



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

**GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PEDİATRİK OKÜLER ROZASEA HASTALARINDA  
GÖZYAŞI İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİ VE  
GÖZYAŞI FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER**

**Dr. İrem ÖNAL**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2024**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

**GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PEDİATRİK OKÜLER ROZASEA HASTALARINDA  
GÖZYAŞI İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİ VE  
GÖZYAŞI FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER**

**Dr. İrem ÖNAL**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Burçin KEPEZ YILDIZ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2024**

## TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerini bana aktaran, daha iyi koşullarda çalışabilmemiz için tüm çabayı gösteren ve yetişmemizde büyük emekleri olan başta kliniğimizin İdari Sorumlusu Sayın Doç. Dr. Sadık Altan Özal'a,

İyi eğitilmiş ve donanımlı hekimler olabilmemiz için özveride bulunan; bilgisi ve hastalara yaklaşımıyla her zaman örnek alacağım çok değerli hocalarım Doç. Dr. Yunus Karabela ve Doç. Dr. Havva Kaldırım, Uzm. Dr. Fatma Savur'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisini, tecrübesini benden esirgemeyen, her zaman kendimi geliştirmem için beni destekleyen; vizyonuyla bana örnek olan; hoşgörüsü, sabrı ve iyi niyeti ile bana bir abla gibi hissettiren Eğitim Sorumlumuz ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Burçin Kepez Yıldız'a,

İlk vakalarımı elimden tutarak yaptıran, ilk yazdığım gözlükten uzmanlık eğitimimi tamamlayana kadar pek çok alanda mesleki hayatıma dokunan, hayat tecrübesiyle de bana çok şey katan, her zaman yanımda olduğunu bildiğim çok kıymetli hocam Prof. Dr. Yusuf Yıldırım'a,

Tez sürecimde her zaman bilgisiyle, bilimsel heyecanı, pozitifliğiyle yanımda olan; sadece tezimde değil tüm akademik hayatımda bana çok şey katan, vizyonumu genişleten, konfor alanımdan çıkmamı sağlayan çok kıymetli abim Doç. Dr. Burak Mergen'e,

Akademik bilgisi, tecrübesi ve yardımseverliği ile tez sürecimi yönetmemde her türlü desteği sağlayan ve büyük katkıları olan hocam Sayın Prof. Dr. Afsun Şahin'e,

Koç Üniversitesi KUTTAM'da örneklerimi çalışabilmem için yardımlarını ve bilgilerini benden esirgemeyen, katkılarını hiçbir zaman unutmayacağım Dr. Özgür Albayrak, Hümeysra Nur Kaleli ve Eda Kuşan'a; projemi gerçekleştirebilmem için destek olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Mesleki hayatımda her ihtiyacım olan anda çekinmeden her şeyi danışabildiğim; bilgisini, becerisini öğretmekten hiçbir zaman imtina etmeyen çok değerli uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca, her türlü zorluğu, sıkıntıyı, sevinci birlikte paylaştığım, her birinden hayat adına çok şey öğrendiğim ve her biriyle çalışmaktan keyif duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Koşulsuz sevgi ve destekleri ile her zaman yanımda olan, özveriyle beni bugünlere getiren, haklarını ödeyemeyeceğim en büyük destekçilerim canım aileme ve sabırla, sevgisiyle her anıma eşlik eden ve elimden tutan Dr. Emre Avcı'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İrem ÖNAL

İstanbul-2024

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	vi
TABLO LİSTESİ .....	viii
ŞEKİL LİSTESİ .....	ix
ÖZET .....	x
ABSTRACT .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. ROZASEA .....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji .....	3
2.1.2. Patofizyoloji ve Etiyoloji .....	4
2.1.3. Tanı .....	9
2.1.4. Fenotipler .....	11
2.2. OKÜLER ROZASEA .....	12
2.2.1. Oküler Rozasea Ayırıcı Tanı .....	16
2.2.2. Oküler Rozasea Tedavi .....	17
2.3. GÖZYAŞI FİLM TABAKASI-LAKRİMAL FONKSİYONEL ÜNİT .....	22
2.3.1. Lakrimal Fonksiyonel Unite (LFU) .....	22
2.3.2. Gözyaşı sıvısı ve Gözyaşı Film Tabakası .....	23

2.4. MEİBOMİAN BEZ YAPISI VE DİSFONKSİYONU .....	25
2.4.1. Meibomian Bez Anatomisi ve Fizyolojisi.....	25
2.4.2. Meibomian Bez Disfonksiyonu.....	26
2.4.3. Meibomian Bez Disfonksiyonu Klinik Bulgular .....	28
2.4.4. Klinik Derecelendirme-Evrelleme .....	30
2.4.5. Tanı Araçları .....	32
2.5. KURU GÖZ HASTALIĞI .....	33
2.5.1. Tanım-Sınıflandırma .....	33
2.5.2. Evrelleme.....	36
2.5.3. Kuru Göz Tanısında Kullanılan Yöntemler .....	37
2.6. GÖZYAŞI SIVISI TOPLAMA ÇEŞİTLERİ.....	40
2.6.1. Schirmer Stripleri .....	40
2.6.2. Kapiller Tüpler .....	40
2.6.3. Sünger (sponge) ile.....	41
2.6.4. Swab .....	41
2.6.5. Oküler Yüzey Yıkaması .....	41
2.6.6. Mikropipet.....	41
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>42</b>
3.1. HASTA SEÇİMİ .....	42
3.1.1. Dahil Etme Kriterleri.....	42
3.1.2. Dışlama Kriterleri.....	43

3.2. BAKILAN PARAMETRELER .....	43
3.2.1. Göz Muayenesi.....	43
3.2.2. Non-Kontakt Ölçümler.....	44
3.2.3. Schirmer Testi .....	45
3.2.4. Gözyaşı Kırılma Zamanının Değerlendirilmesi .....	45
3.3. GÖZYAŞI ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI, SAKLANMASI, İŞLENMESİ .....	45
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	48
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>49</b>
4.1. HASTA GRUBU VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ .....	49
4.2. GÖZYAŞI FİLMİ FONKSİYONU VE MEİBOMİAN BEZ DEĞERLENDİRMESİ.....	49
4.3. GÖZYAŞI İNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ.....	51
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>63</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>64</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER

- AYKG** : Aköz yetmezliğine bağlı kuru göz
- CGRP** : Calcitonin gene-related peptide
- DEWS** : Dry Eye Workshop
- EGF** : Epitelyal büyüme faktörü
- EKG** : Evaporatif kuru göz
- ELISA** : Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
- ETR** : Eritematotelanjektatik rozasea
- FGF** : Fibroblast büyüme faktörü
- FR** : Fimatöz rozasea
- IFN** : İnterferon
- IL** : İnterlökin
- KGH** : Kuru göz hastalığı
- KLK5** : Kallikrein
- LFU** : Lakrimal fonksiyonel ünite
- LL-37** : Katelisinidin
- LOD** : Limit of Detection (Tespit sınırı/limiti)
- LOQ** : Limit of Quantification (Tayin limiti/kantitasyon sınırı)
- MBD** : Meibomian bez disfonksiyonu
- MCP** : Monosit kemoatraktan protein
- MMP** : Matriks metalloproteinaz
- NI-BUT** : Non-invazif gözyaşı kırılma zamanı
- NLRP3** : Nükleotid bağlanma oligomerizasyon alanı-NOD benzeri reseptör protein 3

- NV** : Neovaskularizasyon
- OR** : Oküler rozasea
- PPR** : Papülopüstüler rozasea
- ROS** : Reaktif oksijen radikalleri
- T-BUT** : Gözyaşı kırılma zamanı
- TGF-  $\beta$**  : Transforming growth factor beta
- Th** : T helper
- TLR** : Toll-like reseptör
- TNF** : Tümör nekrozis faktör
- TRP** : Transient receptor potential - vanilloid type (TRPV) - TRP ankyrin 1 (TRPA)
- UV** : Ultraviyole
- VEGF** : Vascular endothelial growth factor
- VIP** : Vasoactive intestinal peptide

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Meibomian bez disfonksiyonunun evrelendirmesi.....	30
<b>Tablo 2:</b> Meibomian bez disfonksiyonunda kullanılan farklı parametrelerin derecelendirmesi .....	31
<b>Tablo 3:</b> DEWS 2007 raporunda düzenlenen, kuru göz derecesi evrelendirmesi.....	36
<b>Tablo 4:</b> Kitin güvenilirliğini ve hassasiyetini gösteren ölçüm değerleri .....	46
<b>Tablo 5:</b> Pediatrik rozasea hastalarının klinik özellikleri.....	50
<b>Tablo 6:</b> Gruplar arasında gözyaşı filmi fonksiyon testleri ve meibomian bez değerlendirmesinin karşılaştırması.....	50
<b>Tablo 7:</b> Pediatrik oküler rozasea ve kontrol grubunda sitokin konsantrasyonlarının karşılaştırması .....	51
<b>Tablo 8:</b> Hasta grupları için örneklerde sitokin saptama oranı (%) .....	52
<b>Tablo 9:</b> Sitokin konsantrasyonları ile gözyaşı parametreleri ve meibografi ölçümlerinin korelasyonu.....	53
<b>Tablo 10:</b> Gözyaşı parametreleri ve meibografi sonuçlarının korelasyon analizi.....	54

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Rozasea tutulum tiplerine örnekler.....	12
<b>Şekil 2:</b> Pediatrik olgularımızdaki farklı derecelerde kapak tutulumu. Kapak kenarına uzanan telanjiektazi, belirgin eritem .....	13
<b>Şekil 3:</b> Pediatrik olgularımızda farklı derecelerde korneal neovaskülarizasyon gelişimi.....	14
<b>Şekil 4:</b> Hastalarımızda görülen diğer korneal bulgular .....	15
<b>Şekil 5:</b> Pediatrik olgularımızda ilk başvuru anında saptanan şalazyon örnekleri. ...	16
<b>Şekil 6:</b> Topikal ve sistemik tedavi sonrası kornea ve kapak bulgularında gerileme görülen pediatrik rozasea olgusu.....	17
<b>Şekil 7:</b> Oküler rozaseaya sekonder korneal perforasyon gelişmiş hasta .....	22
<b>Şekil 8:</b> Pediatrik oküler rozasea tanılı hastada korneal perforasyon yönetimi.....	22
<b>Şekil 9:</b> Pediatrik olgularda kapak marjı ve kirpik değişiklikleri .....	29
<b>Şekil 10:</b> Pediatrik olguda alt ve üst kapak meibografi bulguları.....	33
<b>Şekil 11:</b> Pediatrik olgunun biyomikroskopik muayenesinde anterior blefarit ve korneada birleşmiş punktat erozyon alanları.....	35
<b>Şekil 12:</b> Oxford derecelendirme sisteminde korneal ve konjonktival boyanma. ....	38
<b>Şekil 13:</b> Her sitokin düzeyi için R <sup>2</sup> değerlerini ayrı ayrı gösteren standart eğriler ..	47
<b>Şekil 14:</b> Pediatrik oküler rozasea grubu ve kontrol grubu arasında sitokin konsantrasyonlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması .....	52
<b>Şekil 15:</b> Sırasıyla TBUT, Schirmer testi, NI-BUT, Meibomian bez alan kaybı yüzdesinin IL-6, MCP-1, IL-8, IL-1 $\beta$ sitokin konsantrasyonları ile ilişkisini gösteren scatter-plot grafikler .....	55

## ÖZET

**Amaç:** Pediatrik oküler rozasea hastalarında gözyaşındaki inflamatuvar belirteç konsantrasyonlarının sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca meibografi bulguları ile gözyaşı fonksiyonları ve klinik bulguların, gözyaşındaki inflamatuvar belirteçlerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Oküler rozasea tanısı konulan 3-18 yaş arasında 30 hasta (Grup 1) ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 28 sağlıklı kontrol grubu (Grup 2) olarak prospektif dizaynli bu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların tamamının gözyaşı kırılma zamanı (TBUT), oküler yüzey boyaması ile Oxford skorlaması, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı (NI-BUT), meibografi ile ölçülen meibomian bez alan kaybı yüzdesi, Schirmer testi sonuçları kaydedildi. Grup 1 için, göz kapağı, konjonktiva ve korneaya ait klinik bulgular kaydedildi. Olguların tamamından Schirmer testi ile gözyaşı sıvısı toplandı ve örnekler -80 °C'de saklandı. Tüm örnekler tamamlanınca LEGENDplex™ Multi-Analyte Flow Assay Kit Human Inflammation Panel 1 kiti ile akım sitometrisinde, IL-1 $\beta$ , IFN $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, IL-33 sitokinleri değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılarak ikili korelasyonlar için Spearman's testi kullanıldı.

