer şekilde meibomian bezlerin işlevini de etkilemesidir (5). Gen düzeyindeki translasyonel araştırmalardan elde edilen kanıtlar, isotretinoinin artmasının sebosit lipid sentezini inhibe etmekten, sebosit proliferasyonunu azaltmasından, apoptozu uyarmasından ve sebosit hücre döngüsünü durdurmasından sorumlu olduğunu göstermektedir (5).

2.1.4.6. Meibomian Bez Disfonksiyonu Bulguları

Tanıda kullanılan parametreler; meibomian bez kanallarındaki kayıp miktarı, kapak kenarı morfolojik değişiklikleri ve bozulmuş salgı kalitesi ve şeklidir.

2.1.4.6.1. Meibomian Bez Kanallarında Kayıp Miktarı

Bezdeki asiner hücre kaybını ifade etmektedir. Hastalığın ciddiyeti ile doğru orantılı artmaktadır. Bu parametrenin ölçümü meiboskopi, meibografi ve in vivo konfokal mikroskopi (İVKM) ile yapılabilmektedir. Meibografi, kapak eversiyonun sonrasında transillüminasyonla bezlerin değerlendirilmesini sağlar. Bu yöntem Arita ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, müköz yüzeyden infrared fotoğraflama ile görüntü elde edilmesini de sağlar (32).

2.1.4.6.2. Bozulmuş Meibomian Bez Salgısı

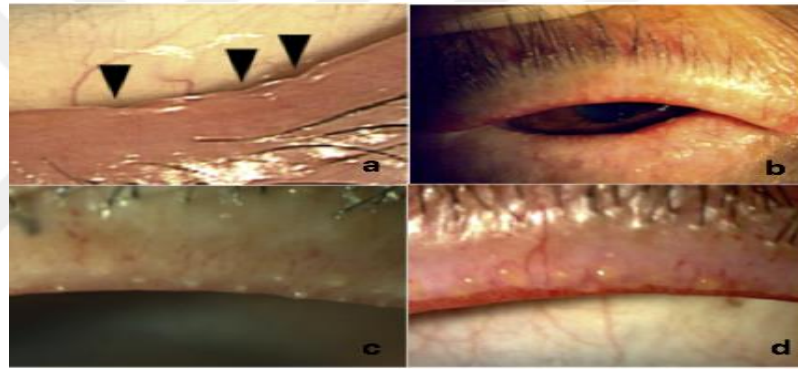
Normalde berrak görünümde olan bez salgısı MBD’de bulanık, visköz, opak, dış macunu benzeri olmaktadır. Bezin basınç altında salgı salgılayabilme şekli tanıda ve derecelendirme de kullanılmaktadır (33).

2.1.4.6.3. Kapak Kenar Değişiklikleri

MBD’de kapak kenarlarında bezin fonksiyonel bozukluğuna bağlı olarak pek çok anatomik değişiklik meydana gelmektedir. Bezlerin ağız açıklıklarının tıkanıklığında kapak kenarında yüzeyden kabarık görünüm meydana gelir. Bunun nedeni kanal ağzlarının terminal kanallarında, bez lipidleri ve keratinize hücre

artıklarının karışımı ile tıkanılığın meydana gelmesidir. Bu görüntü MBD’de patognomonik klinik bulgudur. Kronik dönemde ise bezlerin kanal ağzları mukokutanöz bileşkenin arkasına yer değiştirmektedir (34).

Bunlara ek olarak MBD’de kapak kenarlarında kalınlaşma, vaskülarizasyon, hiperkeratinizasyon, bez ağzları arasında çizgilenme, orifis yapısının kaybı gözlenebilmektedir. Mukokutanöz bileşkede ise öne arkaya yer değiştirme ve çizgilenme artışı gözlenmektedir. Kapak orifislerinde lipid başlıklar, tıkaçlar, arkaya doğru yer değiştirme, daralma, opaklaşma, kanalın kistoid dilatasyonu meydana gelmektedir. Asiner ünite ise sayıca ve çapta azalmaya ikincil konkresyonlar ve hordeolum gelişebilmektedir (34).



Resim 2. Meibomian bez disfonksiyonunda kapak kenarında meydana gelen değişiklikler (34)

(a) orifis yapısının kaybı (b) kapak kenarında kalınlaşma (c) kanal ağzlarının sekresyon ile tıkanması (d) kapak kenarında telejektaziler

2.1.4.7. Meibomian Bez Disfonksiyonunda Tanı Yöntemleri

MBD tek başına gelişebileceği gibi eşlik eden diğer hastalıklara bağlı da izlenebilir. Tanı konulurken bezin anatomisi, fizyolojisi ve belirli bez patolojileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Klinikte tanının daha kolay konulabilmesi için bazı testler kullanılmaktadır. Bu testler ile aşağıdaki parametreleri ölçülmektedir:

- Gözyaşı filminin dayanıklılığı (gözyaşı kırılma zamanı)
- Gözyaşı üretimi (Schirmer testi, gözyaşı osmolaritesi)
- Oküler yüzey hastalığı (oküler yüzey boyaları ve impresyon sitolojisi)

2.1.4.7.1. Semptom Anketleri

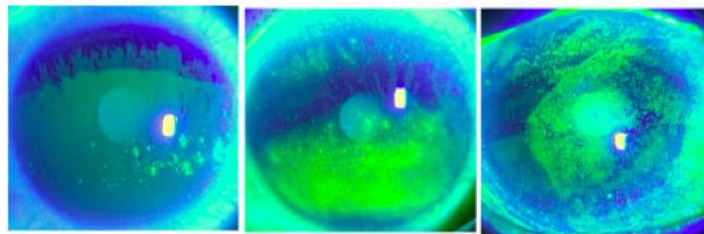
Kuru göz ile ilgili klinik bulguları ve hastalarda meydana gelen oküler yüzeye bağlı şikayetleri değerlendirmek amacıyla pek çok anket geliştirilmiştir. Bu anketlerin zayıf yanı ise etiyolojiyi belirleyecek niteliğe sahip olmamalarıdır.

Oküler yüzey hastalık indeksi skoru (OSDI) sık kullanılan semptom anketlerindendir ve hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterecek sonuçlar verebilmektedir. Odissey Kriterleri'ne göre anket sonucunda hesaplanan puan 0-100 arasında olmaktadır. Bu puanlamaya göre 0-12 arası normal, 13-22 arası hafif, 23-32 arası orta, 33-100 arası ciddi olarak derecelendirilmektedir (12) (EK-1).

2.1.4.7.2. Gözyaşı Kırılma Zamanı

Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), biyomikroskopik muayenede flöresein damlatıldıktan sonra kobalt mavisi filtre altında son göz kırpma ile kuru bir lekenin ilk görünümü veya gözyaşı filmindeki bozulmanın başlaması arasındaki zaman aralığı olarak tanımlanmıştır (20).

Gözyaşı film tabakasının stabilizasyonunun önemli bir göstergesi kabul edilen GKZ, evaporatif kuru göz tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Standart protokol ile uygulandığında 10 sn ve üzerindeki değerler 'normal', altındaki değerler ise 'patolojik' olarak kabul edilmektedir. Düşük değerler, lipid tabakada bozulma olduğunun göstergesidir (35)(36)(37).



Resim 3. Gözyaşı kırılma zamanı patternleri (35)

2.1.4.7.3. Schirmer Testi

Aköz gözyaşı yapımını değerlendirmede önemli bir parametre olan bu test özel bir filtre kağıdının (Whatman no 41) ıslanma miktarını ölçmektedir.

Schirmer testi direk olarak MBD göstergesi olmasa da aköz yetmezlik ve evaporatif kuru göz ayırıcı tanısında yol göstericidir (37).

Topikal anestezi ile birlikte yapıldığında (Schirmer II) temel sekresyon ölçülürken, anestezi yapıldığında (Schirmer I) temel ve refleks sekresyon ölçülmektedir. Anestezi kullanılmadığında 5 dakikanın sonunda 10 mm'den az ıslanma ve anestezi eşliğinde 5 mm'den az ıslanma olması anormal olarak kabul edilmektedir.

2.1.4.7.4. Oküler Yüzey Boyaları

1. Flöresein Sodyum: Konjonktiva ve kornea epiteli hasarı durumunda hasarlı bölgelerde boya tutulumu gerçekleşir.
2. Lizamin Yeşili: Ölü veya mukus tabakasını kaybetmiş devitalize epitel hücrelerine afinitesi olan bir boyadır. Kornea filamanları ve plakları bu boya yardımıyla daha net görülebilmektedir.

2.1.4.7.5. Meibografi

Meibomian bez morfolojisini in vivo gözlemlene ve dökümanete etmeyi sağlayan nonkontakt bir test olan meibografi ile meibomian bezlerinin daha rahat görüntülenmesi sağlanmıştır. Meibografi ile geliştirilen değerlendirme sisteminde her göz kapağı kısmi ya da tam kayıp olmasına göre kendi içinde skorlanmıştır (38).

2.1.4.7.6. İn Vivo Konfokal Mikroskopi (İVKM)

İn vivo konfokal mikroskopi pek çok oküler yüzey ve ön segment hastalığının histopatolojik değerlendirilmesinde kullanılan; özellikle kornea ve meibomian bezler hakkında detaylı bilgi veren noninvaziv bir tetkiktir. Bu tetkik ile; korneanın bazal

epitel tabakasının, subbazal sinir pleksusunun ve meibomian bezlerin ayrıntılı olarak görüntülenmesi sağlanmıştır (39).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 19.01.2018 tarihli KA-17140 no'lu Etik Kurulu kararı alındıktan sonra Ocak 2018 – Nisan 2018 tarihleri arasında tez çalışması olarak HÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. HÜTF Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda değerlendirilen ve akne vulgaris nedeniyle SİT başlanması planlanan 20 hastanın 20 gözü ve kontrol grubu olarak Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na yaşları hasta grubu ile benzer olan, oküler veya sistemik hastalığı bulunmayan ve kırma kusuru muayenesi için polikliniğimize başvurmuş 20 bireyin 20 gözü değerlendirildi.

Olgular 2 grup halinde incelendi. Grup 1; sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu, Grup 2 ise HÜTF Dermatoloji ABD tarafından en az 3 ay boyunca SİT alması planlanan hasta grubu idi. Çalışmaya her hastanın sağ gözü dahil edildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin aynı hekim tarafından sağ gözlerine ayrıntılı oküler yüzey muayenesi ile MBD evrenlenmesinin yanı sıra; OSDİ anketi (EK 1), lizamin yeşili ve flöresein ile oküler yüzey boyanması, anestezili Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, meibografi ile alt ve üst kapak meiboskorlarının belirlenmesi (Sirius Scheimpflug kamera C.S.O; bon Optic, Lübeck, Almanya), in vivo konfokal mikroskopi (Confoscan 3.0 Nidek, Vigonza, İtalya) içeren detaylı değerlendirmeler yapıldı. Çalışmaya katılacak tüm bireylerden aydınlatılmış onam alındı.

Grup 2'de SİT alan hastalara tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ay kontrollerinde tüm testler tekrar uygulandı.

Tablo 3. Hasta muayene formu

Ad-soyad:.....	Gözyaşı kırılma zamanı:.....
Dosya no:.....	Lizamin yeşili ile boyanma:.....
Tc Kimlik no:.....	Flöresein ile boyanma:.....
Doğum Tarihi:.....	Schirmer testi:.....
Yaş:.....	İn vivo konfokal mikroskopi:.....
Cinsiyet:.....	a.Bazal epitel hücre yoğunluğu:.....
Ek Hastalık	b.Subbazal sinir pleksusu
Kullanılan ilaçlar:.....	1.Uzun sinir lifi sayısı:.....
Oküler yüzey muayenesi.....	2.Total sinir lifi sayısı:.....
MBD evresi:.....	3.Total sinir lifi yoğunluğu:.....
	4.Tortuozone:.....
	Meibografi:
	a. Alt kapak
	meiboskoru:.....
	b. Üst kapak
	meiboskoru:.....
	Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI)
	skoru:.....