**Bulgular:** İki grup arasında Grup 1'de TBUT, NI-BUT Grup 2'ye göre istatistiksel anlamlı daha düşük izlenmişken; meibomian bez alan kaybı yüzdesi ve Oxford skoru daha yüksek izlendi (sırasıyla;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,027$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Grup 1'de IL-1 $\beta$ , MCP-1 IL-6 ve IL-8 konsantrasyonu grup 2'ye göre anlamlı olarak artmış izlendi. (sırasıyla;  $p = 0,001$ ,  $p = 0,013$ ,  $p = 0,014$ ,  $p = 0,002$ ). Sitokin düzeyleri ile meibografi ölçümleri ve gözyaşı parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi. Korneal vaskülarizasyon ile IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  arasında pozitif yönde korelasyon izlendi (sırasıyla;  $r: 0,381$ ,  $p = 0,038$ ;  $r: 0,415$ ,  $p = 0,022$ ;  $r: 0,516$ ,  $p = 0,003$ )

**Sonuç:** Pediatrik oküler rozasea hastalarının gözyaşı sıvısında inflamatuvar sitokinlerin arttığını gösteren ilk çalışmadır. İnflamatuvar sitokin düzeyleri ile gözyaşı parametreleri ve meibografi ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanamamışken,

hastaların klinik bulgularından korneal vaskülarizasyon ile proinflamatuvar sitokinler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** İnterlökin; Meibografi; Meibomian Bez Disfonksiyonu; Pediatrik Oküler Rozasea; Sitokin



## ABSTRACT

**Aim:** This study aimed to evaluate changes in the concentrations of inflammatory markers in the tear fluids of pediatric patients with ocular rosacea compared to a healthy control group. Additionally, the relationship between tear function, clinical findings, meibography measurements, and inflammatory markers in tear fluids was investigated.

**Materials and Methods:** This prospective study included 30 pediatric patients (aged between 3–18 years) diagnosed with ocular rosacea (Group 1) and 28 age- and gender-matched healthy controls (Group 2). Tear break-up time (TBUT), non-invasive tear break-up time (NI-BUT), Oxford scoring with ocular surface staining, percentage of meibomian gland area loss measured via meibography, and Schirmer test results were recorded for all participants. Clinical findings of the eyelid, conjunctiva, and cornea were documented in Group 1. Tear fluid was collected using the Schirmer test and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Cytokine levels, including IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, and IL-33, were measured using the LEGENDplex™ Multi-Analyte Flow Assay Kit (Human Inflammation Panel 1) in a flow cytometry system. Group comparisons were performed using the Mann-Whitney U test, and Spearman's correlation test was used for pairwise analyses.

**Results:** TBUT and NI-BUT were significantly lower in Group 1 compared to Group 2, while the percentage of meibomian gland area loss and Oxford scores were significantly higher ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.027$ ,  $p < 0.001$ , and  $p < 0.001$ , respectively). In Group 1, concentrations of IL-1 $\beta$ , MCP-1, IL-6, and IL-8 were significantly elevated compared to Group 2 ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.013$ ,  $p = 0.014$ , and  $p = 0.002$ , respectively). No significant correlations were observed between cytokine levels, meibography measurements, or tear parameters. However, a positive correlation was found between corneal vascularization and levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  ( $r:0,381$ ,  $p=0,038$ ;  $r:0,415$ ,  $p=0,022$ ; and  $r:0,516$ ,  $p=0,003$ , respectively).

**Conclusion:** Pediatric ocular rosacea is associated with increased inflammatory cytokine levels in tear fluid. Although no significant relationships were identified between cytokine levels and tear parameters or meibography measurements,

significant associations were observed between corneal vascularization and pro-inflammatory cytokines, highlighting their role in the clinical manifestations of the disease.

**Keywords:** Cytokine; Interleukin; Meibography; Meibomian Gland Dysfunction; Pediatric Ocular Rosacea



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rozasea, geçici veya kalıcı eritem, telanjiektazi, inflamatuvar papül, püstül veya merkezi yüz bölgesinin bağ dokusu hiperplazisi ile seyreden bir dermatolojik durumdur. Çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkabilir ve tekrarlayıcı bir cilt rahatsızlığı olarak kendini gösterir. Ulusal Rozasea Derneği tarafından eritematotelanjiektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler rozasea olarak dört tipe ayrılmıştır.<sup>1</sup> Genellikle 30-50 yaşları arasındaki bireylerde görülmekle birlikte, pediatrik hastalarda da görülmektedir. Erişkinlerde, vakaların yaklaşık %15'inde oküler komplikasyonlar cilt bulgularından önce ortaya çıkarırken, pediatrik popülasyonda bu oran %50'ye kadar çıkabilir.<sup>2</sup> Çocuklarda rozasea hastalığının nispeten nadir görülmesi, teşhis sırasında sıklıkla cilt semptomlarının olmaması ve oküler tutulumla ortaya çıkması hastalığın geç tanınmasına veya gözden kaçmasına yol açabilir.

Genellikle kızarıklık, fotofobi, oküler yüzey tahrişi, blefarit ve tekrarlayan şalazyon gibi semptomlar ile prezente olur. Pediatrik olgular başlangıçta konjonktivit, steril kornea ülserasyonu, korneal pannus/neovaskülarizasyon, kornea skarı veya opasitesi ile başvurabilirken, ileri hastalıkta spontan kornea perforasyonu ile başvurabilir.<sup>3</sup>

Topikal/sistemik antibiyotik tedavisi, topikal steroidler ve göz kapaklarının hijyenini içeren kombinasyon tedavisi önerilmekle birlikte,<sup>4</sup> pediatrik oküler rozasea için standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır, pediatrik yaş gruplarına ve semptomların ciddiyetine göre tedavi yaklaşımı değişmektedir.

Yapılan çalışmalarda erişkin oküler rozasea hastalarında IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir.<sup>5</sup> Aynı şekilde matriks metalloproteinaz aktivitesinin artması ile kollajen yapısında bozulma ve inflamasyonun artışı gösterilmiştir.<sup>6</sup> Bunlara ek olarak hastalıkta görülen evaporatif kuru göze bağlı olarak, oküler yüzeyde inflamatuvar sitokin miktarı artmakta ve klirensi azalmaktadır. Ancak geçmiş çalışmalar erişkin olgularda serumda ve göz yaşında yapılmış olup pediatrik oküler rozasea hastalarında inflamatuvar belirteçlerin düzeyi değerlendirilmemiştir. Bu nedenle bu çalışmada, pediatrik hastaların gözyaşı örneklerinde, erişkin hastalarda hastalık patogeneğinde sorumlu olduğu gösterilmiş

inflamatuvar belirteçler (IL-1 $\beta$ , IFN $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17, IL-18, IL-23, IL-33) incelenmiştir. Çalışma bu yönüyle literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmada ayrıca, gözyaşı fonksiyonunu gösteren çeşitli parametreler (Schirmer, NI-TBUT, TBUT, korneal boyanma) ve meibografi ile bez alan kaybı değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda pediatrik rozasea olgularında meibografide bez alan kaybı ile klinik şiddet arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve tedavi ile meibografide düzelme görülmüştür.<sup>7,8</sup> Ayrıca erişkin ve pediatrik oküler rozasea hastalarında gözyaşı ozmolaritesi, OSDI skoru, Oxford skorlaması gibi gözyaşı fonksiyonuna ve kuru göz tanısına yönelik parametrelerde de artış izlenmiştir.<sup>4,9</sup> Ancak hastalığın pediatrik olgularda sık görülmemesinden ötürü elde edilen veriler yetersizdir. Pediatrik olgularda bu inflamatuvar yanıtın sitokin düzeyinde tespit edilip baskılanmasının morbidite ve görsel kazanımların devamı açısından önem arz ettiği düşünülmektedir. Güncel tedavilerin yanı sıra spesifik inflamatuvar yollara yönelik tedavi protokollerinin de oluşturulabilmesi önemlidir.

Bu çalışmada, pediatrik oküler rozasea hastalarında gözyaşındaki inflamatuvar belirteçlerin konsantrasyonlarının sağlıklı kontrol grubuna göre değişikliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca meibomian bez yapısı ve fonksiyonu ile gözyaşı fonksiyonlarının, gözyaşındaki inflamatuvar belirteçlerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ROZASEA

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Rozasea, genellikle yüzde geçici-kalıcı eritem, telanjiektazi, inflamatuvar papül-püstül oluşumu ve bağ dokusu hiperplazisi ile seyreden kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Dünya genelinde beyaz ırkta yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hasta prevalansı %2 ile %22 arasında değişmektedir.<sup>10</sup> Hastalık beyaz ırkta yaygın olarak gözükse de ABD Ulusal Poliklinik Tıbbi Bakım Anketi'nde daha çok sayıda etnik grup dahil edilmiş ve rozasea tanısı alan hastaların %2'sinin siyahi, %2,3'ünün Asyalı veya Pasifik Adalı, %3,9'unun ise Hispanik veya Latin kökenli olduğu bulunmuştur. Hastalık, beyaz ırk dışı etnik kökenlerde farklı çalışmalarda çok çeşitli sonuçlar göstermektedir. Bunun sebebi olarak hastalığın genel olarak Kelt ve Kuzey Avrupa kökenli ve Kafkas ırkı gibi açık tenli (Fitzpatrick cilt fototipi I ve II) etnik kökenlerde görüldüğü yanlışlığı olması, renkli ırkta tanı koymanın cilt pigmentasyonu nedeniyle maskelenebilmesi olarak düşünülmüştür.<sup>11-13</sup> Düşük prevalansta görülen yerlerde ise melanin pigmentinin ultraviyole (UV) radyasyona karşı koruyucu etkileri veya genetik farklılıklar gibi faktörlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir.

Hastalık sıklıkla 30 yaşından sonra tanı almakta ve 40-59 yaş arasında pik yapmaktadır; ancak hastalık herhangi bir yaşta başlayabilir.<sup>14-16</sup> Çin'de 12-20 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada sıklığı %0,97 bulunmuştur.<sup>17</sup> Çocuklarda papulopüstüller ve eritemli cilt lezyonları ile tanı konabilse de erişkinlerden farklı olarak hastalık, sıklıkla göz tutulumu ile prezente olmaktadır.<sup>8</sup> Yapılan çalışmalarda pediatrik olgularda blefarokonjonktivit ile başvuran hastaların %12'sinin rozasea tanısı aldığı ve ortalama yaşın 6,7 olduğu görülmüştür, ancak 2 yaş olgular da bildirilmiştir.<sup>4,8,18</sup> Hastalık, erişkin yaş grubunda kadınlarda daha sık görülmekte ve daha erken yaşta prezente olmaktadır.<sup>19</sup> Ancak fimatöz değişikliklerle seyreden alt tipi erkeklerde daha sık görülmekte ve genelde 40 yaşından sonra prezente olmaktadır.<sup>20</sup> Oküler tutulum kadın ve erkekte eşit olarak izlenmiştir. Pediatrik yaş grubunda cinsiyet dağılımı benzerdir.<sup>21,22</sup>

### 2.1.2. Patofizyoloji ve Etiyoloji

Rozaseanın fizyopatogenezi net olmamakla birlikte multifaktöriyeldir ve muhtemelen immün aracılı ve yeni damar oluşumuyla ilişkili yanıtların kombinasyonunu, UV maruziyeti, besin maddeleri, duygusal stres gibi çevresel uyaranları, mikroorganizmaları-mikrobiyotayı ve genetik faktörleri içermektedir.

#### 2.1.2.a. İmmün aracılı

Rozasea hastalarında doğal ve adaptif bağışıklık yanıtında disregülasyon patogeneze sorumlu tutulmuştur. Pro-inflamatuar sitokinlerin artması ve düzenleyici anti-inflamatuar sitokin yanıtının azalması ile birlikte antimikrobiyal peptidlerin aşırı aktivasyonu rozasea hastalarında hem serum hem gözyaşı örneklerinde bildirilmiştir. Desen tanıma proteinlerinden biri olan Toll-like reseptör 2 (TLR-2)'nin bazal seviyelerinin artması sonucu matriks metalloproteinazlar (MMP), antimikrobiyal peptidler, katelisidin (LL-37), kallikrein 5 (KLK5), tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) ve interlökin (IL)-1 ekspresyonu artar. TLR-2 ayrıca TNF-  $\alpha$  ve IL-1 salınımını sağlayan NOD benzeri reseptör protein 3 (NLRP3) aktivasyonunu da kolaylaştırır.<sup>23</sup> IL-1 monosit, makrofaj, fibroblast ve kornea epitelinin de örneği olduğu çok katlı epitelden salınabilmektedir. IL-1, güçlü bir proinflamatuar sitokindir ve IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olmak üzere iki ana formda bulunur. IL-1 lenfosit ve diğer bağışıklık yanıtından sorumlu hücreleri aktifleştirerek inflamasyon bölgesine göç etmesine neden olur, bu rozaseadaki papül-püstül gibi lokal inflamatuvar yanıtın sorumludur. IL-1 $\alpha$  damar geçirgenliğini artırarak ödem ve eritem gelişimine; MMP, jelatinaz ve kollajenaz aktivitesini artırarak ekstraselüler matriks yıkımına ve vasküler değişikliklere neden olur. Oküler rozaseada, MMP-9 ve onun indükleyicisi IL-1 $\alpha$  gibi kollajenazlar, epitel bazal membranına etki ederek epitel erozyonları ve kornea ülserasyonuna neden olabilmektedir. Erişkin yaş grubunda rozasea hastalarında gözyaşı örneklerinde IL-1 düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup> Ayrıca; IL-6, TNF- $\alpha$  ve kemokinlerin de üretimini artırarak durumun kronikleşmesine ve şiddetlenmesine neden olur.<sup>24</sup>

Matriks metalloproteinazlar; kollajen, elastin, laminin ve fibronektin gibi ekstraselüler matriksi parçalayan çinko bağımlı enzimlerdir. Rozaseada MMP-2 ve MMP-9'un aktivasyonu artar. Özellikle papülopüstüller ve fimatöz rozaseada MMP ve

serin proteaz aktivitesi ile doku makrofaj ve keratinosit yanıtlarında da artış görülmektedir ve bu dokuda fibroblast sayısını artırmaktadır. Damar duvarı ve çevresindeki matriksin zayıflaması sonucu hastalarda tipik ve kalıcı eritem görülür. MMP'lerin artan ekspresyonu sonucu ayrıca KLK5 ve LL-37 ekspresyonu da artar. Mast hücreleri; mast hücrelerini otokrin bir şekilde etkileyen, proinflamatuvar sitokinleri ve kemotaksiyi indükleyen LL-37 ve MMP-9'u eksprese edebilir. LL-37, antimikrobiyal, anti-biyofilm, anti-tümöral, immünmodülatör, kemotaktik ve yara iyileştirici özelliklere sahip katyonik konak savunma proteinleridir ve rozasea hastalarının cildinde daha yüksek seviyelerde eksprese edilir. LL-37'nin ortamda fazla bulunması pro-inflamatuvar sitokinlerin, lökosit kemotaksisinin, hücre dışı matris bileşenlerinin ekspresyonunun ve anjiyogenezin artmasına yol açar.<sup>25</sup>

Her ne kadar IL-1 temel indükleyicisi olsa da, MMP'ların kendisi de TNF-  $\alpha$  ve IL-1'in aktivasyonuna katkıda bulunarak kronik inflamasyon kaskadı gelişimine yol açar. <sup>6</sup> Fimatöz tipte fibrojenik "transforming growth factor-beta" (TGF-  $\beta$ ) izoformlarının reseptörlerinde artmış ekspresyon ve IL-6 düzeylerinde artış görülmektedir ve bunun rinofima oluşumunda sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>24</sup>

Adaptif immün yanıtta ise B ve T hücrelerinin spesifik antijene yanıtı sorumludur. Rozasea hastalarında CD4+:CD8+ T hücre oranı ile T helper1 (Th1), Th17, interferon (IFN)- $\gamma$ , IL-17A ve IL-18 düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir.<sup>26</sup> Rozasea hastalarında papül-püstül-fibrozis gibi tipik klinik bulguların gelişmesinden önce ve hastalığın ileri aşamalarında CD4 sayısının dokuda yüksek olduğu gösterilmiştir. Buhl ve arkadaşlarının cilt tutulumlu rozasea hasta alt gruplarında yaptığı immünohistokimyasal çalışmada Th1 ve Th17 aktivitesinin özellikle Demodex ile ilişkili papülopüstüler tip rozasea hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>27,28</sup> Pek çok dermatolojik hastalıkla da ilişkisi tanımlanmış olan IL-17'nin doğrudan ve LL-37 ve MMP-9 üzerinden anjiogenezi ve pustül formasyonunu uyardığı bilinmektedir. <sup>29,30</sup>

Bunların yanı sıra serum, cilt ve gözyaşı örneklerinde IL-8, IL-33 gibi çeşitli sitokin düzeylerinde de değişiklikler gösterilmiştir. <sup>31,32</sup> Anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10 düzeyinde düşüşün de kronik oküler yüzey inflamasyonu ve gözyaşı fonksiyon testlerinde etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>32</sup>

### 2.1.2.b. Nörovasküler Disregülasyon

Rozaseada nöronal, fizyolojik kutanöz vasküler değişiklere ek olarak çevresel tetikleyicilerin etkisi ile kan damarları ve lenfatik sistemde disregülasyon gelişmektedir. Süreçte sorumlu mediatörler; nöropeptidler, nörotransmitterler, nörotrofinler ve bu mediatörlerin hedef dokuları olan keratinosit, mast hücreleri, vasküler endotel hücreleri, fibroblastlardaki yanıtlarıdır.

Mast hücreleri, keratinositler gibi immün yanıttan sorumlu hücrelerde eksprese edilen transient receptor potential (TRP) vanilloid type (TRPV) ve TRP ankyrin 1 (TRPA) dokunun termal, kimyasal veya mekanik uyarılara daha reaktif olmasını sağlar. TRPV ayrıca lokal immün yanıttan, vasküler regülasyonda, epitelyal bariyer bütünlüğünde de etkilidir.<sup>33</sup> Çalışmalarda kutanöz rozasea tiplerine artmış TRP iyon kanal dansitesi görülmüştür. TRP aktivasyonu ile “substance P”, “calcitonin gene-related peptide (CGRP)”, “vasoactive intestinal peptide” (VIP) gibi vazoaaktif peptidlerin salınımının da rozasea hastalarında arttığı gösterilmiştir.<sup>33,34</sup> Substance P; mast hücre degranülasyonu ve lokal vasküler yanıtla proinflamatuvar sitokinleri (IL-1, IL-3, IL-8 vb.), kemokinleri (CCL2, CXCL8, CXCL9, CCL5) ve TNF- $\alpha$  yanıtını artırmaktadır.<sup>35</sup>

Rozaseada anjiyogenezden sorumlu diğer faktörler arasında MMP aktivitesi, fibroblast büyüme faktörü (FGF)-2 ve oksijen radikalleri (ROS) bulunur.<sup>36</sup> LL-37 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor; VEGF) vazodilatasyon ve anjiogenezde rol oynar. LL-37 hem epitelyal hücrelerde epitelyal büyüme faktörü (EGF) reseptörü gibi pro-anjiyojenik belirteçleri artırırken hem de doğrudan epitelyal keratinositlerde VEGF seviyesini artırarak etki gösterir.<sup>37</sup> Rozasea hastalarının cilt biyopsilerinde epidermiste ve vasküler endotelde VEGF reseptör ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.<sup>11</sup>

Oküler rozasea hastalarında pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörler arasındaki dengenin bozulması nedeniyle avasküler korneada yeni damar oluşumu ve korneada opaklaşma görülebilmektedir. Korneal neovaskülarizasyon gelişen hastalarda TNF- $\alpha$ , monosit kemoatraktan protein (MCP)-1, IL-6, IL-1 gibi sitokinlerin yanı sıra VEGF-R2 aktivasyonunun artmış olduğu görülmüştür.<sup>37</sup> Moleküler kaskadlardaki bu değişiklikler sonucu birbirini indükleyen anjiyogenez mekanizmaları

ile prekapiller arteriollerdeki vazodilatasyon sonucu “flushing” ve eritem; postkapiller venüllerde aktivasyon sonucu protein kaçağı ve lokalize ödem; bahsedilen sitokinlerin etkilenen alana gelmesiyle kronik ve tekrarlayan inflamasyon görülür.

### 2.1.2.c. Mikroorganizmalar-Mikrobiyota

Mikrobiyota; bakteriler, virüsler ve mantarlar dahil olmak üzere belli bir ortamda bulunan tüm mikroorganizmaları ifade eder. Oküler mikrobiyota, konjonktiva ve korneada yaşayan mikroorganizma komitelerini kapsar ve oküler yüzey homeostazisinde ve immün fonksiyonların düzenlenmesinde rol alır. Kirpik florası cilt mikrobiyotasına dahil edilmektedir. Mikrobiyotanın oküler rozaseada değişebildiği ve bunun hastalığın patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir.<sup>38</sup> Bir saprofitik akar olan *Demodex folliculorum* ve *Demodex brevis* meibomian bez ve ciltte sebace bezlerin foliküler infundibulumunda ve duktuslarında asemptomatik olarak bulunur ve rozasea ile en sık ilişkili iki mikroorganizma olarak tanımlanır. Rozasea hastalarının serumunda Demodex spesifik antijen varlığı tespit edilmiştir ve akarların çevresinde T helper infiltratları görülmüştür.<sup>39</sup> Yaşla birlikte özellikle yanaklar ve burun bölgesinde Demodex sıklığı artmaktadır. Rozasea hastalarında Demodex’in tek başına etkisinden ziyade Demodex ile kommensal yaşayan *Bacillus oleronius*’un inflamatuvar yanıtı artırıp rozasea patogenezinde asıl sorumlu olabileceği gösterilmiştir.<sup>40</sup> *Bacillus oleronius* rozasea hastalarında MMP-9, TNF ve IL-8 aracılı immün yanıtı yol açabilmektedir.<sup>41</sup> Benzer şekilde sağlıklı konjonktiva ve cilt florasında en sık izole edilen etken olan *Staphylococcus epidermidis*’in rozasea hastalarında farklı virulans faktörleri salgılayarak TLR2’yi uyardığı bilinmektedir.<sup>1</sup> Buna örnek olarak rozasea hastalarındaki konjonktival kültür bazlı bir çalışmada en sık tespit edilen mikroorganizma olan *Micrococcus luteus*’un *S. Epidermidis*’in virulansını dokuyu inflamasyona yatkın hale getirecek şekilde arttırdığı gösterilmiştir.<sup>42</sup>

*Helicobacter pylori* ile rozasea arasında ilişki net tanımlanamamış olsa da *H. Pylori* seropozitifliğinin rozasea hastalarında daha yüksek olduğu ve bu etkenin spesifik tedavisi ile rozasea semptomlarında düzelme olduğu gösterilmiştir.<sup>43</sup> Ancak asıl etki mekanizmasının doğrudan mikroorganizmanın kendisinden değil, ilişkili diğer mikroorganizmaların virulansını artırması üzerinden olabileceği düşünülmektedir.<sup>19</sup>

#### 2.1.2.d. Genetik

Rozasea tanılı hastanın rozasealı bir aile bireyine sahip olma olasılığının dört kattan fazla arttığı gösterilmesi üzerine hastalığın genetik temelinin olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>44</sup> Ayrıca Kafkas popülasyonlarında görülme sıklığının daha yüksek olduğu ve bunların yarısında patogeneizde HLA-DRA ile ilişkili genetik bileşenin etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>19,45</sup> HLA-DRA antikorunun endotel hücrelerinde tespit edilmesi hastalığın temel bulgularından olan vazodilatasyon ve vasküler proliferasyondan sorumlu olabilir. Ayrıca granülom benzeri lezyon oluşumuna sebep olacak BTNL2 antikorunun da keratositlerde ve endotel hücrelerinde ekspresyonu görülmüştür. HLA gen ailesi (HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DQA1) etkilenimiyle diyabetes mellitus tip 1 ve Çölyak hastalığı ile ilişkisi bildirilmiştir.<sup>45</sup>

#### 2.1.2.e. Çevresel Faktörler

Rozasea patogenezinde ultraviyole (UV) maruziyeti, belirli yiyecek ve içecekler, duygusal stres, yoğun egzersiz, bazı ilaçlar vasküler ve immün aracılı yanıtları etkileyerek sorumlu olmaktadır. Çevresel maruziyetlere ve bu maruziyetlerin sağlıkla ilişkisine ekspozom denir.<sup>46</sup> Rozasea patogenezinde bunlardan en sık tanımlananı UV maruziyetidir. UV, rozaseada keratositlerde D vitamini aktivasyonu ile KLK5 üzerinden, ROS aktivasyonu ile VEGF üretimini indükleyerek etki gösterir.<sup>47</sup> Kronik UVA maruziyeti ile dermal kollajen metabolizmasıyla ilişkili MMP-1'in aşırı ekspresyonunu indükleyebilir.<sup>47,48</sup>

Ultraviyole-B, keratinosit hasarını indükleyerek LL-37 salınımına yol açar, LL-37 aktivasyonu ile de UV radyasyonun pro-inflamatuar ve pro-anjiyojenik etkileri artırarak IL-1 $\beta$  salınımını uyarır ve endotel hücrelerinin anjiyojenik potansiyeli artırır.<sup>49</sup> Sonuçta UV ışığı fotosensitiviteyi artırmasının yanı sıra rozaseayı başlatan temel ekspozom olarak da tanımlanabilir. Ayrıca UV radyasyon, fibroblastlar ve keratinositlerde ROS üretimini tetikleyerek pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırır.<sup>1</sup> Rozaseada artmış serum peroksit ve azalmış doku süperoksit dismutaz düzeyleri ile oksidan-antioksidan yanıt regülasyonunun bozulduğu gösterilmiştir.<sup>50</sup>

Rozasea hastalarında, baharatlı yiyecekler (kapsaisin), yağlı yiyecekler, sinnamaldehit içeren yiyecekler (çikolata, domates ve turunçgiller), histamin içeren

yiyecekler (peynir, salam, kırmızı şarap), alkol (asetaldehit) ve sıcak içecekler tetikleyici olarak bildirilmiştir.<sup>48</sup> Bunlar, vazodilatasyon ve mast hücre aktivasyonu ile eritem ve inflamatuvar yanıtı neden olur.<sup>48,51</sup>

Zihinsel ve fiziksel stres, kortikosteron ve adrenokortikotropik hormon seviyelerini artırarak nörovasküler disregulasyona ve lokal inflamatuvar yanıt artışına neden olabilir. Kortizol salgılatıcı hormon doğrudan mast hücrelerinin degranülasyonunu artırarak nitrik oksit ve histamin gibi vazodilatör mediatörlerin salınımını başlatır, ayrıca IL-6, IL-8 ve IL-18 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyelerini artırır. IL-8'in MMP aktivasyonu ile kollajen üretimini bozduğu gösterilmiştir.<sup>52</sup> Menapoz dönemindeki östrojen seviyesindeki düşüş de damarların genişlemesine yol açarak semptomları kötüleştirir.<sup>53</sup>

Isı, TRPV1 ve ankrin 1'i aktive ederek vasküler disregulasyon ve nörojenik lökosit iltihabına yol açarak CGRP, substans P üzerinden vazodilatasyona ve eriteme neden olur.<sup>48</sup>

Diğer faktörlerden biri olan sigaranın, içeriğindeki uçucu maddeler ile vazodilatasyona ve eritematöz telanjiektazili rozasealı hastalarda semptomatikliğe yol açtığı gösterilmiştir.<sup>54</sup> Ayrıca amiodaron, topikal ve nazal steroidler, yüksek doz B12 vitamini, parfümler ve koruyucu maddelerin de rozaseayı tetikleyebileceği bildirilmiştir.<sup>48,55</sup>

### 2.1.3. Tanı

Rozasea tanısı klinik olarak konulmaktadır. Hastalığın tanı koydurucu özellikleri 2017'de ROSacea COnsensus (ROSCO) panelinde tanımlanmıştır.<sup>56</sup> Teşhis için tanısal özelliklerden en az biri veya 2 ya da daha fazla major özellik gereklidir.