3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

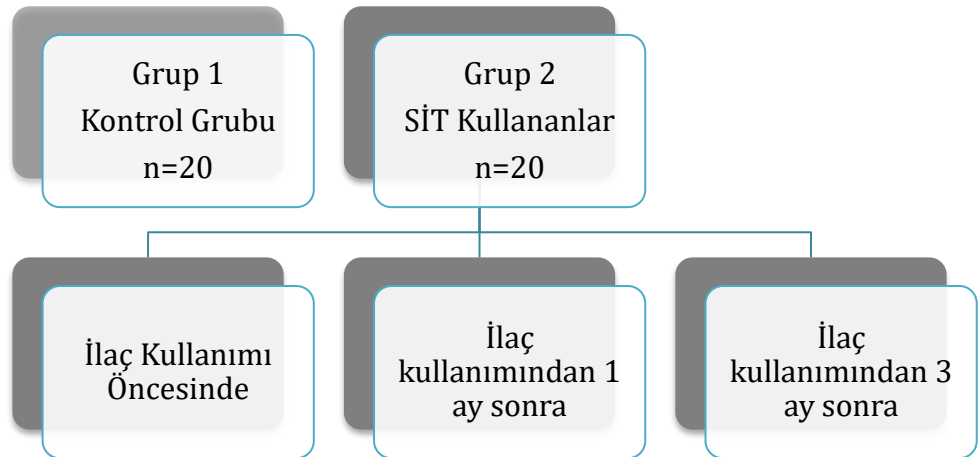
a. Sistemik isotretinoin tedavisi başlanan hastalar (20 hasta):

1. HÜTF Dermatoloji Bölümü'nce akne vulgaris nedeniyle SİT başlanması planlanmış olması
2. Başka bir klinik araştırmada yer almaması
3. Kontakt lens kullanılmaması

4. Topikal/oral bir tedavi kullanılmaması ve kullanım öyküsünün bulunmaması
5. Oküler cerrahi ve travma öyküsü bulunmaması
6. Herhangi bir oküler yüzey hastalığının bulunmaması

b. Kontrol grubu dahil edilme kriterleri için hastaların (20 birey):

1. Sağlıklı oküler yüzeye sahip olması
2. Başka bir klinik araştırmada yer almaması
3. Meibomian bez disfonksiyonu olmaması
4. İnflamatuvar kökenli ek sistemik hastalık olmaması
5. Kontakt lens kullanmaması ve kullanım öyküsünün bulunmaması
6. Topikal/oral tedavi kullanmaması
7. Oküler cerrahi ve travma öyküsü bulunmaması



Şekil 4. Çalışma planı

3.2. ÇALIŞMADA DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

3.2.1. Meibomian Bez Disfonksiyonu Evrelendirilmesi

Gözyaşı Filmi ve Oküler Yüzey Topluluğu'nun (TFOS) Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalıştay Kriterleri'ne göre değerlendirme yapıldı (40). Hastaların aynı hekim tarafından alt göz kapağı santral 1/3 tarsal plağı üzerine uygulanan basınç sonrası bezlerin sekresyon miktarı ve kalitesi değerlendirildi. Hasta yakınmaları ve oküler yüzey boyanma paterni ve yaygınlığına göre evrelendirme yapıldı.

Tablo 4. Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalıştay kriterlerine göre MBD evrelendirilmesi (40)

HASTALIK EVRELENDİRMESİ			
Evre	MBD evresi	Yakınmalar	Kornea Boyanması
1	+ (minimum değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Yok	Yok
2	++ (hafif değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Minimum - Hafif	Yok - sınırlı
3	+++ (orta derecede değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Orta	Hafif - orta; genelde periferik
4	++++ (şiddetli derecede değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Belirgin	Belirgin; ayrıca santral
“ARTI” HASTALIK			
Mevcut veya birlikte oküler yüzey ve/veya göz kapağı bozuklukları			

3.2.2. Gözyaşı Kırılma Zamanı

Steril flöresein stripler (ERC Medikal, Türkiye) bir damla koruyucu içermeyen yapay gözyaşı damlası ile ıslatılarak alt konjonktival keseye uygulandı. Birkaç göz kırpması hareketi ile boyanın tüm kornea yüzeyine dağılması sağlandı ve kobalt mavimsi filtreli ışık altında hastanın son göz kırpması ile kornea yüzeyinde ortaya çıkan ilk boyasız siyah noktanın oluşması arasında geçen süre kaydedildi. Ardışık olarak tekrarlanan 3 ölçümün ortalaması hesaplanarak Odissey Kriterleri'ne

göre 10 saniyenin altı kuru göz; 3 saniyenin altındaki değerler ise ağır kuru göz olarak değerlendirildi ve kaydedildi (12).

3.2.3. Oküler Yüzey Boyanma Şekli ve Yaygınlığı

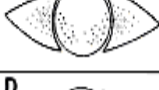
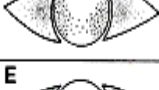
3.2.3.1. Flöresein İle Boyanma

Steril flöresein stripler bir damla koruyucu içermeyen yapay gözyaşı damlası ile ıslatılarak alt konjonktival keseye uygulandı. Kobalt mavisi filtre altında boyanma paterni ve yaygınlığı Oxford evrelemesine göre değerlendirildi (41).

3.2.3.2. Lizamin Yeşili ile Boyanma

Lizamin yeşili stripler, koruyucu içermeyen yapay gözyaşı damlası ile ıslatıldıktan sonra alt konjonktival keseye uygulanıp hastadan gözünü kırpması istendi. Düşük güçteki biyomikroskop ışığı altında boyanma paterni ve yaygınlığı Oxford Evrelemesi ile değerlendirildi (41).

Tablo 5. Oküler yüzey boyanmasında Oxford Evrelemesi (41)

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

3.2.4. Schirmer Testi

Steril ölçüm kağıtları olan Whatman filtre kağıtları alt fornikse bir damla topikal anestezi (Alcaine, %0,5 proparakain hidroklorür, Alcon, İsviçre) damlatılıp 1 dakika beklendikten sonra kağıdın 5 mm'lik kısmı kıvrılarak 1/3 dış alt fornikse yerleştirildi. Beş dakika sonunda, ıslanma miktarı kapak kenarına denk gelen bölümden itibaren ölçüldü ve Odissey Kriterleri'ne göre 5 mm'nin altı kuru göz olarak değerlendirildi (12).

3.2.5. Kornea Hassasiyeti Ölçümü

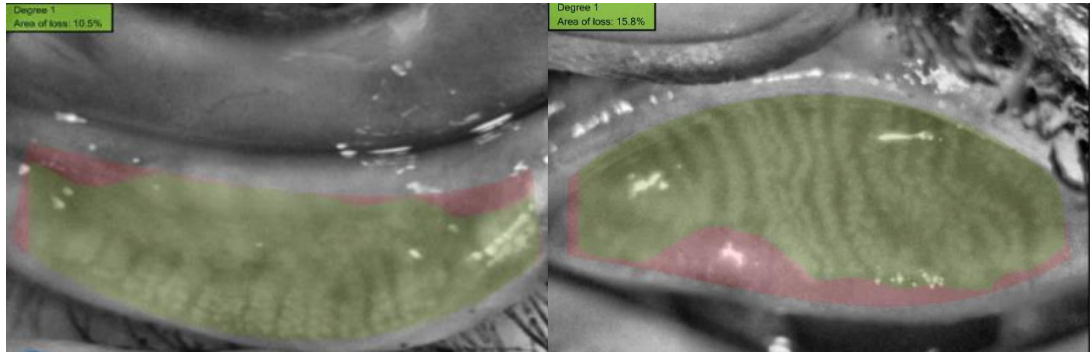
Korneanın taktıl hassasiyeti, Cochet-Bonnet Esteziometre (Luneau Ophtalmologue Chartes, Fransa) ile ölçüldü. Ölçüm yapılırken 6 cm uzunluğundaki naylon monofilamanın ucu 0,5'er cm azaltılarak korneaya santralden temas ettirildi ve hassasiyet ölçümü yapıldı. Üç ölçüm tekrar edilerek ortalaması alındı. Analiz için cihazın üretici firmasının verdiği tablodan mm²'ye mg şeklinde çevirildi.

3.2.6. Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI) Anketi

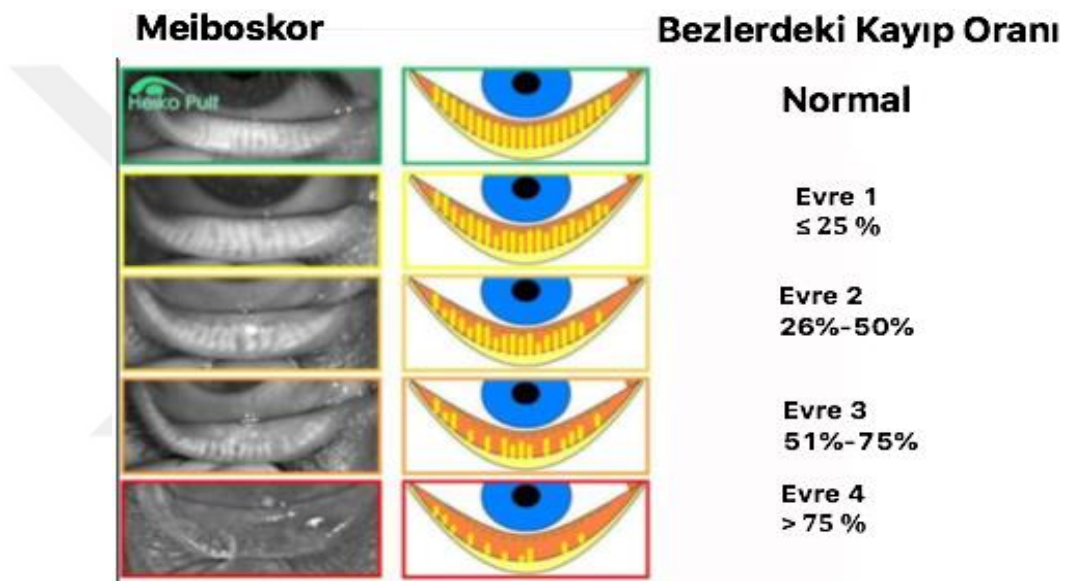
Subjektif olarak oküler yüzey irritasyon bulgularının varlığını ve ciddiyetini ve bunların görme fonksiyonu üzerine etkilerini değerlendiren, toplumumuz için validasyonu yapılmış olan (61) bu anket hastalara her kontrolde uygulandı. Sonuçları Odissey Kriterleri'ne göre değerlendirildi (12).

3.2.7. Meibografi

İki başlı özel tasarıma sahip yüksek çözünürlüklü IR CCD [infrared, charge coupled device (kızılötesi, yükten bağlaşımlı aygıtlı)] kamerası olan Sirius Scheimpflug kamera (C.S.O; bon Optic, Lübeck, Almanya) cihazı; alt ve üst kapaklar dışı çevrilerek, tüm kapaktaki bezlerin en fazla ve net şekilde görüldüğü alandan, aynı kontrast ayarında üç adet görüntü alındı. Bu görüntülerde mevcut olan meibomian bezleri, Phoenix-Meibography Imaging Module programı ile değerlendirilerek Meiboskor hesabı yapıldı ve derecelendirildi.