#### Tanısal Özellikler

**1-Fimatöz değişiklikler:** Yüz cildinin fibrozis ve sebace bez hiperplazisi nedeniyle kalınlaşması. Sıklıkla burun ve çevresi etkilenir.

**2-Persistan sentrofasial eritem:** Potansiyel ve değişken tetikleyicilere yanıt olarak periyodik olarak yoğunlaşabilen devamlı eritem. Daha koyu cilt fototiplerinde (Fitzpatrick V ve VI), eritemi görsel olarak tespit etmek zor olabilir.<sup>13</sup>

## Major Özellikler

**1-Flushing/geçici eritem:** Sıcaklık, ısı, yanma ve/veya ağrı hissini içerebilen sentrofasiyal bölgede geçici kızarıklık artışı

**2- İnflamatuar papül/püstüller:** Genellikle sentrofasiyal bölgede kırmızı papüller ve püstül varlığı. Tek başına komedon varlığı dışlanmalıdır. Egzama, ilaç reaksiyonları, Demodex infestasyonu, seboreik dermatit ve lupus hariç tutulmalıdır.

**3-Telanjiektazi:** Sentrofasiyal bölgede görünür damarlar. Steroid kullanımı ve güneş hasarı hariç tutulmalıdır. İleri yaşta perinazal telanjiektaziler normalde sık görüldüğünden başlangıç yaşı ve sentrafasiyal dağılıma uyması önemlidir.

**4-Oküler bulgular:** Kapak kenarında telanjiektazi, blefarit, keratit/konjonktivit/sklerokeratit. *Sekonder değişiklikler:* Kirpik diplerinde “collarette” oluşumu, kapak kenarında düzensizlik, evaporatif tipte göz yaşı disfonksiyonu (düşük göz yaşı kırılma zamanı ile karakterize)

## Minör Özellikler

**1-Ciltte yanma hissi:** Genellikle sentrofasiyal bölgede rahatsız edici veya ağrılı bir sıcaklık hissi. Dermatit eşlik edebilir.

**2-Ciltte batma hissi:** Genellikle sentrofasiyal bölgede rahatsız edici veya ağrılı, keskin, batma hissi

**3-Ciltte kuruluk:** Pürüzlü hissedilen, sıkı, pullu ve/veya kaşıntılı olabilen cilt. Seboreik dermatitle birlikte olabilir.

**4-Ödem:** Lokalize yüz şişmesi. Yumuşak veya sert (non-pitting) olabilir ve kendi kendini sınırlayabilir veya kalıcı olabilir. Sert yüz ödemi genelde papülopüstüler rozasea ile ilişkilidir.

ROSCO 2017 konsensusuna ek olarak; ROSCO 2019 konsensusunda hastanın rozasea prototipinin kaydını sağlamak, mevcut değişiklikleri, tedaviye yanıtı izlemek için yaygın fenotipleri içeren “Rosacea Tracker” kullanımı önerilmiştir.<sup>57</sup>

#### **2.1.4. Fenotipler**

Global Rozasea Komitesi'nin 2002 yılında yayınladığı rapora göre; tanısal ve majör kriterlerinin baskınlığı baz alınarak hastalar belirli alt tiplere ayrılmıştır. Hastalar aynı anda birden fazla rozasea alt tipinin özelliklerine sahip olabilir.<sup>15</sup> (Şekil 1)

##### **2.1.4.1. Alt tip 1: Eritematotelanjiektatik rozasea (ETR)**

Eritematotelanjiektatik rozasea, esas olarak “flushing” ve kalıcı sentrofasiyal eritem ile karakterizedir. Telanjiektaziler genelde görülmekle birlikte bu alt tipin teşhisi için gerekli değildir. Sentrofasiyal ödem, batma ve yanma hissi ve pullanma da bildirilebilir. En sık başvuru bulgusu “flushing”tir.

##### **2.1.4.2. Alt tip 2: Papülopüstüler rozasea (PPR)**

Papülopüstüler rozasea, sentrofasiyal bölgede geçici papüller veya püstüller veya her ikisi ile kalıcı merkezi yüz eritemi ile karakterizedir. Papüller ve püstüller periorifisiyal (perioral, perinazal, perioküler) olarak da ortaya çıkabilir. Papülopüstüler alt tip, komedonların olmaması ile akne vulgaristen ayrılır ancak iki durum eş zamanlı olarak görülebilir.

##### **2.1.4.3. Alt tip 3: Fimatöz rozasea (FR)**

Fimatöz rozasea ciltte nodüler yapı ve kalınlaşma ile seyreden hiperplastik formdur. Rinofima en yaygın prezentasyon şeklidir; ancak çene (gnatofima), alın (metofima), yanaklar ve kulaklarda (otofima) da fimatöz değişiklikler görülebilir. Glandular, fibröz, fibroangiyomatöz, aktinik olarak 4 histopatolojik tipi vardır. ETR ve PPR ile birlikte prezentasyonu yaygındır.

##### **2.1.4.4. Alt tip 4: Oküler rozasea (OR)**

Göz kapağı, konjonktiva, kornea bulguları ile birlikte episklerit, sklerit ve nadiren iridosiklit ile seyredabilen bazı olgularda cilt bulgusu olmaksızın ortaya çıkabilen rozasea alt tipidir. Bu konu aşağıda daha detaylı ele alınmıştır.



**Şekil 1:** Rozasea tutulum tiplerine örnekler (Klinik arşivimizden)

A. Fimatöz tip ve eritematelanjektatik tip kombine. B. Papülopüstüler tip ve oküler rozasea kombine. Üst kapak şalazyonu izlenmekte (Her iki hastadan izin alınmıştır)

## 2.2. OKÜLER ROZASEA

Oküler tutulum, cilt bulgularına sahip hastaların %30-50'sinde görülür; ancak %15-20 hastada, hastalık cilt bulguları olmadan primer olarak oküler tutulumla başlayabilir. Pediatrik olgularda erişkinden farklı olarak hastalık %55 oküler tutulum ile tanı alır.<sup>19</sup> Tipik cilt semptomlarının olmayışı çocukta tanıda gecikmeye neden olabilir.

Oküler tutulum genelde bilateral görülmekle birlikte, unilateral ve asimetrik tutulumla seyredebilir.<sup>15,19</sup> Erişkinde sıklıkla konjonktival hiperemi ve korneal vaskülarizasyon ile prezente olurken çocuk hastalarda en sık bulgular meibomian bez disfonksiyonu (MBD), tekrarlayan şalazyon ve konjonktivit olarak gösterilmiştir.<sup>8</sup> Cilt bulgularının ciddiyeti ile göz tutulumu arasında doğrudan ilişki gösterilemese de fasiyal telanjektazi yoğunluğu ile okular rozasea arasında ilişki gösteren yayınlar mevcuttur.<sup>58</sup>

Etiyopatogeneizde primer olarak meibomian bezlerdeki kronik inflamasyon sonucu; duktal epitel hiperkeratinizasyonu, bez ağzlarının tıkanması ve lipid salgının kaybı sorumlu tutulmuştur. Meibomian bezlerinin anormal lipid salgısı, gözyaşı filminde hızlı buharlaşmaya yol açar. Kronik inflamatuvar yanıt ile gözyaşı filmi disregülasyonu ve oküler yüzeydeki osmolarite artışı sonucu inflamatuvar sitokinlerin

ve MMP aktivitesinin artması ve klirensinin azalması sonucu semptom ve bulgular ortaya çıkmaktadır.

**Göz kapağı değişiklikleri:** Kapak kenarı tipik olarak telanjiektatik ve eritemlidir (Şekil 2). Sıklıkla MBD ve posterior blefarit bulunur. Meibomian bezi salgısının yoğunlaşması kanalın tıkanmasına ve tekrarlayan şalazyon gelişimine yol açabilir. Ayrıca MBD sonucu evaporatif kuru göz görülebilir. Demodex infestasyonu ile doğrudan ilişkili olarak kapak kenarında “kollaret” oluşumu ve anterior blefarit görülebilir. Kronik kapak etkilenimi sonucu madarozis, poliozis ve trikiyazis görülebilir. Hem hastalığın kendisi hem kuru göz, inflamasyonu artırarak kronik oküler yüzey problemlerine yol açabilir.<sup>59</sup>



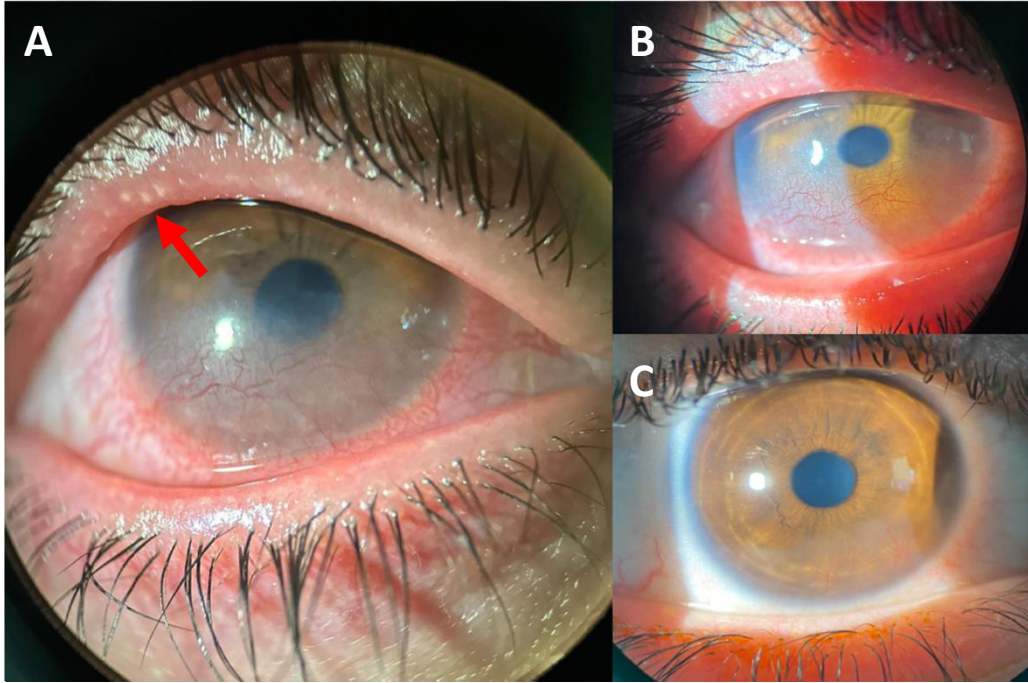
**Şekil 2:** Pediatrik olgularımızdaki farklı derecelerde kapak tutulumu. Kapak kenarına uzanan telanjiektazi, belirgin eritem (Hastalardan ve ailelerinden izin alınmıştır)

**Konjonktiva-Episklera-Sklere değişiklikleri:** Oküler rozasea ile ilişkili kronik inflamasyon, çoğunlukla interpalpebral bölgeyi etkileyen, non-spesifik konjonktivit şeklinde ortaya çıkar. En sık diffuz konjonktival hiperemi, foliküler-papiller reaksiyon ile prezente olur. Genellikle inferior kapak alanına denk gelen 1/3'lük kısımda süperfisiyal limbal pleksusta dilate ve belirgin damarlara neden olabilir. Episklerit, sklerit ve nadiren inferior palpebral konjonktivada skatrizan

değişikliklere (forniklerde kısılma, semblefaron, entropiyon), gecikmiş hipersensitivite yanıtı (Tip 4) ile konjonktival fliktenülozise ve granülom oluşumuna neden olabilir.