Resim 4. Alt ve üst kapak meiboskorlarının hesaplanması (Grup 2)

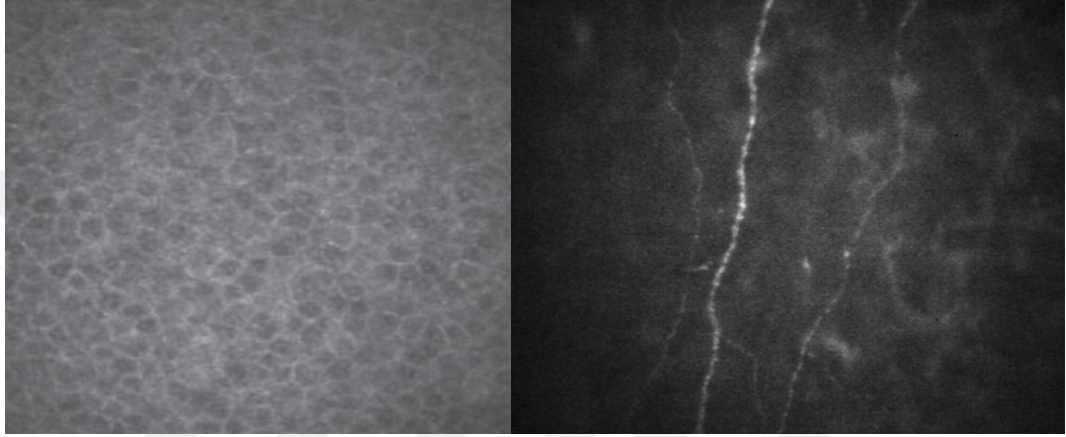


Şekil 5. Meibomian bez kanallarındaki kayıplara bağlı meiboskor hesaplama şeması (42)

3.2.8. In Vivo Konfokal Mikroskopi

İn vivo konfokal mikroskopi ölçümleri Confoscan 3.0 (Nidek, Vigonza, İtalya) cihazı ile yapıldı. Alt fornikse uygulanan bir damla topikal anestezinin ardından (Alcaine %0.5 oftalmik solüsyon, Alcon, İsviçre) hastanın çenesi cihaza yerleştirilip uygun pozisyon verildi. Mikroskop lensini (Achroplan 40x/0.75 W, Zeiss, Mannheim, Almanya) çevreleyen aplanasyon yüzeyi ile kornea arasına karbomer jel (Viscotears 10 gr jel, Alcon, İsviçre) sürülerek kayda başlandı. Kornea bazal epitel ve subbazal sinir tabakası, 4-6 kez tam kat görüntü alınarak değerlendirildi. Epitel tabakasında, bazal epitel hücre yoğunluğu (hücre/mm³) ve

subbazal sinir pleksusunda ise; uzun lif sayısı, toplam sinir lifi sayısı, total sinir lifi yoğunluğu ve tortuozitesi değerlendirildi. Bu parametrelerin her biri değerlendirilirken üçer farklı kesitten sayım yapıldı ve sonuçların ortalamaları alındı. Sinir lifi analizleri cihazdan alınan görüntüleri Image J programına aktararak yapıldı.



Resim 5. İn vivo konfokal mikroskopi ile görüntülenen kornea kesitleri a) Bazal epitel hücre tabakası b) Subbazal sinir pleksusu (Grup 2 tedavi öncesi)

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin analizleri HÜTF Biyoistatistik ABD ile IBM SPSS 22.0 (New York, Amerika Birleşik Devletleri) programı ile yapıldı. Değişkenlere ilişkin uygun tanımlayıcı istatistikler ve grafikler elde edildi. Tüm değişkenlerin gruplarda normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk Normallik Testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyanlarda sayısal veriler Bağımsız Örneklem T testi ile; kategorik değişkenler ise Ki Kare Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayanlar ise Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Çalışmada zaman içinde meydana gelen değişimler için normal dağılıma uymayan sayısal veriler Friedman Testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin zaman içinde değişimini değerlendirmek için ise Cochran Q Testi kullanıldı. Lojistik regresyon analizleri için Genelleştirilmiş Eşitlik Denklemleri (Generalized Estimating Equations) kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. TEDAVİ ÖNCESİ GRUPLAR ARASI DEĞERLENDİRME

Çalışmaya 20 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü bireyin toplam 40 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların %50'si kadın, %50'si erkekti. Çalışmamızda değerlendirilen 40 hastanın demografik verileri Tablo 6'da özetlenmiştir. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,106$). Grup 1'de 13 erkek (%65) ve 7 kadın (%35), grup 2 de ise 7 erkek (%35) ve 13 kadın (%65) çalışmaya dahil edilmiştir.

Flöresein ile oküler yüzey boyanması her iki grup arasında değerlendirildiğinde; Grup 1'de 20 kişiden 6 kişide Oxford Evrelemesi'ne göre evre 1 boyanma izlenmiş olup; Grup 2'de ise SİT öncesi 5 kişide evre 1 boyanma izlenmiştir. Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde her 2 grup arasında flöresein ile boyanma açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,723$). Lizamin yeşili ile boyanma grup 1'de 1 hastada izlenmiş olup Grup 2'de SİT öncesinde 4 hastada boyanmanın olduğu gözlenmiş ve boyanma paternleri Oxford Evrelemesi'ne göre Evre 1 olarak belirlenmiştir. Bu veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,342$).

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen gruplardaki bireylerin demografik verilerinin karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)

	Grup 1 (n=20)		Grup 2 (n=20)		p değeri(Ki-Kare Testi)
Flöresein ile Boyanma	var	6 (%30)	var	5 (%25)	0,723
	yok	14 (%70)	yok	15 (%75)	
Lizamin Yeşili ile Boyanma	var	1 (%5)	var	4 (%20)	0,342
	yok	19 (%95)	yok	16 (%80)	

Tablo 7. Oküler yüzey boyanmalarının gruplar arasında karşılaştırılması

	KONTROL Grup 1 (n=20)	HASTA Grup 2 (n=20)	p değeri(Mann Whitney U Testi)
Yaş Ortalaması (yıl), min-maks	26,5±6,8 (20-46)	24,4±7,4 (18-34)	p=0.106

İki grup arasında gözyaşı fonksiyon testleri olan GKZ ve Schirmer testi arasındaki istatistiksel değerlendirme Mann-Whitney U Testi ile yapılmıştır. Grup 1’de ve Grup 2’nin SİT öncesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,341, p=0,341).

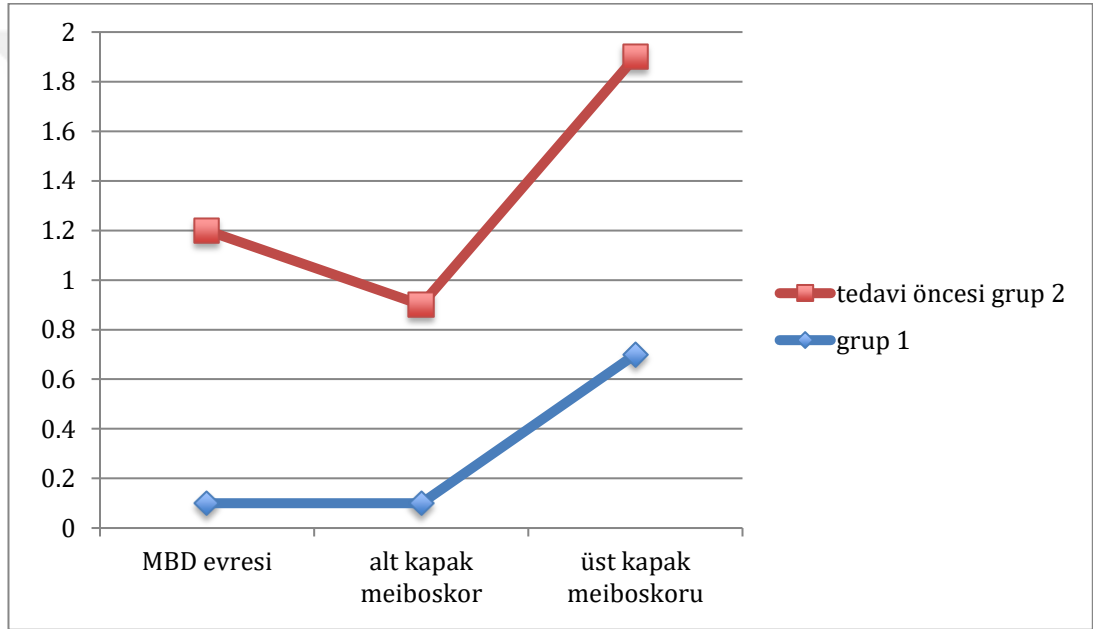
Tablo 8. Gözyaşı fonksiyon testlerinin gruplar arasında karşılaştırılması (ortalama± standart sapma)

Gözyaşı Fonksiyon Testleri	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	p değeri (Mann- Whitney U testi)
(sn)	11,0±2,4	11,0±0,8	0,341
Schirmer testi (mm/5 dk)	12,5±3,2	14,0±1,7	0,341

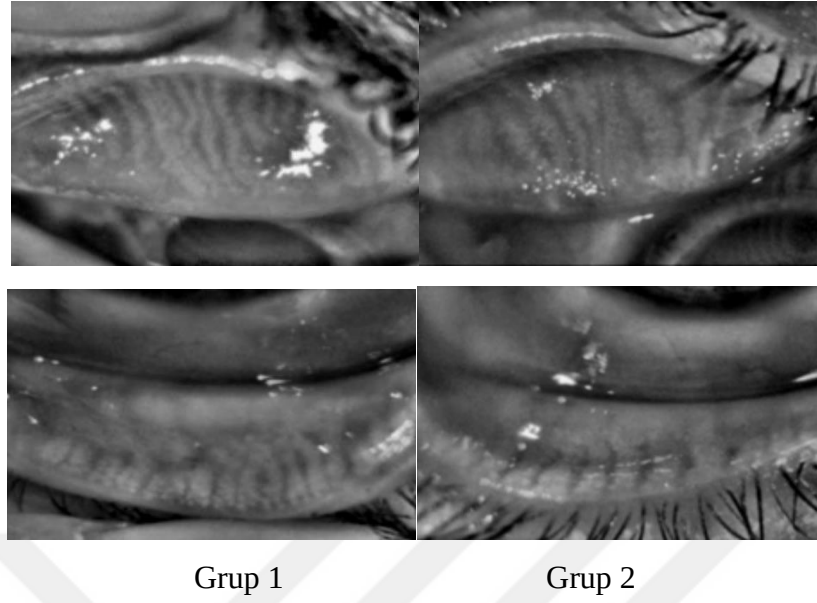
Gruplar arasında MBD’yi karşılaştırmak için kontrol ve hasta grubundaki bireylerin alt kapak, üst kapak meiboskorları ve MBD evreleri değerlendirilip istatistiksel analiz için Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Her üç değerin de tedavi öncesi grup 2 hastalarında grup 1’e göre daha yüksek olduğu izlenmiştir (her değişken için p<0,005).

Tablo 9. Meibomian Bez Disfonksiyonu ve meiboskorların gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)
MBD Evresi	0,1±0,3	1,1±0,7
Alt Kapak Meiboskor	0,1±0,3	0,9±0,5
Üst Kapak Meiboskor	0,7±0,5	1,3±0,4



Grafik 1. Meibomian Bez Disfonksiyonu ve meiboskorların gruplar arasında karşılaştırılması



Resim 6. Grup 1'in ve Grup 2'nin sistemik isotretinoin tedavisi öncesi alt ve üst kapak meibografi görüntüleri

Gruplar arasında OSDI skorları değerlendirildiğinde her iki gruptaki skorların istatistiksel olarak benzer olduğu izlendi (T Testi'ne göre $p=0,063$).

Tablo 10. Oküler Yüzey Hastalık İndeksi skorlarının gruplar arasında karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	p değeri (T testi)
OSDI Skoru Ortalaması	20,9 $\pm$ 13,7	13,2 $\pm$ 12,3	0,063

(OSDI: Oküler yüzey hastalık indeksi)

Gruplar arasında kornea duyarlılığı Cochet Bonnet Esteziometri ile değerlendirilerek elde edilen veriler Friedman Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,833$).