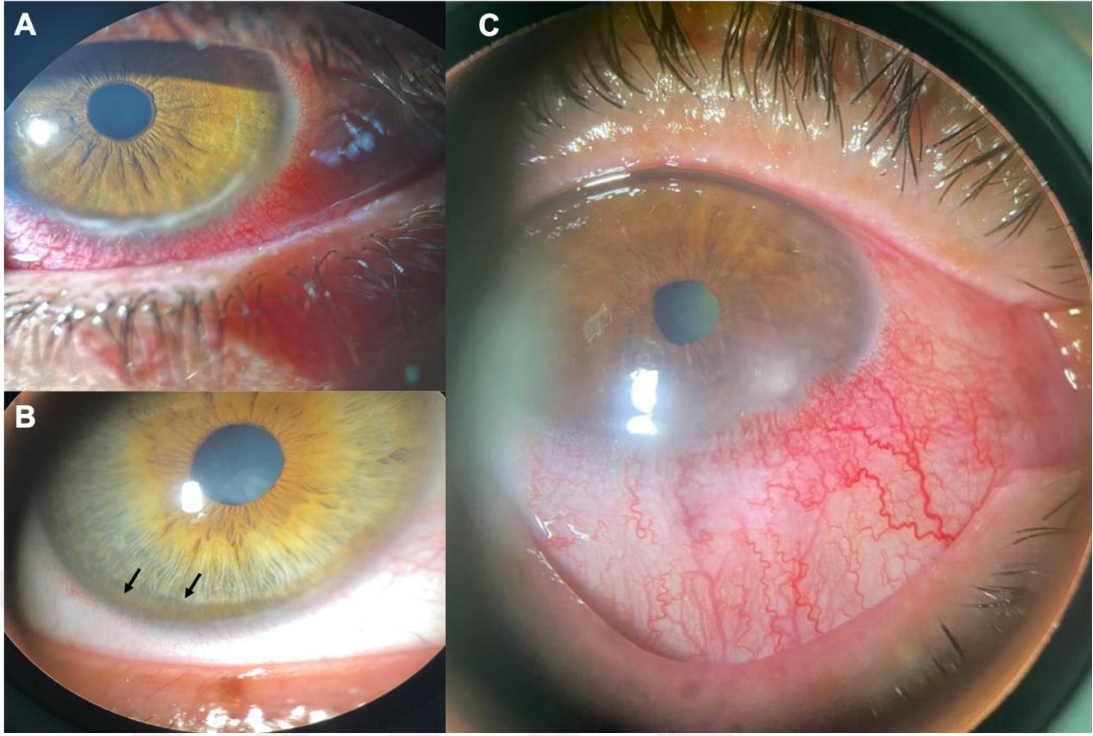
**Korneal değişiklikler:** Korneanın genelde alt üçte birinde punktata epitelyopati, steril infiltratlar (periferal başlayıp hastalığın şiddetine göre merkeze ilerleyebilir, çok sayıda olup birleşebilir), korneal neovaskülarizasyon, periferal pannus, korneal incelme ve ülserasyon görülebilir (Şekil 3). Sürecin kronik ve şiddetli olduğu vakalarda periferden başlayan korneal vaskülarizasyon merkezi alana ilerleyebilir, korneal perforasyona neden olabilir, iyileşmesi halinde korneal skar ve asimetric astigmatizma ile görme azalmasına neden olabilir.<sup>60</sup> Genellikle kornea periferinde görülen steril infiltratlar, stafilakoksik bakterilerin ekzotoksinlere karşı yanıtı olarak oluşur, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ile komplike olabilir ve subepiteliyal skar bırakabilir (Şekil 4). Kronik olgularda korneal fliktenler ve Salzmann nodülleri görülebilir.

Nadiren iridosiklit görülebilir.



**Şekil 3:** Pediatrik olgularımızda farklı derecelerde korneal neovaskülarizasyon gelişimi (Hastalardan ve ailelerinden izin alınmıştır)

A: Korneal alt yarıda vaskülarizasyon, kapak marjında telanjiektazi ve ok ucunda tıkalı meibomian bez orifisi. B-C: Farklı korneal vaskülarizasyon tutulumları görülmektedir.



**Şekil 4:** Hastalarımızda görülen diğer korneal bulgular (Klinik arşivimizden)

A: Yoğun konjonktival hiperemi, limbal reaksiyon ile birlikte alt limbus hizasında konfluen marjinal keratit. B: Hafif konjonktival hiperemi ve korneal neovaskülarizasyon (oklar). C: Yoğun konjonktival hiperemi, steril periferik infiltrat, infiltrata uzanan neovaskülarizasyon. (Hastalardan izin alınmıştır)

Pediyatrik olgularda hastalığın primer oküler tutulumla başlaması göz doktorunun ilk tanı koyan kişi olmasına neden olur. Blefarokonjonktivit ile gelen çocuklarda ayırıcı tanıda OR düşünülmelidir.<sup>61</sup> Asıl oküler tutulumla başlangıç gösterse de rozasea benzeri cilt lezyonları (papül, püstül, malar eritem, nazolabial bölgede telenjitektazi) ile başvuran olgu serileri de bildirilmiştir.<sup>62</sup>

Erişkine benzer şekilde genelde bilateral ancak asimetric tutulum görülür. Pediyatrik OR olgularında; daha küçük yaş grubundakiler sıklıkla MBD, şalazyon, konjonktivit göz kapağı ve konjonktival bulgularla; daha büyük çocuklar ise sıklıkla korneal ülserasyon ve neovaskülarizasyon, konjonktival hiperemi gibi kornea ve konjonktival bulgularla prezente olabilmektedir.<sup>8</sup> Ancak literatürde küçük yaşta korneal perforasyonla başvuran vaka bildirimleri mevcuttur.<sup>4,63</sup> Hastalığın pediyatrik yaş grupta tanınması, oküler morbidite ve uzun dönem vizüel prognoz açısından önemlidir (Şekil 5).



**Şekil 5:** Pediatrik olgularımızda ilk başvuru anında saptanan şalazyon örnekleri.  
(Hastalardan ve ailelerinden izin alınmıştır)

### 2.2.1. Oküler Rozasea Ayırıcı Tanı

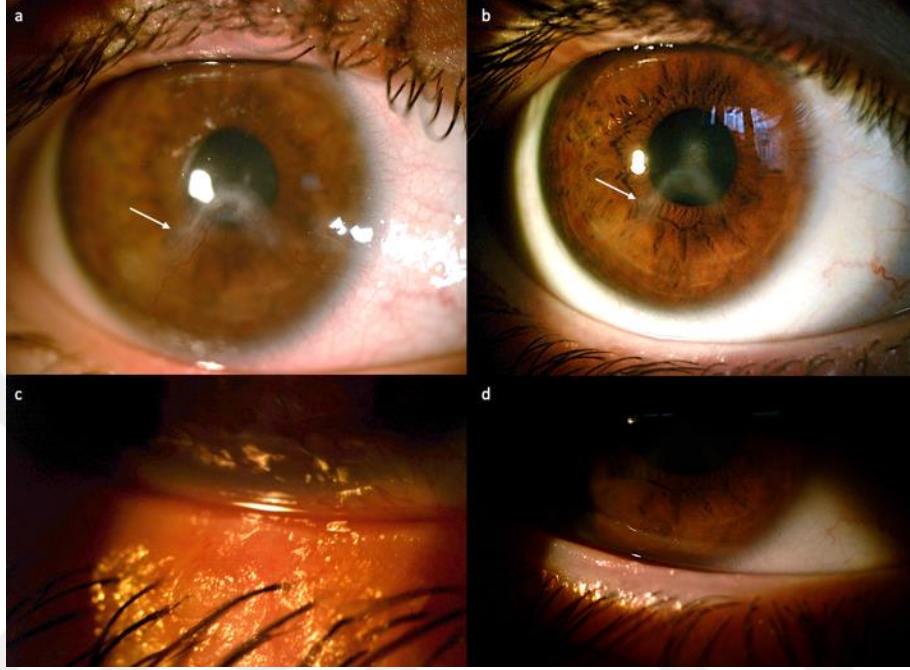
Rozasea non-spesifik oküler bulgular ile prezente olabildiğinden özellikle çocuk hasta grubunda ya da cilt tutulumundan önce oküler tutulumun başladığı hastalarda tanı koymada zorluk veya tanıda gecikme görülebilmektedir.

Oküler tutulumda konjonktivit, keratit gibi bulgular varlığında özellikle pediatrik yaş grubunda ayırıcı tanıda impetigo, kuru göz sendromu, klamidya gibi infeksiyöz keratokonjonktivit etkenleri, vernal keratokonjonktivit, fliktenüler keratokonjonktivit gibi durumlar akla gelmelidir.<sup>64,65</sup> Korneal vaskülarizasyon varlığında herpes simpleks keratiti, skatrisyel konjonktival hastalık varlığında skatrisyel pemfigoid ayırıcı tanıda düşünülmelidir.<sup>66</sup> Hastaların tekrarlayıcı bulguları ile eşlik eden dermatolojik bulguları, ailede rozasea varlığı gibi faktörler de birlikte değerlendirilmelidir.

Cilt tutulumu ile seyreden olgularda ayırıcı tanıda özellikle pediatrik yaş grubunda akne vulgaris ve perioral dermatit düşünülmelidir. Erişkin yaş grubunda ve nadiren pediatrik yaş grubunda da sarkoidoz, sistemik lupus eritamatozis (malar eritem), fotodermatit, seboreik dermatit, cilt tüberkülozu, Demodex infestasyonu akla gelmelidir.<sup>62,64</sup>

### 2.2.2. Oküler Rozasea Tedavi

Tedavi, hastalığın şiddetine bağlı olarak; konservatif yaklaşım, topikal ajanlar, sistemik ajanlar, cerrahi müdahalelerden biri ya da bunların kombinasyonunu içerir. Tedaviye genel yaklaşım 2017 ROSCO panelinde belirlenmiştir.<sup>67</sup> (Şekil 6)



**Şekil 6:** Topikal ve sistemik tedavi sonrası kornea ve kapak bulgularında gerileme görülen pediatrik rozasea olgusu

A: Tedavi öncesi korneal neovaskülarizasyon ve korneal skar izlenmekte. B: Tedavi sonrası konjonktival hiperemi gerilemiş, korneal neovaskülarizasyon gerilemiş, skar yoğunluğu azalmış. C: Kapak kenarındaki anterior ve posterior blefarit. D: Tedavi sonrası kapak bulgularında düzelme. - Ceylan A, Onal I, Aydın FO, Mergen B, Yildirim Y. "Improvement of Clinical Findings, Meibography and Tear Film Parameters in Pediatric Ocular Rosacea Patients After a Standard Treatment Protocol" adlı çalışmadan, yazarlardan izin alınarak alınmıştır<sup>4</sup>

#### 2.2.2.1. Non-farmakolojik/Konvansiyonel tedaviler

Öncelikle hastalığın kronik ve tekrarlayıcı olduğu, uzun süre takip gerektireceği ve bazı durumlarda semptomların artış gösterebileceği hastalara anlatılmalıdır. UV maruziyetini azaltmak için SPF 30+ güneş kremi kullanılması, cildin nemlendirilmesi, hafif-koruyucusuz temizleyici madde ve kozmetiklerin kullanılması, tetikleyicilerden uzak durulması gibi genel tavsiyeler etkilidir. Cildi daha alkali hale getirdikleri için sabun içeren temizleyiciler önerilmemektedir.<sup>68</sup> Hastalar ayrıca mentol, kafur, sodyum lauril sülfat içeren toniklerden ve diğer preparatlardan kaçınılmalıdır. Fondöten ve makyaj rozasea semptomlarını şiddetlendirmez, hastaların

yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir. Vazodilatasyona yol açabilecek sıcak duş, baharatlı yiyecekler, alkol gibi tetikleyicilerden uzak durulmalıdır.<sup>69</sup>

Meibomian bez disfonksiyonuna yönelik dijital masaj veya ılık pansuman ile blefarite yönelik kapak hijyeni gibi konservatif yaklaşımlar anlatılmalıdır. Kapak hijyeni bebek şampuanı veya kapak için özel formülasyonlarla yapılabilir ve amaç kapak marjında gland orifislerinde biriken debrisini uzaklaştırmaktır. Ilık pansuman ile katılaşmış sebase salgı likefiye edilmeye çalışılır ve kapak kompresyonu ile bu salgının orifisten ekstrüksiyonu sağlanır. Çay ağacı yağı bileşikleri, rozasea göz ve cilt semptomlarını özellikle Demodex varlığında olumlu yönde etkilemektedir.<sup>70</sup> Topikal ve sistemik tedaviye ek olarak meibomian beze yönelik çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Bunlar arasında termal pulsasyon sistemleri, “Intense Pulse Light” (IPL) ve intraduktal meibomian bez probingi sayılabilir. Sağlıklı meibum salgısı vücut sıcaklığında likefiye haldeyken, disfonksiyon varlığında solid hale gelir ve erime noktasına ulaşabilmesi için vücut sıcaklığının normalden en az 5 derece fazla sıcaklığa ulaşması gerekir. Termal pulsasyon sistemleri ile kapağa ısı uygulanarak (42,5 C) tıkalı meibomian bezlerin ekstrüzyonu için mekanik olarak uyarılması sağlanır. IPL tedavisi, fototermoliz ile cilt kromoforlarını uyarır ve hedef hücrenin seçici termal hasarına yol açar. Perioküler alana göz koruması ile uygulanır. Rozasea ve MBD'de, telanjiektatik damarların koagülasyonu, inflamasyonun azaltılması, meibum sıvılaştırılması, meibomian bez orifislerinin yeniden açılması ve gözyaşı filminin stabilize edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. İntraduktal meibomian bez probingi 1 ila 4 mm uzunluğundaki problemler ile tıkalı meibomian bezi orifislerini rahatlatmak amaçlanır. Cilt bulguları için immün sistemi uyararak ve antimikrobiyal etkileri ile özellikle prekanseröz lezyonlara karşı fotodinamik terapinin etkinliği gösterilmiştir.<sup>71</sup>

#### **2.2.2.2. Farmakolojik tedaviler-Topikal**

Amaç tüm yaş gruplarında oküler yüzey inflamasyonunu baskılamak, semptomları rahatlatmak, gözyaşı dağılımını normalize etmek ve MBD'yi düzeltmektir. Bu amaçla tüm yaş gruplarında ortak kullanılabilen topikal tedavilere örnek olarak, gözyaşı preparatları, topikal kortikosteroidler, antibiyotik/anti-inflamatuar kombinasyonları, immünmodulator ilaçlar, bazı hastalarda topikal non-

steroid anti-inflamatuar ilaçlar sayılabilir. Hastalarda, asıl probleme yönelik tedavi yaklaşımları planlanmalıdır.