Tablo 11. Cochet-Bonnet Esteziometri ile değerlendirilen kornea hassasiyeti değerleri (ortalama± standart sapma)

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	p değeri (T testi)
Ortalama Basınç	11,04±0,16/0,0113 mm ² /mg	11,03±0,18/0,0113 mm ² /mg	0,973

İVKM ile bazal epitel hücre yoğunluğu gruplar arasında Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Gruplar arasında subbazal sinir pleksusu İVKM ölçümlerinin karşılaştırılması amacıyla uzun sinir lifi sayısı, toplam sinir lifi sayısı, toplam sinir lifi yoğunluğu ve tortuozone değerleri incelenmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirmede gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 12. Gruplar arasında bazal epitel hücre yoğunluklarının karşılaştırılması (ortalama± standart sapma)

İn Vivo Konfokal Ölçüm Parametreleri	Epitel Hücre Yoğunluğu
Grup 1 (n=20)	4945,4±195,6
Grup 2 (n=20)	4990,9±380,8
p değeri (Mann-Whitney U Testi)	0,644

Tablo 13. Gruplar arasında subbazal sinir pleksusu in vivo konfokal mikroskopi ölçümlerinin karşılaştırılması (ortalama± standart sapma)

İn Vivo Konfokal Ölçüm Parametreleri	Uzun Sinir Lifi Sayısı (sinir/mm ²)	Total Sinir Lifi Sayısı (sinir/mm ²)	Total Sinir Lifi Yoğunluğu (µm/mm ²)	Tortuozone
Grup 1 (n=20)	3,7±0,7	8,2±2,1	1586,9±348,5	1,3±0,7
Grup 2 (n=20)	3,4±0,9	7,6±1,6	1634,1±240,7	1,3±0,5
p değeri (Mann-Whitney U Testi)	0,149	0,150	0,621	0,149

4.2. SİSTEMİK İSOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN TEDAVİ SÜRESİNCE DEĞERLENDİRİLMESİ

Grup 2'nin tedavi öncesinde değerlendirilmesinin ardından hastalara HÜTF Dermatoloji ABD'nin hastanın kilosuna ve klinik bulgularına uygun olarak öngördüğü dozda SİT başlandı. Hastaların oküler yüzey, meibografi ve İVKM ile değerlendirilmesinin 3 aylık takipteki değişimi incelendi. Tedavi süresince hastalara 0,5-1mg/kg dozunda isotretinoin tedavisi başlanmış; 11 hasta (%55) günlük 20 mg, 5 hasta (%25) günlük 30 mg, 4 hasta (%20) ise günlük 10 mg dozunda ilaç almıştır. Grup 2'nin tedavi öncesi, tedavinin birinci ve üçüncü ayı içindeki değerleri kendi içinde istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

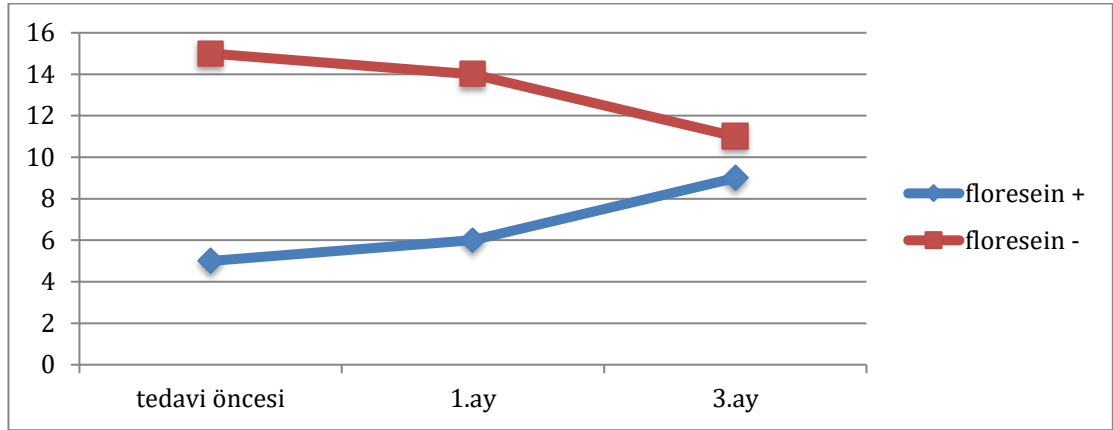
Tablo 14. Hastaların kullandığı isotretinoin dozları

İsotretinoin dozu	10 mg	20 mg	30 mg
Hasta sayısı(n=20)	4 (%20)	11 (%55)	5 (%35)

Tedavi öncesi 5 hastada Oxford Skalası'na göre Evre 1 flöresein ile oküler yüzey boyanması tespit edilmiştir. Tedavinin 1. ayı sonunda 6 hastada evre 1 boyanma kaydedilirken tedavinin 3. ayı sonunda ise toplam 9 hastada evre 1 boyanma izlenmiştir. Bu veriler Cochran Q Testi ile istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; tedavi öncesi ve birinci ay ile ($p=0,910$), tedavinin birinci ve üçüncü ayının değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken ($p=0,199$); tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,043$).

Tablo 15. Flöresein ile oküler yüzey boyanmasının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)

Flöresein ile Kornea Boyanması	p değeri (Cochran Q Testi)
İlaç Öncesi(n=20) ve 1. Ay(n=20)	0,910
İlaç Öncesi(n=20) ve 3. Ay(n=20)	0,043
1. Ay(n=20) ve 3. Ay(n=20)	0,199



Grafik 2. Flöresein ile oküler yüzey boyanmasının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Lizamin yeşili ile oküler yüzey boyanması tedavi öncesinde 4 hastada (%20) saptanmış olup tedavi süresince boyanma paterninde ve yaygınlığında değişiklik gözlenmemiştir. Cochran Q Testi ile yapılan istatistiksel analizde ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Aynı şekilde Cochet Bonnet Esteziometri ile ölçülen kornea duyarlılıklarında tedavi süresince gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 16. Lizamin yeşili ile oküler yüzey boyanmasının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması (ortalama± standart sapma)

	Lizamin yeşili ile oküler yüzey boyanması var/yok
İlaç öncesi (n=20)	4 (%20) /16 (%80)
1. ay (n=20)	4 (%20) /16 (%80)
3. ay (n=20)	4 (%20) /16 (%80)

GKZ tedavi süresince farklılık gösteren bir parametre olmuştur. Tedavi öncesi ile tedavinin üçüncü ayı arasında anlamlı azalma meydana geldiği Cochran Q Testi ile gösterilmiştir.

Tablo 17. Göz yaşı kırılma zamanının tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri (ortalama± standart sapma)

	Gözyaşı Kırılma Zamanı (mean ve standart deviasyon)
İlaç Öncesi (n=20)	10,8±0,8
1. Ay (n=20)	10,3±1,0
3. Ay (n=20)	9,8±0,8

Tablo 18. Göz yaşı kırılma zamanının tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Gözyaşı Kırılma Zamanı	p değeri (Friedman Testi)
İlaç Öncesi(n=20) ve 1. Ay(n=20)	0,399
İlaç Öncesi(n=20) ve 3. Ay(n=20)	0,017
1. Ay(n=20) ve 3. Ay(n=20)	0,618

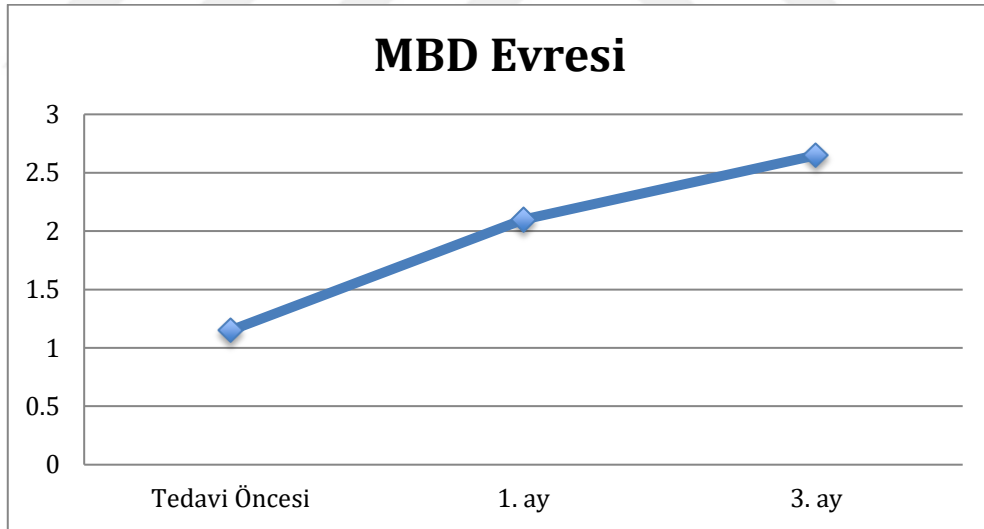


Grafik 3. Göz yaşı kırılma zamanının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Tedavi süresince MBD evresinin değerlendirilmesi için her hasta ayrıntılı oküler yüzey muayenesinde değerlendirilmiştir. Tedavi süresince MBD evreleri Friedman testi ile değerlendirilmiş ve tedavi öncesi ile birinci ay ve tedavi öncesi ile üçüncü aylar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.005$).

Tablo 19. Meibomian bez disfonksiyonu evresinin tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri

	Meibomian bez disfonksiyonu evreleri (ortalama)
İlaç Öncesi (n=20)	1,15
1. Ay (n=20)	2,10
3. Ay (n=20)	2,65

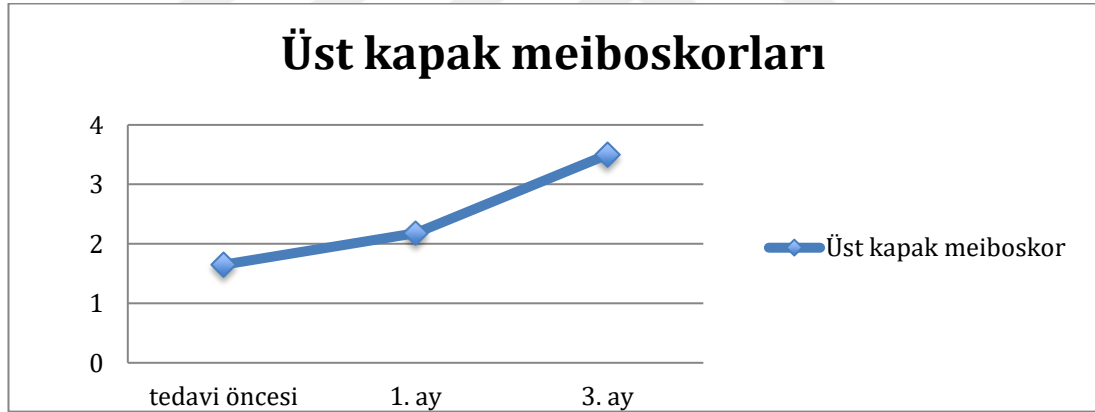


Grafik 4. Meibomian bez disfonksiyonu evresinin tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması

Üst kapaklar için meiboskorlar değerlendirildiğinde, tedavi öncesi ile tedavinin birinci ayı ve tedavi öncesi ile tedavinin üçüncü ayı sonundaki değerler Friedman Testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değişim çıkmış ($p<0,005$) ve tedavi ile beraber meiboskorlarda artış görülmüştür.

Tablo 20. Üst kapak meiboskorlarının tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri

	Üst Kapak Meiboskor değerleri
İlaç Öncesi (n=20)	1,65
1. Ay (n=20)	2,18
3. Ay (n=20)	2,45



Grafik 5. Üst kapak meiboskorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi

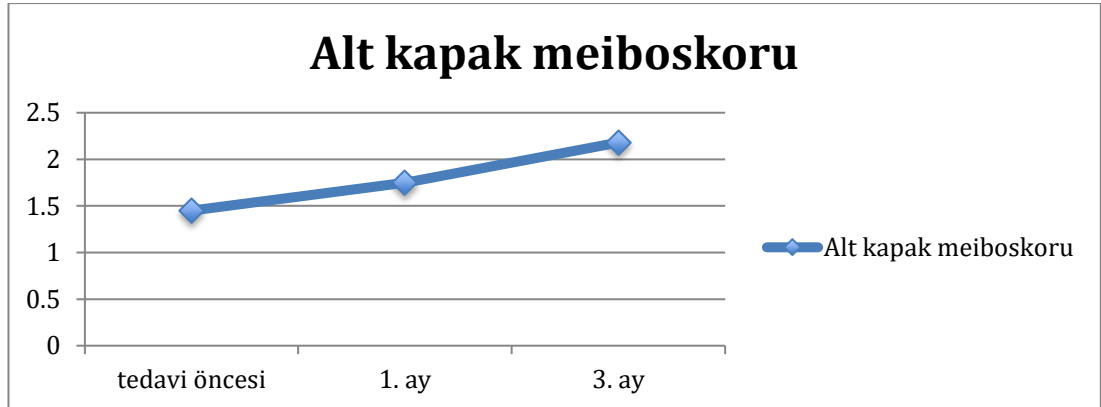
Alt kapaklar için meiboskorlar değerlendirildiğinde ise ilaç öncesi ile üçüncü ay değerleri ve birinci ile üçüncü ay sonundaki değerler arasında Friedman testi ile anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0,005$).

Tablo 21. Alt kapak meiboskorlarının tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri

	Alt Kapak Meiboskor değerleri
İlaç Öncesi (n=20)	1,45
1. Ay (n=20)	1,75
3. Ay (n=20)	2,18

Tablo 22. Alt kapak meiboskorlarının tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel analizi

Alt Kapak Meiboskor Değerleri	p değeri (Friedman Testi)
İlaç Öncesi(n=20) ve 1. Ay(n=20)	0,910
İlaç Öncesi(n=20) ve 3. Ay(n=20)	0,008
1. Ay(n=20) ve 3. Ay(n=20)	0,022

**Grafik 6.** Alt kapak meiboskorların tedavi öncesi ve sonrası değişimi

Schirmer testi değerleri ve OSDI skorları tedavi süresince karşılaştırılmış ve her iki parametre Friedman Testi ile değerlendirilmiş olup aylar arasındaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,101$, $p=0,101$).

Tablo 23. Tedavi süresince OSDI skoru ve Schirmer testi değerlerindeki tedavi öncesi ve sonrası değişim (ortalama $\pm$ standart sapma)

	Schirmer Değerleri	OSDI Skoru
İlaç Öncesi (n=20)	13,5 $\pm$ 1,7	13,2 $\pm$ 2,2
1. Ay (n=20)	13,7 $\pm$ 1,3	16,8 $\pm$ 1,7
3. Ay (n=20)	13,2 $\pm$ 1,6	14,7 $\pm$ 2,0

İVKM ile değerlendirilen bazal epitel hücre yoğunluğu istatistiksel olarak Friedman Testi ile değerlendirilmiştir. Epitel hücre yoğunluğunun tedavi süresi içindeki değişiminde anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,610$).

Tablo 14. Bazal epitel hücre yoğunluklarının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)

Konfokal Ölçüm Parametreleri	Epitel Hücre Yoğunluğu
Tedavi öncesi	4990,9 $\pm$ 388,8
1.ay	4897,5 $\pm$ 397,1
3.ay	4995,3 $\pm$ 366,2

İVKM’de subbazal sinir pleksusu uzun sinir lifi sayısı, total sinir lifi sayısı, total sinir lifi yoğunluğu ve sinir tortuoziteleri açısından değerlendirilmiş ve gruplar arasında istatistiksel farklılık izlenmemiştir.

Tablo 25. Subbazal sinir pleksusu ölçümlerinin karşılaştırması tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma)

İVKM Ölçüm Parametreleri	Tedavi öncesi	1.ay	3.ay	p değeri (Friedman Testi)
Uzun Sinir Lifi Sayısı (sinir/mm2)	3,4 $\pm$ 0,9	3,3 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 0,9	0,717
Total Sinir Lifi Sayısı (sinir/mm2)	8,2 $\pm$ 2,1	8,3 $\pm$ 1,8	8,0 $\pm$ 2,3	0,446
Total Sinir Lifi Yoğunluğu (μ m/mm2)	1634,1 $\pm$ 240,7	1623,6 $\pm$ 255,7	1649,0 $\pm$ 232,3	0,204
Tortuožite	1,3 $\pm$ 0,7	1,1 $\pm$ 0,9	1,5 $\pm$ 0,2	0,236

Tedavi süresince belirgin farklılık gösteren MBD evresi, alt ve üst kapak meiboskorları diğer değişkenlerle, Genelleştirilmiş Eşitlik Denklemleri (Generalized Estimating Equations) ile karşılaştırılmış olup, bazı değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştur.

MBD evreleri ile GKZ ve yaş değişkenleri arasında istatistiksel ilişki saptanmıştır. Bu ilişkiye göre; MBD evresinde bir birimlik artışın GKZ’de 0,63 kat kısalmaya, yaştaki her bir birimlik artışın ise MBD evresinde 0,93 kat yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir.

Tablo 26. Meibomian bez disfonksiyonu evresinin diğer parametrelerle ilişkilendirilmesi

MBD evresi ile ilişkilendirilen parametre	p değeri (Genelleştirilmiş Eşitlik Denklemi’ne Göre)	Odds Ratio
İlaç dozu	0,770	0,954
Cinsiyet	0,833	0,581
Flöresein ile boyanma	0,719	2,079
Schirmer	0,298	0,796
GKZ	0,006	0,226
Yaş	0,025	0,919

Üst kapak meiboskorları ile diğer değişkenler Genelleştirilmiş Eşitlik Denklemi'ne göre karşılaştırıldığında; yaş, ilaç dozu, GKZ, Schirmer testi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Üst kapak için ölçülen meiboskorun, yaştaki bir birimlik artış ile 1,14 kat, ilaç dozundaki bir birimlik artış ile 1,29 kat yükseliş gösterdiği izlenmiştir. GKZ'de bir birimlik kısılmanın üst kapak meiboskorunda 3,24 kat, Schirmer'deki bir birimlik kısılmanın ise 2,18 kat artışa neden olduğu hesaplanmıştır.

Tablo 27. Üst kapak meiboskorunun diğer parametrelerle İlişkilendirilmesi

Üst kapak meiboskoru ile ilişkilendirilen parametre	p değeri (Genelleştirilmiş Eşitlik Denklemi'ne göre)	Odds Ratio
Cinsiyet	0,706	1,500
Flöresein ile boyanma	0,166	8,044
Yaş	0,020	1,141
İlaç dozu	0,004	0,285
GKZ	0,001	0,309
Schirmer	0,049	0,459

Alt kapak meiboskorları değerlendirildiğinde, yaş ve GKZ ile anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir. Genelleştirilmiş Eşitlik Denklemi'ne göre, yaştaki bir birimlik artış ile alt kapak meiboskoru 1,07 kat, GKZ'de bir birimlik kısılma ile 3,04 kat alt kapak meiboskor artışı meydana gelmiştir.

Tablo 28. Alt kapak meiboskorunun diğer parametrelerle İlişkilendirilmesi

Alt kapak meiboskoru ile ilişkilendirilen parametre	p değeri (Genelleştirilmiş Eşitlik Denklemi'ne göre)	Odds Ratio
Cinsiyet	0,681	0,759
Flöresein ile boyanma	0,729	0,737
İlaç dozu	0,522	0,939
Yaş	0,043	0,926
GKZ	0,005	0,328
Schirmer	0,213	0,732

5. TARTIŞMA

Meibomian bezler sebace bez yapısında olup lipid ve protein karışımı salgıları sayesinde düzgün bir oküler yüzey oluşturmakta, bakteri kolonizasyonunu engellemekte ve gözyaşı film tabakasının stabilizasyonunu sağlamaktadır. MBD evaporatif kuru gözün en sık nedenidir (43). Sıklığı yaş ve etnik kökene göre değişmekle birlikte ileri yaşta androjenlerin azalması, genç bireylerde ise 13-cis-retinoik asit tedavisi önemli faktörlerdir (25). Seboreik değişikliklere neden olan çeşitli cilt hastalıkları ve bunların tedavisinde yaygın kullanımı olan SİT skatrisyel olmayan MBD'ye neden olmaktadır. Bunun nedeni ise bezlerin kanallarında hiperkeratinizasyon yaparak kanal ağzlarını tıkamaları ve bez yapısında morfolojik değişikliklere ikincil olarak bez fonksiyonlarının bozulmasıdır. Artmış yağ içerikli bez sekresyonunun kanallarda ve bez içerisinde birikimiyle; bezlerde zaman içerisinde atrofi meydana gelmektedir. Bu değişiklikler hem bez yapılarında hem de kapaklarda inflamatuvar değişikliklere yol açmaktadır (10).

SİT, başta akne vulgaris olmak üzere pek çok seboreik cilt hastalığında sıklıkla kullanılmakta olan bir tedavidir ve çalışmamızda bu tedavinin akne vulgaris hastalarında oküler yüzey üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Akne vulgaris hastalığının sebace bez yapısındaki meibomian bezlerde daha önceki çalışmalarla ortaya konulan etkilerinden yola çıkarak, oküler yüzey değişikliklerini tedavi boyunca sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık. Sonuç olarak, bu etkilerin ağırlıklı meibomian bezleri etkilemesi ile ilişkili olduğunu, kısa süreli tedavide bu bezlerdeki yapısal değişikliklerin belirgin olduğunu ve göz yaşı film tabakasının yapısındaki bozulmanın hem kliniğe hem de oküler yüzey muayenesine yansıdığını gözlemledik.

Ciltteki sebace bezlerin inflamasyonu ve artmış sebum üretimi sonucunda meydana gelen bu kronik cilt hastalığında, literatürdeki çalışmalarda vurgulandığı gibi; meibomian bezlerin göz kapaklarının tarsal kesiminde yerleşmiş sebace bez niteliğinde olması bu bezlerin yüksek oranda etkileneceğini göstermektedir (5, 8, 9). Çalışmamızda Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'nden refere edilen hastaların tedavi öncesinde ön segment muayenelerinde bez ağzlarında tıkanıklığın ve yağlı salgının kontrol grubuna göre daha sık olduğu gözlenmiştir. MBD evresi birinci

(kontrol grubu) ve ikinci grup (hasta grubu) arasında karşılaştırıldığında ikinci grupta daha yüksek klinik evrelerin olduğu, alt ve üst kapaklarda meibografi ile yapılan ölçümlerde bez kanal ağızlarındaki kesintinin daha fazla olması nedeniyle meiboskorların da daha yüksek olduğu ve bezlerdeki yapısal ve fonksiyonel farklılığın belirginliği dikkati çekmiştir. Bezlerde yüksek oranda üretilen seboreik salgının kanal ağızlarını tıkamış olmasıyla açıklanabilecek bu durum ayrıca, akne vulgarise yol açan vücuttaki androjen ve steroid hormon dengesizliğinin aslında MBD'nin de önemli bir nedeni olması ve sıklıkla bu hastalarda izlenmesiyle de açıklanabilir (44). Bu bulgular ışığında, akne vulgarisin varlığını MBD'nin önemli bir nedeni olarak kabul edebiliriz.

Akne vulgaris kronik süreçte klinik alevlenmeler ve remisyonlar ile seyretmektedir. Tedavide topikal ilaçlara yanıt alınamadığında çeşitli tedavi şemalarına ve klinisyenin kararına bağlı olarak isotretinoin sistemik olarak kullanılmaktadır. İsoetretinoin, A vitamini metabolizması sonucunda vücutta doğal olarak oluşan bir moleküldür. Sentetik olarak 1955 yılında üretilen, birinci nesil monoaromatik retinoidler içerisinde yer alan isotretinoinin piyasaya sürüldüğü ilk yıllardan bu yana dermatoloji kliniklerinde sıklıkla kullanılan bir ilaç olup hala popülerliğini korumaktadır. Tedaviye dirençli akne vulgaris vakalarında, uzun süreli remisyonu beraberinde getirdiği ve hastalık aktivitesini tam olarak baskıladığının gözlenmesi, birincil kullanım alanının akne vulgaris olmasına neden olmuştur. Diğer topikal ve sistemik retinoidlerden farkı, sebum üretimini vücuttaki tüm sebace bezleri etkileyerek baskılamasıdır (45). Sebace bezler ciltte yaygın olarak bulunan; sebum, lipid ve hücre debrisini içeren holokrin yapıda bezlerdir. Meibomian bezler de bu yapıdaki bezlerden olup, kanal ağızları göz kapağından direk cilde açılmaktadır (46).