Blefarit ve MBD varlığında konvansiyonel tedavilere ek olarak antibiyotik pomad, antibiyotik/steroid kombinasyonu damlalar tercih edilebilir. Topikal azitromisin (%1,5) hastalığın patogeneğinde sorumlu olan *S. epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, ve *Micrococcus luteus*, *S. aureus* gibi mikroorganizmalara karşı etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca kapak florası tarafından üretilen lipaz, kolesteril esteraz gibi bakteriyel ürünlerin meibomian bez salgısını ve preorneal gözyaşı film tabakası dinamiklerini olumsuz etkilediği gösterilmiştir.<sup>72</sup> Azitromisin antibakteriyel etkisinin yanı sıra proinflamatuar sitokinlere ve nötrofillere karşı anti-inflamatuar etki de göstermektedir. Fliktenüler keratokonjonktivitte etkilidir.<sup>73</sup> Hem anterior hem posterior blefaritte etkili olsa da anterior blefaritte tedavi başarısı daha yüksektir.<sup>72,74</sup>

Fusidik asit, basitrasin, florokinolon, klindamisin gibi antimikrobiyaller de tercih edilebilir. Demodex infestasyonuna yönelik FDA onaylı topikal metronidazol nötrofil yanıtını baskıladığı ve akar sayısını azalttığı için, ivermektin akarasidal etkisi nedeniyle kullanılmaktadır.<sup>75</sup>

Hastalarda sık görülen diğer bulgu olan kuru göze yönelik prezervansız sodyum hyaluronat içerikli suni gözyaşı, lubrikant jeller, ileri olgularda topikal siklosporin preparatları (%0,05) tercih edilebilir.

İnflamasyonu baskılamaya ve semptomatik rahatlamaya yönelik kısa süreli topikal steroidler tercih edilebilir. Özellikle loteprednol ve fluorometalon gibi düşük potensliler, steroide bağlı yan etkilere (katarakt, göz içi basıncı yükselmesi) daha az neden olduklarından tercih edilebilir. Steril keratitlerde toksinlere bağlı inflamasyonu baskılamak ve sonrasında skar gelişimini azaltmak için tercih edilir. Steroidi tolere edemeyen ya da uzun süre kullanılması gereken hastalarda topikal siklosporin (%0,05) ve takrolimus (%0,03) gibi immünmodulator preparatlar inflamasyonu baskılamak için kullanılabilir. Siklosporin ayrıca kapak marjı düzensizliğine, meibomian bez disfonksiyonuna etkilidir ve telanjiektatik damar gelişimi ve kapak marjı hiperemisini azaltır.<sup>76</sup>

### 2.2.2.3. Sistemik tedaviler

Topikal tedavilerin yetersiz kaldığı, korneal bulguların ilerlediği, tekrarlayan ve ciddi MBD'si olan ve cilt bulguları ile birlikte prezente olan (özellikle PPR) hastalarda sistemik tedaviler topikal tedavilere ek olarak verilmektedir. Tetrasiklin ve doksisisiklin oral preparatları ilk tercih olarak kullanılır. Tetrasiklin fosfolipaz A2 ve MMP inhibisyonu, lökosit migrasyonu supresyonu, ROS'u ve nitrik oksidi azaltarak antiinflamatuvar etki göstermektedir. Bakteriyel lipaz aktivitesini de azaltarak meibomian bez salgısını daha kolay eksprese edilebilir hale getirir.<sup>77</sup> Tetrasiklin/doksisisiklinler korneal vaskülarizasyon, ülserasyondan sorumlu olan kollajenazı da inhibe eder. PPR'de papül ve eritemi azaltır; OR semptomatik düzelme sağlar. İkinci kuşak tetrasiklin olarak kabul edilen doksisisiklinin pozolojisi daha kolaydır ve rozasea hastalarında kısa-uzun dönem kullanımı etkili ve güvenlidir.<sup>78</sup> En sık görülen yan etkileri; gastrointestinal rahatsızlık, fotosensitivite ve fototoksitesidir.<sup>79</sup> Ayrıca gebelerde fetal kemik gelişimini engelleyen teratojen etkileri nedeniyle kontraendikedir. Pediatrik yaş grubunda benzer şekilde kemik gelişimini engellediği ve dişlerde kalıcı renk değişimine neden olabileceği için kullanımı 8 yaş altında kontrendike, 8-12 yaş arasında dikkatli kullanılmalı olarak sınırlandırılmıştır.<sup>80,81</sup>

Daha küçük pediatrik olgularda veya tetrasiklin/doksisisikline alternatif olarak makrolid antibiyotiklerden eritromisin ve azitromisin tercih edilebilir. Azitromisinin topikal formunda da bahsedildiği üzere immünmodulator ve anti-inflamatuvar etkisi vardır. Tetrasiklinle benzer etkinlikte ve yan etki profili açısından daha güvenli olmasına rağmen kardiyak iletim defektlerinde kullanımına dikkat edilmelidir.<sup>82</sup> Bunlara ek olarak *H. pylori* için klaritromisin, anti-inflamatuvar etkisi için önerilebilir.<sup>19</sup>

Metronidazol cilt lezyonları için ilk tercih olarak, izotretonin de papül, püstül, telanjiektazi ve erken fimatöz değişiklikleri geri çevirebildiği için kullanılabilir.<sup>83</sup> Cilt lezyonlarına yönelik olarak topikal klindamisin tedavisi papül, püstül ve nodülleri azaltmaktadır. Topikal retinalaldehit hastalığının vasküler komponenti üzerine etkili olup eritem ve telanjiektazi üzerine olumlu etki gösterir.<sup>84</sup> Kalsinörin inhibitörlerinden

takrolimus ve pimekrolimusun topikal formları eritemi azaltır, ancak püstüler lezyonlara etkisi sınırlıdır.<sup>85</sup>

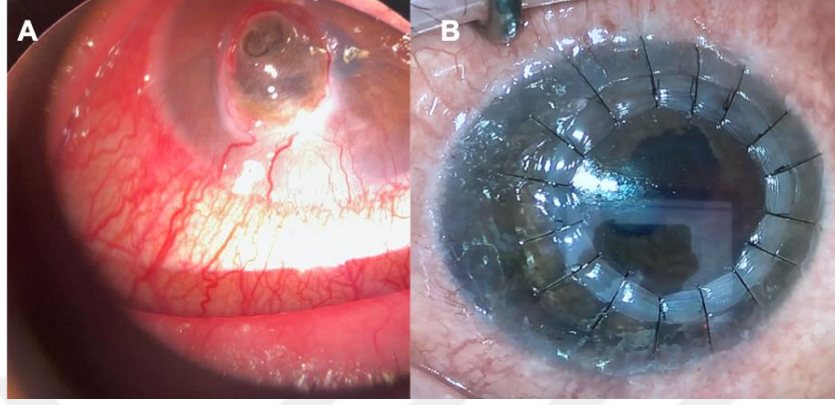
#### **2.2.2.4. Cerrahi tedavi**

Pediyatrik yaş grubunda özellikle daha küçük hastalarda sık görülen bulgulardan meibomian bezin kronik tıkanıklığı sonucu gelişen şalazyon için topikal ve konvansiyonel tedavilerin etkili olmaması durumunda cerrahi eksizyon önerilebilir.

Oküler yüzeydeki kronik inflamasyon nedeniyle limbal yetmezlik ve bunun sonucunda psödoterjim oluşabilir, eksizyon gerekebilir. Özellikle ileri tutulumla gelen, geç tanı alan hastalarda korneal ülserasyon, spontan perforasyon ve korneal skar gelişebilir. Korneal ülserasyonun büyüklüğüne, derinliğine ve konumuna göre farklı yaklaşımlar tercih edilmektedir. Bunlar; bandaj kontakt lensler, korneal doku yapıştırıcıları, konjonktival flepler, amniyon membran transplantasyonudur.<sup>86</sup> Doku yapıştırıcıları, stromal incelmeyi yavaşlatabilir, anti-mikrobiyal etki gösterebilir ve 3mm'den daha küçük çaplı lezyonlarda tercih edilebilir.<sup>87</sup> Bandaj kontakt lens ve konjonktival flepler inflame gözde cerrahiye hazırlık sürecinde geçici olarak oküler yüzey bütünlüğünü sağlamak amacı ile kullanılabilir. Konjonktival flep sonrası skar gelişiminin deprivasyon ambliyopisine yol açabileceği pediyatrik olgularda göz önünde bulundurulmalıdır. Amniyon membran transplantasyonu benzer şekilde inflamasyonun fazla olduğu gözlerde, defekt alanı santralde ve küçükse tercih edilebilir. Son zamanlarda ülserasyona yönelik korneal çapraz bağlama tedavisinin etkili olabileceği gösterilse de pediyatrik olgularda yeterli veri yoktur.<sup>88</sup>

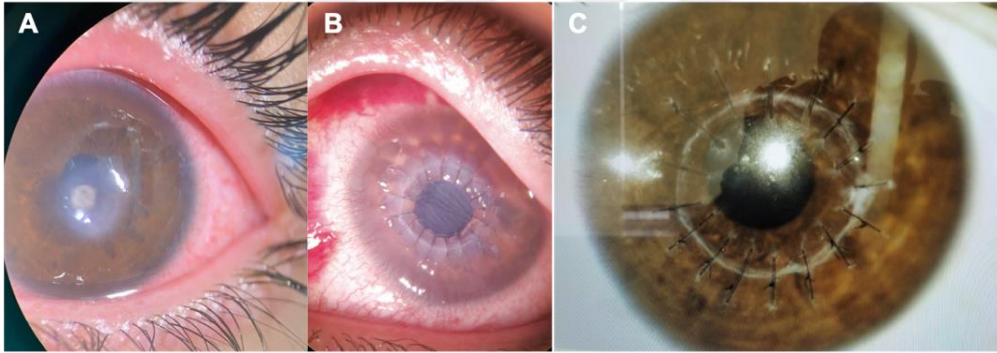
Defekt tam katsa, 3 mm'den genişse, yukarıda bahsedilen müdahalelerle yönetilemiyorsa ya da optik aksta görmeyi bozacak korneal skar gelişimi mevcutsa; yama (patch) greftler, lameller keratoplasti (derin anterior lameller keratoplasti), penetran keratoplasti tercih edilebilir (Şekil 7-8). Hastalıkta tekrarlayan inflamasyon ve korneal neovaskülarizasyon (NV) nedeniyle greft rejeksiyonu; kapak bozuklukları nedeniyle sütür ile ilişkili komplikasyonlar daha sık görülür ve kornea nakli başarısını olumsuz etkiler. Pediyatrik olgularda nakil sonrası takip ve olası komplikasyonların yönetimi daha zor olmaktadır. Özellikle 2 yaş altı pediyatrik olgularda kornea nakli sonrası alıcı-greft uyumsuzluğu, glokom gibi durumlar görülebilmektedir.

Nadiren skatrisyel seyreden konjonktival hastalıkta entropion, ektropion, amniyon membran transplantasyonu ve semblefaron halkası ile forniks rekonstrüksiyonu, trikiyazise yönelik cerrahi müdahaleler gerekebilir.



**Şekil 7:** Oküler rozaseaya sekonder korneal perforasyon gelişmiş hasta

A: Perforasyon alanı ve iris tıkacı, yara yerine uzanan korneal neovaskülarizasyon. B: Penetran keratoplasti ile defektin tamiri. (Prof. Dr. Yusuf Yıldırım arşivinden alınmıştır.)



**Şekil 8:** Pediatrik oküler rozasea tanılı hastada korneal perforasyon yönetimi

A: Perforasyon alanı izlenmekte. B: Küçük greft ile penetran keratoplasti ile oküler bütünlük sağlanmış. C: Aynı hastanın 6 ay sonraki görüntüsü. (Prof. Dr. Yusuf Yıldırım'ın arşivinden alınmıştır.)

## 2.3. GÖZYAŞI FİLM TABAKASI-LAKRİMAL FONKSİYONEL ÜNİT

### 2.3.1. Lakrimal Fonksiyonel Unite (LFU)

Oküler yüzeyin homeostazını sağlamak için gözyaşı sıvısının üretimini, dağıtımını ve temizlenmesini düzenler.<sup>89</sup> Komponentleri; ana lakrimal bez ve aksesuar lakrimal bezler (Wolfring ve Krause), meibomian bezler, konjonktival goblet hücreleri, yüzey epiteli, göz kapakları, lakrimal drenaj sistemi, glandüler ve mukozal

bağışıklık sistemi (CALT-konjonktiva ilişkili lenfoid doku) elemanlarıdır. Lakrimal bez aktivitesi bazal, refleks ve duygusal salgılar olarak sınıflandırılabilir.<sup>90</sup> Ayrıca dördüncü bir aktivite olarak “kapalı gözyaşı” uyku sonrası oküler yüzeyden toplanan gözyaşı salgısını ifade eder. Uykuda lakrimal bez salgısı azalır ve gözyaşında serum kaynaklı proteinlerin miktarı artar.<sup>91</sup>

Korneadan başlayan ve beyin sapı ile serebral korteks dahil olmak üzere merkezi sinir sistemine sinyalleri ileten trigeminal siniri içeren bir nöral refleks döngüsü, gözyaşı üretimini sağlar. Ayrıca bu döngüdeki motor efferent sinirlerle göz kırpma da sağlanır. Göz kapaklarının sağladığı kırpma hareketi ile gözyaşı filmi oküler yüzeye düzgün yayılır ve aşırı gözyaşı lakrimal drenaj sistemi ile uzaklaştırılır. Efferent yollar; ana ve aksesuar lakrimal bezler, konjonktival goblet hücreleri ve meibomian bezlerinde sonlanarak, gözyaşı filminin tüm ana bileşenlerinin normal homeostatik gözyaşı bileşimini sağlamaktan sorumludur. Genellikle, aksesuar lakrimal bezlerin bazal salgıyı, ana lakrimal bezin ise refleks ve duygusal salgıdan primer sorumlu olduğu bilinse de korneal innervasyonun da gözyaşı sıvısını düzenlemede rolü vardır. LFU'nun işlev bozukluğu, gözyaşı filminin dengesini bozarak kuru göz hastalığı (KGH) veya diğer oküler yüzey rahatsızlıklarına yol açabilir. LFU işlev bozukluğu, gözyaşı bileşiminin değişmesine, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemlerinin aktivasyonuna ve inflamatuvar süreçlerin başlamasına neden olabilir.<sup>92</sup>

### **2.3.2. Gözyaşı sıvısı ve Gözyaşı Film Tabakası**

Oküler yüzeyin en dış bileşenini oluşturarak kornea ve konjonktival yüzeyi kaplar. Gözün en kırıcı tabakası olan avasküler korneaya oksijen ve besin sağlamak, oküler yüzeydeki atıkları uzaklaştırmak, dış patojenlere karşı korumak ve hasarı onarmak, kayganlaştırmak, oküler yüzeydeki ozmotik dengeyi sağlamak, mikroçevreyi korumak gibi görevleri vardır. İçeriğinde kornea ve konjonktivanın biyokimyasal ve fizyolojik durumunu yansıtan çeşitli proteinler, lipitler, müninler, elektrolitler, nükleik asitler bulunur. Lipid, aköz ve muköz tabaka olarak 3'e ayrılan gözyaşı filminin muko-aköz ve lipid tabaka olarak 2 katmanlı değerlendirilmesi gerektiğini öneren yayınlar mevcuttur.<sup>91,93</sup> Normalde prekorneal gözyaşı film tabakası kalınlığı 2.5-5 µm ve hacmi 5-10 µL olup yenilenme oranı dakikada %16'dır.<sup>94,95</sup>

Muko-aköz tabaka, gözyaşı filminin en iç katmanını oluşturur ve kornea ve konjonktiva yüzeyini örter. Kornea ve konjonktiva epiteli, glikoproteinler ve glikolipidlerden oluşan bir glikokaliks ile kaplı olan mikrovillus ve mikropililerle kaplıdır. Muköz komponent, goblet hücreleri tarafından; aköz tabaka temel olarak ana ve aksesuar lakrimal bezlerden salgılanır. Goblet hücreleri en sık konjonktivanın inferonazalinde, plika semilunaris ve karunkülde yerleşir. Yoğunluğu bulbar konjonktivadaki IFN-  $\gamma$  ekspresyonu ile ters orantılıdır.<sup>96</sup> Glikoproteinlerden oluşan mukus tabaka, hidrofobik yapılı yüzey epitel hücre zarlarının bariyer fonksiyonunu, aköz formun tutunabilmesi ve yüzeyin ıslanabilirliğinin sağlanmasını ve gözyaşındaki faktörler için tutunacakları matrisi sağlar. Transmembran ve sekretuar musinler olarak ikiye ayrılırlar. Sekretuar musinler de jel oluşturan ve çözünebilir musinler olarak ikiye ayrılır. Kornea ve konjonktivadaki yüzey epitel hücreleri, glikokaliksin başlıca bileşenleri olan MUC1, MUC4, MUC16 dahil olmak üzere transmembran musinleri üretir.<sup>97</sup> MUC16'nın azalmasının epitelin bariyer fonksiyonlarını azalttığı, bakteriyel invazyonda artışa, transepitelyal dirençte azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>97</sup> Jel oluşturan musin genleri MUC5AC, MUC5B ve MUC2'dir, en sık MUC5AC bulunur ve yüzey ıslanabilirliğinden ve gözyaşı parçalanmasının azaltılmasından sorumludur. Kuru göz hastalığında azaldığı gösterilmiştir.<sup>89,98</sup> MUC7 gibi daha küçük formlu çözünebilir sekretuar musinler ise jel formu oluşturmaz.<sup>99</sup> Musin konsantrasyonu bazalden apikale doğru gittikçe azalır.

Aköz kısım; laktoferrin, lizozim, sekretuar IgA, IgG, IgM, albümin, transferrin, seruloplazmin ve çeşitli glikoproteinleri içerir ve oküler yüzey homeostazisinden sorumludur. Ayrıca korneya inorganik tuzlar, glukoz, oksijen gibi maddeleri sağlar. Epitelyal ve stromal yara iyileşmesinden sorumlu EGF, TGF-  $\beta$  salınımından sorumludur.<sup>100</sup>

Lipid tabaka; esas olarak meibomian bezleri, daha az olarak Zeiss bezleri tarafından salgılanır ve muko-aköz katman ile hava arasında bir ara yüzey oluşturarak buharlaşmayı azaltır ve yüzey gerilimini düşürür. Lipid tabakanın düzgün olması gözün optik fonksiyonunda önemlidir. Yüzey aktif madde gibi davranan, çoğunlukla fosfolipitlerden oluşan meibum tabakasının polar kısmı (%5), gözyaşı filminin aköz tabakasına yayılırken polar olmayan kısmı (%95) daha yüzeysel yerleşimlidir. Gözyaşı

yüzey gerilimindeki azalma, gözyaşı filminin içine sıvı çekilmesinden ve film kalınlığının artmasından sorumludur. Eğer bu tabaka hasar görürse gözyaşı filmi hızla buharlaşır, gözyaşının parçalanma süresi kısalır; sonuçta gözyaşı osmolaritesi artar ve evaporatif kuru göz ortaya çıkar.<sup>101,102</sup>

## **2.4. MEİBOMİAN BEZ YAPISI VE DİSFONKSİYONU**

### **2.4.1. Meibomian Bez Anatomisi ve Fizyolojisi**

Meibomian bezleri, göz kapaklarının iç kısmındaki tarsal plaklar boyunca düzenli bir şekilde sıralanmış holokrin yağ bezleridir. Bu bezler, gözyaşı filminin en öndeki lipid tabakasını oluşturarak oküler yüzeyin korunması ve yüzey gerilimini düşürerek gözyaşı buharlaşmasının önlenmesi açısından öneme sahiptir. Ayrıca gözyaşı filminin sebum tarafından kontaminasyonunu engeller ve uykuda kapak kenarlarının düzgün şekilde apoze olmasını sağlar. Üst göz kapağında yaklaşık 30-40, alt göz kapağında ise 20-30 meibomian bezi bulunur. Bezin arka sınırından kirpik çizgisine kadar ölçülen kısım erişkinde alt kapakta yaklaşık 2,5 mm, üst kapakta 5,5 mm'dir ve kapağın yüzeyine uyum sağlayacak şekilde santralden kenarlara gittikçe bezlerin uzunluğu değişir. Diğer yağ bezlerinden farklı olarak kıl kökü ile ilişkisi yoktur. Kapak kenarına açılan bir terminal kanal, merkezde uzun santral kanal, bu kanalın etrafına dairesel olarak dizilmiş kısa kanallar ve bunlara açılan asinüs kümelerinden oluşur. Boşaltıcı kanal, mukokutanöz bileşkenin hemen önünde kapak kenarına açılır. Kanal yüzeyi, kısmi keratinize skuamoz epitelden oluşur. Üst kapağın salgı hacmi alt kapaktan daha fazladır. Meibumun bezden atılmasında göz kırpması sonucu ile oluşan orbikularis okuli kası ve onun bir uzantısı olan Riolan kasının kasılmasının mekanik etkisiyle oluşan hareket önemlidir.

Meibum; kolesterol, fosfolipid ve trigliseritler gibi polar/non-polar lipitlerden oluşan kompleks bir karışımdır. Meibomian bezi yoğun bir şekilde otonomik innervasyon alır ve adrenerjik, kolinerjik ve VIP-erjik innervasyonunun olduğu gösterilmiştir.<sup>103</sup> Lipid salgısını androjenler, östrojenler, progestinler, retinoik asit, büyüme faktörleri ve çeşitli nörotransmitterler düzenler. Erkeklerde androjenler meibomian bez fonksiyonunu lipogenezisi artırarak ve hiperkeratinizasyonu azaltarak olumlu yönde etkilerken östrojenlerin tam tersi etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>104</sup> Üst ve

alt kapak kenarlarında, gözyaşı filmi lipid tabakasının oluşturulduğu ve yenilendiği sıg rezervuarlar mevcuttur. Normal yetişkinlerde, üst ve alt rezervuarlarda bulunan toplam lipid miktarı yaklaşık 300 mikrondur, gözyaşı lipid tabakasının kalınlığı 20-160nm'dir. Meibomian bezlerinin lipid salgısının erime sıcaklığı 19,5°C ila 32,9°C arasındadır ve bu kapak yüzeyinde meibumun akışkanlığını sağlar. Lipid karışımının erime sıcaklığı gözyaşı film lipid tabakasının stabilitesini etkiler.<sup>105</sup>

#### 2.4.2. Meibomian Bez Disfonksiyonu

Meibomian bezi disfonksiyonu (MBD), genellikle terminal kanal tıkanıklığı ve/veya glandüler salgıda değişikliklerle (keratinize hücre debrisini içeren kalınlaşmış, opak meibum) karakterize edilen, kronik, diffuz meibomian bezi bozukluğudur. Duktal tıkanıklık; tipik olarak, inflamatuvar hücreleri içermeyen intraglandüler kistik dilatasyona, bez atrofisine, bezde "drop-out"a neden olur. Bunun sonucunda kapak kenarında ve gözyaşı film lipid tabakasında meibum salgısı azalır, evaporasyon ve sonucunda hiperosmolarite, gözyaşı filmi instabilitesi, bozulan mikroçevre ile bakteri büyümesi ile oküler yüzey hastalığı ortaya çıkar. MBD'li hastaların konjonktival forniksi ve kapak kenarında *S. aureus*'un sağlıklı insanlara kıyasla daha yüksek olduğu ve MBD'li hastalarda asıl mikrobiyotayı oluşturulduğu gösterilmiştir.<sup>106</sup> MBD, genelde posterior blefarit ile eş anlamlı olarak kullanılsa da posterior blefarit, MBD'nin yalnızca olası bir nedenidir.

Meibomian bez disfonksiyonunun insidansı yaş ve çeşitli hasta gruplarında büyük ölçüde değişmektedir. Asyalı popülasyonda %46-69, Kafkaslılarda %3,5-19,9, genel popülasyonda %10-20 olarak bildirilmiştir.<sup>107</sup> Ancak MBD, pediatrik rozasealı olgularda %100 görülebilir.<sup>4,8</sup>

Meibomian bez disfonksiyonu temel olarak salgının drenaj şekline göre düşük ve yüksek iletimli olarak iki ana gruba ayrılır.<sup>107</sup> Düşük iletim durumlarında ise hiposekresyon ve obstruksiyonla seyreden bez disfonksiyonu tanımlanmıştır. Hiposekretuar MBD'de belirgin tıkanıklık olmaksızın primer veya sekonder nedenlerle azalmış meibum bez dağılımı olur. Primer nedenlere örnek olarak meibomian bezin konjenital olarak sayısının az olması ya da kapak marjındaki orifislerinin sayısının az olması örnek verilebilir. Sekonder sebepler olarak meibum

salınımını etkileyen ve yukarıda bahsedilen hormon ve nöropeptidler, ilaçlar (retinoik asit vb.) sayılabilir. Obstrüktif MBD'de meibomian bezi ağzlarının ve terminal kanallarının tıkanması ve sekonder olarak meibomian bezi salgılarındaki nitel ve/veya nicel değişiklikler görülür. Skatrisyel (stafilakoksik blefarit, trahom, atopik konjonktivit, oküler pemfigoid, Stevens Johnson sendromu) ve non-skatrisyel (seboreik dermatit, akne rozasea, psöriazis) olarak ayrılır. Hipersekretuar MBD ise tarsiya bası ile kapak kenarında izlenen fazla miktarda lipid salınımı ile karakterizedir.

#### **2.4.2.1. Oküler rozaseada meibomian bez disfonksiyonu patogenezi ve sitokinlerle ilişkisi**

Meibomian bezin disfonksiyonu; anormal meibuma, oküler yüzeyin düzensizliğine ve rozasea patogenezinde zaten var olandan daha fazla inflamatuvar sitokin ekspresyonunun tetiklenmesine yol açar. Ayrıca rozaseada sık görülen kuru göz hastalığı sonucu gelişen kronik inflamasyon da MBD'nin temel patogenezinin sorumludur.