Akne vulgaris tedavisinde SİT için önerilen günlük tedavi dozu 0,5-1 mg/kg olarak belirlenmiştir. İnflamasyon düzeyine göre günlük dozun 0,5 mg/kg'ın altında tutulabileceği veya aralıklı tedavi rejimleri uygulanabileceği yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir (48). Bugün kabul edilen görüş nükslerin azaltılmasındaki en önemli faktörün günlük dozdan çok alınan kümülatif doz olduğudur (47, 48). Sebace glandlar üzerinde isotretinoin etkisinin doz bağımlı olduğu bilinmektedir ve

10-20 mg/gün gibi düşük dozlarda sebase gland hacmini %35-68, sebum sekresyonunu ise %90-95 oranında azalttığı gösterilmiştir (49). Lambert ve arkadaşları bir ay boyunca 18 adet deney hayvanını üç gruba ayırmış; birinci gruba 1-2 mg/kg, ikinci gruba 10 mg/kg, üçüncü gruba ise 20 mg/kg'lık günlük dozlarda SİT uygulamışlardır (50, 51). İlk grupta bez yapılarının morfolojik olarak doğal olduğu, ikinci ve üçüncü gruplarda ise bezlerde bulunan asiner yapılarda belirgin azalma meydana geldiği gözlenmiş ve bu bulgu morfolojik ölçümlerle kanıtlanmıştır. Asiner doku miktarlarında birinci grupta ortalama %5, ikinci grupta %62.5 ve üçüncü grupta ise %75 oranında azalma, histolojik incelemelerde ise grup iki ve üçte kanal epitellerinde kalınlaşma ve lipid salgılayan asiner hücrelerde belirgin azalma tespit edilmiştir. Yüksek dozda tedavi alan hayvanlarda aynı zamanda kapak kenarında belirgin kızarıklık da gözlenmiş ve bu bulgu da MBD'ye ikincil gelişen kuru göz ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda göz kapakları histopatolojik olarak incelendiğinde; dokuda belirgin inflamasyon artışı, ödem ve stromada lenfositik hücrelerde artış görülmüştür (51). Bu çalışmaya ek olarak Melnik ve arkadaşları ciltteki diğer sebase bezleri etkilediği gibi benzer yapıda olan meibomian bezleri de etkilediğini göstermek için isotretinoin'in hücre düzeyinde onarım ve çoğalmadan sorumlu olan FoxO geninin transkripsiyonunu azaltarak sebositlerde lipid sentezini, hücre proliferasyonunu azalttığını ve apoptozisi arttırdığını yaptığı çalışmayla göstermiştir (52).

Çalışmamızda ilaç dozları hastaların klinik bulgularına ve kilolarına göre belirlenmiş olup, benzer tedavi rejimleri uygulanmıştır. Tedavi süresince, literatürdeki bu bilgiler ile uyumlu olarak alt ve üst kapak meiboskorlarının, meibografi ile incelenmesinde süre ile doğru orantılı artış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca alt ve üst kapak meiboskorlarının ilaç dozundan etkilendiği sonucu da çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak izlenmiştir. Üst kapak meiboskorlarının, ilaç dozundan daha fazla etkilendiği yapılan istatistiksel analizler sonucunda görülmüş olup, bu durumun bezlerin üst kapakta daha geniş bir alana dağılmış olması ve ilaç etkisine daha büyük bir yüzeyde maruz kalmasından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda kullandığımız, bez kanal ağızlarındaki kesintiyi ve bez yapısını değerlendirdiğimiz meibografi, ayrıntılı inceleme yapmamızı sağlayan, invaziv olmayan bir tetkik olup bezler hakkında objektif bilgi vermektedir (53, 54). Klinikte kullandığımız meibografinin temeli ilk olarak 1977 yılında Tapie tarafından atılmış ve UV ile infrared ışığı kullanarak bezlerin yapısı incelenmiştir. Jester ise 1982 yılında tekniği geliştirerek tavşanlarda MBD'yi incelemiştir (55). Günümüzde kullanılan meibografi ilk olarak 2008 yılında Arita ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan temas gerektirmeyen teknikle çalışan cihazdır (38). Bu cihaz sayesinde ölçümler hasta konforu açısından daha rahat, hızlı ve kolay yapılabilir. Arita ve arkadaşları 2008 yılında bu ölçümleri sınıflandırırken 'meiboskor' kavramını meydana getirmişlerdir (38). Meiboskor belirlenirken, görüntüsü alınan bezlerdeki kayıp yüzdesi alınmış, buna göre sınıflandırma yapılmış ve skorların klinik bulgularla korelasyonunun olduğu da gözlenmiştir. Meibografi ile yaptığımız ölçümler, MBD klinik evrelemesinden daha objektif sonuçlar vermiştir. Aynı zamanda bezlerin görüntüleri de kayıt edilebildiği için sonuçlar daha güvenilir olmuştur. Çalışmamızda meibografi ile yapılan ölçümlerde en belirgin farkın tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayı sonundaki değerlerde olduğu hem meibografi ile yapılan ölçümlerde hem de klinik evrelemede gösterilmiştir.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, Ding ve arkadaşlarının isotretinoin'in etkilerini hücresel düzeyde incelediği bir çalışmada, alt göz kapaklarından ektropiyon eksizyonu ile elde edilen konjonktiva ve meibomian bez epitel hücreleri izole edilmiş ve hücre kültürlerinde incelenmiştir (5). Kültürlerin bir kısmı isotretinoin ile; kontrol hücreleri ise etanol ile muamele edildikten sonra canlılık tespiti için Annexin V ve Propidium Iodide ile akım sitometrik incelemeye alınmışlardır. Sonuçta, 2 μ M'lik dozda isotretinoin ile muamele edilen hücrelerde 2. günden itibaren hücre çoğalmasında belirgin azalma izlenmiştir. Ek olarak, 4 günlük ilaç maruziyetinin sonunda bez epitel hücrelerinin sayısında 1, 2, 5 ve 10 μ M'lik dozlara göre karşılaştırıldığında doz bağımlı olarak belirgin azalma izlenmiştir. Özellikle 5 ve 10 μ M'lik dozlarda hücre sayısında azalmaya ek olarak hücre yapılarında da belirgin bozulma olduğu görülmüştür. Bu doz bağımlı etki hücrelerde mitokondriyal Tetrazolium miktarının ölçümü ile de belgelenmiştir. Aynı çalışmada

konjunktiva hücrelerinin isotretinoin etkisine hassasiyetinin daha az olduğu, ilaç dozu 1 μ M olan grupta konjunktival hücrelerin proliferasyonunun etkilenmediği, 5 μ M dozda dahi hücre yapısının değişmediği gösterilmiştir (5). Çalışmamızda konjunktiva hücrelerindeki etkilenmenin varlığını ağırlıklı olarak hasarlı alanlarda boyanma sağlayan lizamin yeşili ile değerlendirdik. Ding ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak tedavi süresince lizamin yeşili ile oküler boyanma miktarının artmadığını izledik.

SİT'in uzun süredir piyasada olması ve yaygın kullanımı nedeniyle oküler yüzey yan etkileri bazı çalışmalarda mevcut kayıtlar üzerinden incelenmiştir. Neudorfer ve arkadaşları, elektronik medikal kayıtlar üzerinden en az 4 hafta süreyle 14682 SİT alan hastaları değerlendirmişlerdir (8). Hasta grubunda belirgin olarak daha sık gözlenen bulgular; akut konjonktivit, hordeolum, şalazyon, blefarit ve kuru göz şikayetleri olmuştur. Bu bulguların MBD ile yüksek oranda ilişkili olması dikkati çekmiştir. Fraunfelder ve arkadaşları ise ilacın piyasaya sürülmesinden itibaren Roche'a bildirilen 2741 vakanın yan etkilerini derlemişlerdir (30). Yan etkileri kesin, olası, muhtemel ve nadir olarak sınıflandırmışlardır. Kesin kategorisinde yer alan yan etkiler bezin sekresyon niteliğinde kalitatif ve kantitatif değişiklikler, blefarokonjonktivit ve kontakt lens intoleransı şeklinde olmuş ve bu sonuçların da ilaç sonrası gelişen MBD ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Buna ek olarak Fraunfelder SİT'in kesin etkilerinin meibomian bezler üzerinde; meibomit, artmış sekresyon viskozitesi, atrofi ve artmış Staphylococcus kolonizasyonu olduğunu, gözyaşı salgısı ve gözyaşının içeriğinde de değişikliklere yol açtığını vurgulamıştır (56). Bu sonuçlar da bizim sonuçlarımızla oldukça benzer olup, değerlendirdiğimiz bulguların hastalarda mevcut olan MBD'nin SİT ile belirginleşmesi sonucu meydana geldiğini düşündürmüştür.

Rismondo ve arkadaşları literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak isotretinoin ve metabolitlerinin lakrimal bezden sekrete edilerek gözyaşına geçişini incelemiştir (57). Deney hayvanlarının bir kısmına klinikte kullanılan dozlarda (2,3 mg/kg toplamda 10 mgx2) 7 ile 15 gün arası süreyle; bir kısmına ise Kamm'ın (58) belirttiği toksik dozlardan daha düşük olacak şekilde, yüksek dozda (50 mg x 2) 1,5 ile 5 gün süreyle sistemik tedavi verilmiştir. Tedavi alırken tavşanlara sistemik

pilokarpin verilmiş ve gözyaşları toplanmıştır. Toplanan gözyaşları yüksek basınçlı lipid kromatografi (HPLC) ile isotretinoin metabolitlerinin varlığı yönünden incelenmiştir. Gözyaşlarında 340 nm’de absorbans artışı izlenmiş ve bu artışın ilaç almayan tavşanların gözyaşında görülmediği tespit edilmiştir. Yüksek doz ile tedavi verilen tavşanlarda bu absorbans artışının daha yüksek oranlarda olduğu izlenmesine karşın bu artışın tedavinin 3. gününden itibaren stabil seyrettiği ve değişmediği de görülmüştür. Çalışmanın hastalarla yapılan kısmında ise 25 hasta (yaşları 20 ile 30 arası olan 12 kadın ve 3 erkek hasta) çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan 10 tanesinin tedavi ile kuru göz gelişmesi nedeniyle gözyaşları alınamamış; geriye kalan hastaların ise 1., 2., 3. ve 4. aylarda gözyaşları toplanarak incelenmiştir. Gözyaşındaki metabolit konsantrasyonları incelendiğinde ise bu değerlerin tedavinin süresi ile ilişkili olmadığı ve deney hayvanlarındaki gibi stabil kaldığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak her iki grupta ilacın plazma konsantrasyonunun artmasına karşın gözyaşında stabil kalmasının nedeninin, bu metabolitlerin proteinlere bağlı olarak taşınmasıyla lakrimal bezlerden sekrete edilebilmesinin oldukça kısıtlı olduğunu düşündürmüştür (57). Bu çalışmadan yola çıkarak tedavinin bazal aköz göz yaşı üretimini belirgin olarak etkilemediğini söyleyebiliriz.

Üretilen aköz gözyaşı miktarını ölçen, ilk olarak 1903 yılında uygulanan Schirmer testi ile, obstüriktif MBD ile gözyaşı eksikliğine bağlı gelişen kuru gözü üretilen gözyaşı miktarını ölçerek ayırabilmekteyiz (59, 60). Çalışmamız süresince, Schirmer test sonuçlarının anlamlı olarak azalmaması da bize hastalarımızda literatür bilgisiyle uyumlu olarak üretilen bazal aköz gözyaşı miktarının etkilenmediğini göstermiştir. Bu testin aköz gözyaşının bazal sekresyonunu ölçmesi ve SİT’in etkisinin de lakrimal bezlerden daha çok meibomian bezler üzerine olmasıyla, aköz göz yaşı sekresyonunu belirgin etkilememesiyle de açıklanabilmektedir.

Çalışmamızda tedavi süresi uzadıkça GKZ’nin kısaldığını ve flöresein ile oküler yüzeyinde boyanma tespit edilen hasta sayısının arttığı saptanmıştır. Göz yaşı film tabakasının stabilizasyonu ile ilişkili olan bu testlerden GKZ, ilk olarak 1969 yılında Norn tarafından tanımlanmış, non invaziv, ucuz bir yöntemdir (60). MBD gözyaşı filminde lipid eksikliğiyle artmış evaporasyona neden olmaktadır. Literatürde bulunan çalışmalarda MBD’de GKZ’de kısıalma meydana geldiği pek

çok kez gösterilmiştir. Ancak gözyaşı yetmezliğine ve artmış evaporasyona neden olan pek çok farklı durumda da GKZ kısalması olması nedeniyle bu test MBD için tanı koydurucu değildir (61). Flöresein ise gözyaşı filmini işaretlemekte; konjonktiva ve kornea epitelindeki hasarlı alanları boyamaktadır. Aynı zamanda GKZ ölçümünde de kullanılmaktadır. Bu boya gözyaşı ve oküler yüzeyde MBD nedeniyle gelişen değişiklikleri saptamada klinik pratikte kullanılmaktadır ancak bu tetkikler de yalnızca hastalığın yaygınlığını belirlemeye yardımcı olmakta ve altta yatan nedeni belirlemede yetersiz kalmaktadır (62). GKZ ve flöresein ile oküler yüzey boyanması ile ilgili bulgularımız literatür ile uyumludur.

Başka bir çalışmada ise Bozkurt ve arkadaşları 40 hastanın, 40 gözü üzerinde SİT'in oküler yüzey ve kuru göz üzerindeki etkilerini incelemiştir (4). Çalışmada bütün hastalara 0,5mg-1mg/kg dozunda günlük tedavi iki ay boyunca uygulanmış olup hastalar; tedavi öncesinde, ikinci ayın sonunda ve tedavi kesilmesinden bir ay sonra değerlendirilmiştir. Ayrıntılı oküler yüzey muayenesi, Schirmer testi, GKZ ve konjonktival flora incelemesi yapıldıktan sonra elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonrasında ikinci ayın sonunda GKZ'si 10 saniyenin altında olan hasta sayısının 20 ye çıktığı tespit edilmiş ve GKZ değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir kısalma olduğu görülmüştür. Aynı şekilde Schirmer değerlerinin ortalaması tedavi öncesi 21.6 mm/5 dakika iken; tedavinin ikinci ayı sonunda 18.48 mm/5 dakika olarak izlenmiş ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Gözlerde yanma, batma hissi, kontakt lens intoleransı gibi subjektif bulguların artışına ek olarak konjonktivada S. Aerus'un kolonizasyonun da SİT ile artmış olduğu izlenmiştir (4). Bu bulguların gelişen MBD'ye ikincil geliştiği ve bez sekresyonunun azalmasıyla da oküler yüzeyde antimikrobiyal etkinin azalmış olduğu da bu çalışmadan çıkarılabilecek sonuçlardır. Bu çalışmanın bizim sonuçlarımızdan farkı, Schirmer Testi değerlerinin de belirgin kısalmasıdır. Ancak literatürde başka çalışmalarda GKZ'de kısalma izlenirken Schirmer sonuçlarında anlamlı değişikliğin görülmediği çalışmalar da mevcuttur.

Kuru göz semptomlarını ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmek için kullanılan anketlerden biri olan Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI) Anketi'nin toplumumuza uygun şekilde validasyonu yapılmıştır (64). OSDI

anketinde kuru göz ile ilişkili, hastaların şikayetleri hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayacak 12 adet soru sorulmaktadır. Bu anketin ve diğer anketlerin ortak noktaları ise; kuru gözün etiyolojisini aydınlatma konusunda eksik kalmalarıdır. OSDI anketinin amacı kuru göz tanısını ve hastalığın şiddetini hızlı ve pratik şekilde belirlemesidir ancak subjektif sonuçlar vermektedir (65, 66). Bizim çalışmamızda hastaların OSDI skorları SİT ile değişim göstermemiştir. Ancak; hastaların tedavinin üçüncü ayında GKZ'lerinde belirgin kısılmayla beraber flöresein ile oküler yüzey boyanma oranlarında artış meydana geldiği görülmüştür. Bu artışa karşın hastaların OSDI skorlarının tedavi süresince anlamlı olarak değişmediği görülmüştür. Bu sonucun, OSDI Anketi'nin hastanın subjektif yakınmalarını sorgulamasından ve tedavi süresinin üç ay gibi kısa bir süre olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Ayrıca, akne vulgarisin SİT öncesinde de meibomian bezleri etkilemiş olmasından dolayı 3 aylık süreçte hastaların subjektif yakınmalarında belirgin değişiklik olmayabileceğini düşündürmüştür.

Literatürde bizim çalışmamıza benzer pek çok çalışma bulunmaktadır. Matthers ve arkadaşlarının 11 hasta üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise meibomian bez, oküler yüzey muayenesinde ve meibografik ölçümler ile SİT öncesi ve tedavinin dördüncü ayının sonunda değerlendirilmiştir (7). Meibografi ile değerlendirilen bezlerin kanalları boyunca belirgin incelme, tortuoze artış ve kanal ağzlarında ise atrofi meydana geldiği görülmüştür. Meibomian bez salgıları değerlendirildiğinde ortalama salgı volümü tedavi öncesi $1,52 \pm 0,68$ iken tedavi sonrası $1,10 \pm 0,33$ olarak belirlenmiştir ve bu değişim anlamlı bulunmuştur ($p < 0,005$). Salgının yoğunluğunun ortalaması alındığında ise tedavi öncesinde, $1,7 \pm 0,9$ iken tedavi sonrasında ise $3,1 \pm 1,2$ olarak belirlenmiştir ($p < 0,005$). Bunlara ek olarak gözyaşında belirgin osmolarite artışı tespit edilmiştir. Bu artışın da artmış MBD'ye ikincil olarak gelişen gözyaşındaki evaporasyon artışına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak Schirmer testi ve rose bengal ile oküler yüzey boyanmasında tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık izlenmemiştir (7).

Başka bir çalışmada ise 60 hastanın 120 gözü SİT öncesi ve tedavi başlangıcından bir buçuk ay ve altı ay sonraki dönemde incelenmiştir (63).

Çalışmadaki hastalara standart dozda 4 ile 7 ay arası sürede tedavi uygulanmış ve hastaların oküler yüzey muayeneleri ile MBD evrenmesi, GKZ, OSDI skorları ve anestezişiz Schirmer testi değerdendirilmiştir. Tedavi öncesi değerdler ile karşılaştırıldığında; bizim sonuçlarımıza benzer olarak MBD evreleri ve GKZ'leri anlamlı değışiklik gösterirken; Schirmer skorlarında anlamlı değışim izlenmemiştir. Ancak bu çalışmada OSDI skorları bizimkinden farklı olarak kısıalma göstermiştir. İleri istatistiksel analizde MBD evrelemesi ile GKZ değerdleri arasında ters orantılı bir korelasyonun varlığı tespit edilmiştir. Ancak OSDI skorları, GKZ, Schirmer testi sonuçları ve bizim çalışmamızdan farklı olarak MBD evresi, ilaç dozları ve tedavi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (63). Biz çalışmamızda da MBD evrelemesi, alt ve üst kapak meiboskorlarının artışı ile GKZ'lerinin kısaldığı yani bu iki değışken arasında ters olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu ve ek olarak üst kapak meiboskor değerdlerinde ilaç dozu ile doğru orantılı korelasyonun varlığını izledik. Çalışmamızda ortaya çıkan başka bir bulgu ise üst kapak meiboskorlarındaki artışın Schirmer skorlarındaki kısıalma üzerinde de etkisi olmasıdır.

Egger ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 55 hasta üzerinde 3 aylık prospektif inceleme yapılmıştır (67). Üç aylık tedavi sonrasında; konjonktival keseden kolonize edilen S. Aerus kolonizasyonu oranının 7.3% den 61.8% e çıktığı, GKZ'lerin ise 69.1% hastada patolojik kısaldığı gözlenmiştir. GKZ'deki belirgin kısıalmaya karşın hastaların sadece 34.5%'unda kuru göze yönelik bulguların geliştiğı izlenmiştir (67). Hastaların GKZ'lerinin kısalmasına karşın kuru göze yönelik şikayetlerinin artmaması bizimkiyle uyumlu bir bulgudur. Bizim çalışmamızda da GKZ'de kısıalma izlenmesine karşın kuru göz bulgularının varlığını ve hayat kalitesi üzerine etkisini inceleyen OSDI anketinin skorlarında belirgin artış izlenmemiştir.

Karalezli ve arkadaşları ise yaş ortalaması (20,3+/-5,3) ve kullanılan ilaç dozu (0,8 mg/kg) bakımından bizim çalışmamızdaki hasta grubuna benzer 50 hasta üzerinde bir çalışma yapmıştır (68). Hastalar 9 ay boyunca gözlenmiş olup; oküler yüzey değışikliklerinin hücre bazında incelenmesi için konjonktival impresyon sitolojileri; gözyaşı film tabakaları incelenmesi için ise anestezişiz Schirmer testi, GKZ ve ek olarak OSDI skorları, rose bengal ile oküler yüzey boyanmaları

incelenmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızla aynı şekilde daha önce oküler yüzey patolojisi tespit edilmiş, kontakt lens kullanma hikayesi olan veya herhangi bir nedenle göz damlası kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Anestezili Schirmer testi ve GKZ değerleri tedavi öncesi (14,72 $\pm$ 1,60/5 dak), (12,84 $\pm$ 1,11 sn); birinci ay sonunda (12,96 $\pm$ 1,30/5 dak), (7,84 $\pm$ 1,39 sn) ve üçüncü ayın sonunda (11,06 $\pm$ 1,13 mm/5 dak.), (11,06 $\pm$ 1,13 sn) değerlendirildiğinde ve istatistiksel olarak karşılaştırıldığında tedavi süresince anlamlı azalma gösterdiği izlenmiştir. İmpresyon sitolojisi değerleri ise Nelson Sınıflaması kullanılarak değerlendirilmiş tedavi öncesi 0,66 $\pm$ 0,71; birinci ayın sonunda 0,88 $\pm$ 0,82; üçüncü ayın sonunda ise 0,84 $\pm$ 0,91 skorları elde edilmiştir. Bu değerler incelendiğinde tedavi süresince anlamlı artışın meydana geldiği ve tedavi ile konjonktiva epitelinde belirgin goblet hücre kaybının geliştiği gösterilmiştir. OSDI skorlarında bizden farklı olarak artış olduğu ve rose bengal ile oküler yüzey boyanması sıklığı ve paterninde ise bizim çalışmamıza benzer olarak üçüncü ayın sonunda başlangıç değerlerine oranla belirgin artış tespit edildiği gözlenmiştir (68).

Çalışmamızda ayrıca İVKM ile korneanın en dışında, bariyer görevi gören ve MBD'ye ikincil evaporatif kuru gözden etkilenme olasılığı yüksek olan bazal epitel tabakasını ve subbazal sinir pleksusunu üç aylık tedavi süresi boyunca değerlendirdik. Bazal epitel tabakasında epitel hücre yoğunluğunu, subbazal sinir lifinde ise uzun sinir lifi sayısı, total sinir lifi sayısı, total sinir lifi yoğunluğu ve tortuozeite yönünden inceledik. Bu parametreler bakımından SİT takip süremiz boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptayamadık. Bu parametreler SİT üzerinde yapılan literatürdeki başka bir klinik çalışmada incelenmemiş olup ilk kez bizim çalışmamızda değerlendirilmiştir.

Yaş faktörünün MBD üzerine etkisi çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Hom ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 398 hasta üzerinde MBD'nin yaş, cinsiyet, kontakt lens kullanımı ile ilişkisi incelenmiş ve yalnızca yaş ile pozitif korelasyon saptanmıştır (69). Çalışmamızda MBD evresi, üst ve alt kapakların meiboskor değişiminin yaş ile doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubumuzun yaş ortalaması literatürdeki çalışma hastalarından küçük olmasıyla birlikte SİT

tedavisinde gelişen MBD'nin yaştaki ufak artışlarla belirginleştiği elimizdeki bulgular ışığında söylenebilir.

Alt ve üst kapak meiboskorlarındaki artışın aynı zamanda GKZ'deki kısılma üzerine olan etkisi de istatistiksel olarak gösterilmiştir. Bez kanal ağızlarındaki kesinti ile lipid tabakanın ve göz yaşının daha instabil hale geldiği ve flöreseinin daha çabuk buharlaştığı da gözlenmiştir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda kontrol grubu ve hasta grubunun tedavi öncesi değerleri, meibomian bez anatomik yapısı ve fonksiyonu açısından anlamlı farklılıklar göstermektedir. Bu sonuç, akne vulgaris nedeniyle dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların oküler yüzey yönünden de değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte üç aylık tedavi süresince hasta grubunda meibomian bezlerde belirgin değişiklikler izlenerek bu değişikliklerin tedavi dozu ve tedavinin süresiyle ilişkisi de araştırılmıştır. Sonuç olarak ilaç kullanım süresiyle meydana gelen toplam etkinin ve ilaç dozunun da önemli olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız, bu konuda yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak, İVKM ölçümleri ile gelişen MBD'nin korneanın dış etkenlere en fazla maruziyeti olan epitel tabakası ve lakrimal fonksiyonel ünitenin bütünlüğünün korunmasında dolaylı olarak önemli yeri olan subbazal sinir tabakası üzerinde üç aylık sürede ve belirttiğimiz dozlarda belirgin bir değişimin gelişmediğini göstermiştir. Çalışmamızın ileride bu konuyla ilgili yapılacak daha ayrıntılı çalışmalar ile de literatüre önemli katkı sağlaması beklenmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1) Hasta grubunun tedavi öncesi bulguları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında MBD evrelemesi, alt ve üst kapak meiboskorları arasında hasta grubunda daha yüksek olmak üzere istatistiksel anlamlı farklılık izlendi (her bir parametre için $p<0,005$).
- 2) SİT süresince; ilaç öncesi ve üçüncü ay sonrası GKZ'deki kısılmanın ($p=0,043$), flöresein ile oküler yüzeydeki boyanma yaygınlığındaki artışın ($p=0,017$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.
- 4) Hastalarda tedavi süresince MBD evrelemesi, alt ve üst kapak meiboskorlarında artış gerek ön segment muayenesiyle, gerekse meibografik ölçümler ile tespit edildi. (her bir parametre için $p<0,005$)
- 5) SİT ile MBD evrelemesindeki artış ile GKZ'nin düştüğü ($p=0,006$) izlendi. Yaştaki artış ile MBD evresinde de artış olduğu görüldü ($p=0,025$).
- 5) Tedavi ile üst kapak meiboskorlarının, ilaç dozu ($p=0,004$) ve yaştaki artışla ($p=0,020$) yükseldiği tespit edildi. Aynı zamanda meiboskor artışı ile GKZ'nin düştüğü ($p<0,001$) ve Schirmer testi sonuçlarının ($p<0,05$) kısaldığı gözlemlendi.
- 6) Alt kapak meiboskorundaki artışın ise ilaç dozunda ($p=0,043$) artış ile yükseldiği tespit edildi. Buna ek olarak alt kapak meiboskor artışıyla GKZ değerlerinde orantılı kısıalma meydana geldi ($p=0,005$).

7. KAYNAKLAR

1. Lerman S. Ocular side effects of accutane therapy. *Lens Eye Toxic Res.* 1992;9(3-4):429-38.
2. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):162-9.
3. Bergler-Czop B, Bilewicz-Stebel M, Stankowska A, Bilewicz-Wyrozumska T. Side effects of retinoid therapy on the quality of vision. *Acta Pharm.* 2016;66(4):471-8.
4. Bozkurt B, Irkec MT, Atakan N, Orhan M, Geyik PO. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12(3):173-6.
5. Ding J, Kam WR, Dieckow J, Sullivan DA. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(6):4341-50.
6. Ju MJ, Shin JG, Hoshi S, Yasuno Y, Lee BH, Tang S, et al. Three-dimensional volumetric human meibomian gland investigation using polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2014;19(3):30503.
7. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *Cornea.* 1991;10(4):286-
8. Neudorfer M, Goldshtein I, Shamai-Lubovitz O, Chodick G, Dadon Y, Shalev V. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. *Arch Dermatol.* 2012;148(7):803-8.
9. Samarawickrama C, Chew S, Watson S. Retinoic acid and the ocular surface. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(3):183-95.

10. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *The Ocular Surface*. 2017;15(4):802-12.
11. Milner MS, Beckman KA, Luchs JI, Allen QB, Awdeh RM, Berdahl J, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;27 Suppl 1:3-47.
12. Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkec M, Benitez del Castillo J, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(9):1168-76.
13. Jacobi C, Dietrich T, Cursiefen C, Kruse FE. [The dry eye. Current concepts on classification, diagnostics, and pathogenesis]. *Ophthalmologe*. 2006;103(1):9-17.
14. Zhang X, M VJ, Qu Y, He X, Ou S, Bu J, et al. Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(7).
15. Zhang X, Volpe EA, Gandhi NB, Schaumburg CS, Siemasko KF, Pangelinan SB, et al. NK cells promote Th-17 mediated corneal barrier disruption in dry eye. *PloS one*. 2012;7(5):e36822.
16. Rocha EM, Alves M, Rios JD, Dartt DA. The aging lacrimal gland: changes in structure and function. *Ocul Surf*. 2008;6(4):162-74.
17. Mishima S, Maurice DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res*. 1961;1:39-45.
18. Gipson IK, Argueso P. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. *Int Rev Cytol*. 2003;231:1-49.
19. Pflugfelder SC. Tear dysfunction and the cornea: LXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(6):900-9 e1.

20. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):75-92.
21. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc.* 1980;51(3):243-51.
22. Bron AJ, Tiffany JM. The meibomian glands and tear film lipids. Structure, function, and control. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:281-95.
23. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf.* 2003;1(3):107-26.
24. Sullivan DA, Schaumberg DA, Suzuki T, Schirra F, Liu M, Richards S, et al. Sex steroids, meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye in Sjogren's syndrome. *Lupus.* 2002;11(10):667.
25. Schirra F, Seitz B, Knop N, Knop E. [Sex hormones and dry eye]. *Ophthalmologie.* 2009;106(11):988-94.
26. Schirra F, Knop N, Knop E. [Dry eye and sex hormones: part 2]. *Ophthalmologie.* 2009;106(11):965.
27. Golebiowski B, Badarudin N, Eden J, You J, Hampel U, Stapleton F. Does endogenous serum oestrogen play a role in meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye? *The British journal of ophthalmology.* 2017;101(2):218-22.
28. McCulley JP, Shine WE. The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):361-5.
29. Baumann A, Cochener B. [Meibomian gland dysfunction: a comparative study of modern treatments]. *J Fr Ophtalmol.* 2014;37(4):303-12.
30. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(3):299-305.

31. Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systemic medications and dry eye. *Ocul Surf.* 2011;9(4):212-26.
32. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. New insights into the morphology and function of meibomian glands. *Exp Eye Res.* 2017;163:64-71.
33. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea.* 2008;27(10):1142-7.
34. Arita R, Minoura I, Morishige N, Shirakawa R, Fukuoka S, Asai K, et al. Development of Definitive and Reliable Grading Scales for Meibomian Gland Dysfunction. *Am J Ophthalmol.* 2016;169:125-37.
35. Yokoi N, Georgiev GA, Kato H, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, et al. Classification of Fluorescein Breakup Patterns: A Novel Method of Differential Diagnosis for Dry Eye. *Am J Ophthalmol.* 2017;180:72-85.
36. King-Smith PE, Begley CG, Braun RJ. Mechanisms, imaging and structure of tear film breakup. *Ocul Surf.* 2018;16(1):4-30.
37. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology.* 1999;106(4):803-10.
38. 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(5):911-5.
39. Ibrahim OM, Matsumoto Y, Dogru M, Adan ES, Wakamatsu TH, Goto T, et al. The efficacy, sensitivity, and specificity of in vivo laser confocal microscopy in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology.* 2010;117(4):665-72.
40. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of

the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1930-7.

41. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22(7):640-50.
42. Pult H, Nichols JJ. A review of meibography. *Optom Vis Sci*. 2012;89(5):E760-9.
43. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(4):1938-78.
44. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res*. 2007;39(2):85-95.
45. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8 Suppl 1:S47-59.
46. Schneider MR, Zouboulis CC. Primary sebocytes and sebaceous gland cell lines for studying sebaceous lipogenesis and sebaceous gland diseases. *Exp Dermatol*. 2018;27(5):484-8.
47. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Teknetzis A, Euthimiadou R, Karakatsanis G. Low-dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2003;23(2-3):41-6.
48. Kaymak Y, Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(10):1256-60.
49. Plewig G, Dressel H, Pflieger M, Michelsen S, Kligman AM. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2(1):31-45.

50. Lambert RW, Smith RE. Pathogenesis of blepharoconjunctivitis complicating 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29(10):1559-64.
51. Lambert RW, Smith RE. Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland. *J Invest Dermatol*. 1989;92(3):321-5.
52. Melnik BC. Isotretinoin and FoxO1: A scientific hypothesis. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(3):141-65.
53. Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20(4):537-47.
54. Wise RJ, Sobel RK, Allen RC. Meibography: A review of techniques and technologies. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26(4):349-56.
55. Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1982;22(5):660-7.
56. Frederick Fraunfelder WC. *Clinical Ocular Toxicology*. 2008:235-6.
57. Rismondo V, Ubels JL. Isotretinoin in lacrimal gland fluid and tears. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(3):416-20.
58. Kamm JJ. Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6(4 Pt 2 Suppl):652-9.
59. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S. Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(5):387-91.
60. Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1969;47(4):865-80.

61. Zengin N, Tol H, Gunduz K, Okudan S, Balevi S, Endogru H. Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea. *Cornea*. 1995;14(2):144-6.
62. Yoon KC, Im SK, Kim HG, You IC. Usefulness of double vital staining with 1% fluorescein and 1% lissamine green in patients with dry eye syndrome. *Cornea*. 2011;30(9):972-6.
63. Caglar C, Senel E, Sabancilar E, Durmus M. Reduced ocular surface disease index (OSDI) scores in patients with isotretinoin treatment. *Int Ophthalmol*. 2017;37(1):197-202.
64. M. T. Irkec TOSG. Reliability and Validity of Turkish Translation of the Ocular Surface Disease Index (OSDI) in Dry Eye Syndrome. *Investigate ophtalmology & visual science*. 2007;48(13):408.
65. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615-21.
66. Johnson ME, Murphy PJ. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(10):4451-8.
67. Egger SF, Huber-Spitzy V, Bohler K, Raff M, Scholda C, Barisani T, et al. Ocular side effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: clinical features, alterations of tearfilm and conjunctival flora. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995;73(4):355-7.
68. Karalezli A, Borazan M, Altinors DD, Dursun R, Kiyici H, Akova YA. Conjunctival impression cytology, ocular surface, and tear-film changes in patients treated with systemic isotretinoin. *Cornea*. 2009;28(1):46-50.
69. Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR. Prevalence of Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci*. 1990;67(9):710-2.

8. EKLER

EK-1: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI) Anketi

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 yapmalıdır.						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okunmuyor
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanmıyor
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanmıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor
6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı					B	
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
10. Rüzgarda	4	3	2	1	0	Rüzgarda bulunmuyor
11. Düşük nemli (çok kuru yerlerde)	4	3	2	1	0	Düşük nemli yerde bulunmuyor
12. Kışmalarda	4	3	2	1	0	Kışmalarda 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						