Dry Eye Workshop (DEWS) II raporunda, MBD, oküler yüzey homeostazını bozan ve belirgin inflamasyona ve gözyaşı hiperosmolaritesine yol açan terminal kanal tıkanıklığı olarak tanımlanmıştır.<sup>91</sup> Tıkanıklığa bağlı olarak meibum durağanlığına yol açan hiperviskoz meibum da bezin hem kendisinde hem de oküler yüzeyde patojenik bakterilerin çoğalmasına yol açarak inflamasyonu artırır. Bezin tıkanıklığı sonucu intraglandüler basınç yükselir ve mitojenle aktive olan protein kinaz aktivitesi artarak inflamatuvar sitokinler üretilir, bezde ve gözyaşında miktarı artar. MBD'li hastaların klinik parametreleri ile sıklıkla ilişkisi olduğu gösterilmiş gözyaşı sitokinlerinden bazıları IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , monositler tarafından indüklenen IFN (MIG), IFN- $\gamma$  kaynaklı protein 10 (IP-10), MCP-1'dir.<sup>108-111</sup> MIG, IP-10, MCP-1 kemokin ailesinde sınıflandırılır. İnflamasyonda kemotaksi, inflamatuvar yanıtın teşviki ve düzenlenmesinde önemli bir adımdır. Kemotaksi sürecindeki en önemli faktörlerden biri olan kemokinler ligandlara bağlandıktan sonra, belirli immün hücrelerin (genelde T lenfosit) göçünü polarize ederek ve inflamatuvar yanıtı güçlendirerek doku hasarına ve klinik belirtilere yol açabilirler. Artmış MIG ve IP-10 seviyeleri, MBD'nin şiddeti ile ve gözyaşı instabilitesi ile ilişkilidir. Ayrıca angienez ve kapak kenarında telanjiektazi ile de ilişkisi gösterilmiştir.<sup>110</sup> IL-8, aynı

zamanda CXCL-8 olarak da adlandırılır; nötrofiller, lenfositler ve bazofiller üzerinde kemotaktik etkilere sahiptir ve MBD ve DED hastalarında artar. IFN- $\gamma$ , esas olarak doğal öldürücü hücreler (NK) ve T hücreleri) tarafından salgılanır. IL-8'e benzer şekilde, IFN- $\gamma$ 'nin de çoğu kuru göz türünde önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir. IL-6, MBD ve DED şiddetiyle ilişkilidir ve MMP üretimini indükleyebilir.

Meibomian bez disfonksiyonundan sorumlu bir diğer mekanizma bezde ve kapak kenarındaki *S.aureus* kolonizasyonunun hücre ölümüne ve kanalların hiperkeratinizasyonunda artışa neden olmasıdır. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu ve aktive edilmiş AIM2/ASC yolunu ve NF- $\kappa$ B yolunu uyararak gland kaybına, vakuol dejenerasyonuna, duktal hücre kaybına yol açar. Ayrıca Krt1 yolu üzerinden duktal ve asiner hücrelerde hiperkeratinizasyona neden olur.<sup>111</sup>

Tüm bunlardan yola çıkarak MBD'de oküler yüzey hasarını kontrol altına almak için inflamatuvar sitokinler hedeflenmiştir ve anti-inflamatuvar tedaviler gündeme gelmiştir.

### **2.4.3. Meibomian Bez Disfonksiyonu Klinik Bulgular**

Obstrüktif MBD'na sahip hastalarda sıklıkla görülen semptomlar oküler yorgunluk hissi, sulanma, yabancı cisim hissi, ağrı, epifora, kızarıklık, bulanık görme, aşırı göz kırpması isteği ve şalazyon hikayesidir.<sup>112</sup>

Meibomian bez disfonksiyonunun temel bulguları; meibomian bezinde “drop-out,” değişken meibomian bezi salgısı ve göz kapağı morfolojisindeki değişikliklerdir.

#### **2.4.3.1. Meibomian bez “drop-out”**

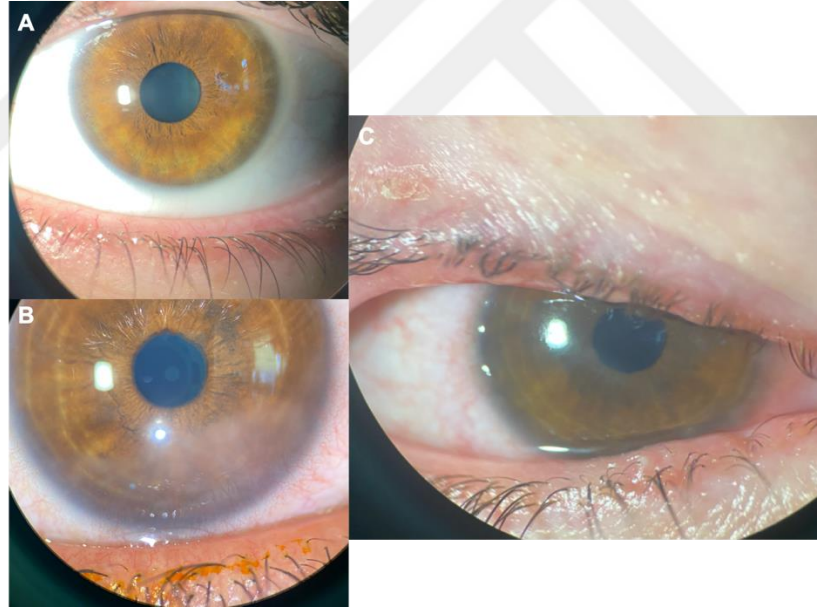
Meibomian bezinde “drop-out”, meibografi ile tespit edilebilen asiner dokunun kısmi veya tam kaybıdır. Yaşla birlikte bez atrofisi ile bu süreç doğal olarak görülmekle birlikte rozasea gibi obstrüktif MBD yapan nedenlerde patolojik olarak görülmektedir. Bezin hem proksimalini hem distalini içeren “drop out” aynı oranda artan evaporasyon ile ilişkilidir.<sup>113</sup> Orifislere yakın olan distal kısmın MBD tanısı ile en yakın korelasyona sahip olduğu görülmüştür.<sup>114</sup>

#### 2.4.3.2. Meibomian bez salgısındaki değişiklik

Meibumun hem kalitesi hem de ifade edilebilirliği değişir. Normalde berrak bir görünümde olan meibum MBD’de hastalığın derecesine göre viskz, opak, partiküllü hale gelebilir. Bunlar derecelendirme şemalarına dahil edilmiştir. Beze standart uygulanan bir kuvvet sonrası bir veya birden fazla bezde ifade edilebilirlik Korb ve Beckie tarafından ölçülmüştür.<sup>115</sup>

#### 2.4.3.3. Kapak morfolojisindeki değişiklikler

Kapak kenarında kalınlaşma, kapak marjında vaskülarizasyon, hiperkeratinizasyon, kapak marjı düzensizliği görülebilir (şekil 9). Meibomian bez, terminal kanalların tıkanması ve lipid ile keratinize hücre artıklarının dışarı atılması nedeniyle, kapak yüzeyinin üzerinde tıkanıklık veya “pouting” olarak adlandırılan yükselmeler görülür ve bunlar MBD için patognomoniktir.



**şekil 9:** Pediatrik olgularda kapak marjı ve kirpik değişiklikleri

A: Kapak marjında telanjiyektazi, meibomian bez orifislerini geçiyor. B: Yanlış yönlenmiş alt kapak kirpikleri ve korneal vaskülarizasyon. C: Kronik olgu, kapak marjında düzensizlik, “pouting”.  
(Hastadan ve ailesinden izin alınmıştır.)

Bez açıklıklarının mukokutanöz bağlantıya göre konumu değişerek nde veya arkada olabilir. Mukokutanöz bağlantının önemi kapak kenarının lipitle temas eden kısmı ile sıvıyla temas eden mukoza kısmı arasındaki rezervden sorumludur.

Eğer mukokutanöz bileşke öne yer değiştirirse, meibomian bez açıklıkları mukozaya yakın tarafta kalır ve bu duruma konjonktivalizasyon denir. Bu durumda meibomian bez orifisinde stenoza veya obliterasyona, periduktal fibrozise neden olabilir ve normal tarsal basınçla meibum salgılanamaz hale gelir. Bileşke arkaya doğru yer değiştirirse tarsal plakaya doğru keratinizasyon, skuamöz metaplazi görülebilir ve lipid film gözyaşı üzerine iletilemez.

#### 2.4.4. Klinik Derecelendirme-Evrelleme

Meibomian bez disfonksiyonunda evrelendirmede farklı derecelendirmeler kullanılmıştır.<sup>112,114,116</sup> Salgı kalitesi, ekspresebilitesi, tıkanıklığı ve kapak kenarı bulgulara göre detaylandırılmıştır. Bez ekspresebilitesi için santraldeki beş bezin değerlendirilmesine, salgı kalitesi için santraldeki sekiz beze bakılmıştır. (Tablo 1-2).

**Tablo 1:** Meibomian bez disfonksiyonunun evrelendirmesi

Evre	Salgı Kalitesi	Açıklık Durumu	Semptomlar
<b>1. Evre: Hafif MBD</b>	Berrak ve hafif akışkan	Bez açıklıkları normal, tıkanıklık veya inflamasyon yok	Hafif kuruluk veya göz yorgunluğu; genellikle belirgin semptom yok
<b>2. Evre: Orta Düzey MBD</b>	Bulanık ("cloudy") görünüm	Bez açıklıkları kısmen tıkalı, hafif inflamasyon ve genişleme	Yanma, batma ve hafif kuruluk; gözyaşı film stabilitesi bozulabilir
<b>3. Evre: İleri MBD</b>	Kalın, diş macunu kıvamında ("tooth-paste")	Çoğu bez açıklığı tıkalı, belirgin inflamasyon ve kapak kenarında düzensizlik	Şiddetli kuruluk, yanma, batma hissi ve görme kalitesinde bozulma; gözyaşı film stabilitesi ciddi derecede bozuk
<b>4. Evre: Çok İleri MBD</b>	Salgı çıkışı yok veya tamamen kuru	Tüm bez açıklıkları tıkalı, kapak kenarında ciddi fibrozis ve atrofi	Göz yüzeyinde ciddi hasar, şiddetli kuru göz belirtileri ve sürekli rahatsızlık; günlük yaşamı etkileyen semptomlar

**Tablo 2:** Meibomian bez disfonksiyonunda kullanılan farklı parametrelerin derecelendirmesi

<b>Parametre</b>	<b>Skor</b>	<b>Açıklama</b>
<b>Kapak Kenarı Bulguları ve Vaskülarizasyonu</b>	0	Kapak kenarı konjonktivasında meibomian bez ağzlarını geçen kızarıklık yok/çok hafif
	1	Kapak kenarı konjonktivasında kızarıklık mevcut, meibomian bez ağzlarını geçen vaskülarizasyon yok
	2	Kapak kenarı konjonktivasında kızarıklık ve kapak uzunluğunun yarısından azını ilgilendiren vaskülarizasyon mevcut
	3	Kapak kenarı konjonktivasında kızarıklık ve kapak uzunluğunun yarısından fazlasını ilgilendiren vaskülarizasyon mevcut
<b>Gland Ağzlarında Tıkanıklık</b>	0	Tıkanıklık yok
	1	3 glanddan azında var
	2	3 veya daha fazla glandda kapak uzunluğunun yarısından azını ilgilendiren alanda tıkanıklık
	3	3 veya daha fazla glandda kapak uzunluğunun yarısından fazlasını ilgilendiren alanda tıkanıklık
<b>Kapak Kenarı Düzensizliği</b>	0	Düzensizlik yok
	1	3'ten az noktada düzensizlik ve sığ çentiklenme
	2	3 veya daha fazla noktada düzensizlik ve derin çentiklenme
<b>Kapak Kenarında Kalınlaşma</b>	0	Kalınlaşma yok
	1	Lokalize yuvarlaklaşmış kapak kenarı ile birlikte olan veya olmayan kalınlaşma
	2	Diffüz yuvarlaklaşmış kapak kenarı ile birlikte kalınlaşma
<b>Parsiyel Bezler</b>	0	Tam olmayan gland yok
	1	3'ten az sayıda kısmi gland
	2	3 veya daha fazla kısmi gland veya 3'ten az sayıda tam boyunun yarısından fazlasını kaybetmiş gland
	3	3'ten fazla sayıda tam boyunun yarısından fazlasını kaybetmiş gland
<b>Meibom Kalitesi</b>	0	Berrak, akışkan meibum
	1	Bulanık meibum
	2	Opak, partiküllü meibum
	3	Diş macunu kıvamında (tooth-paste) kalınlıkta meibum
<b>Meibom Ekspresibilitesi</b>	0	Tüm bezler kolayca eksprese edilir
	1	1-2 bez eksprese edilir
	2	3-4 bez eksprese edilir
	3	Hiçbir bez eksprese edilemez
<b>Meibografi Değerlendirmesi</b>	0	Gland kaybı yok
	1	%1-25 gland kaybı
	2	%26-50 gland kaybı
	3	%51-75 gland kaybı
	4	%75'ten fazla gland kaybı

#### 2.4.5. Tanı Araçları

Meibomian bez disfonksiyonunun nicelik yönünden değerlendirilmesi, şiddetini değerlendirmek ve tedaviye yanıtı izlemek için önemlidir. Bez kaybı meiboskopi, meibografi ve konfokal mikroskopi ile gösterilebilir.

**Meiboskopi:** Transillüminasyonu kullanarak meibomian bezinin “drop-out”unu klinik olarak ölçer.

**Meibografi:** Meibomian bez atrofisi değerlendirilebilir. Bu yöntem, transillüminatörden gelen beyaz ışık, dışa döndürülmüş göz kapağına uygulanır ve konjonktival taraftan meibomian bezlerdeki morfolojik değişikliklerin gözlemlenmesine ve belgelenmesine olanak tanır. Çeşitli puanlama sistemleri ile bez kaybı, bez kısalması ve tortuozitesi değerlendirilebilir (Şekil 10). Pflugfelder ve ark.ları alt göz kapağındaki meibomian bezlerin kısmi veya tam kaybını aşağıdaki gibi değerlendirmiştir.<sup>117</sup>

- Derece 0 (meibomian bez kaybı yok)
- Derece 1 (gözlemlenen alanın üçte birinden az alan kaybı)- % 1-33.2
- Derece 2 (gözlemlenen alanın üçte biri ile üçte ikisi arasında alan kaybı) - %34-66
- Derece 3 (gözlemlenen alanın üçte ikisinden fazla alan kaybı) - >%67

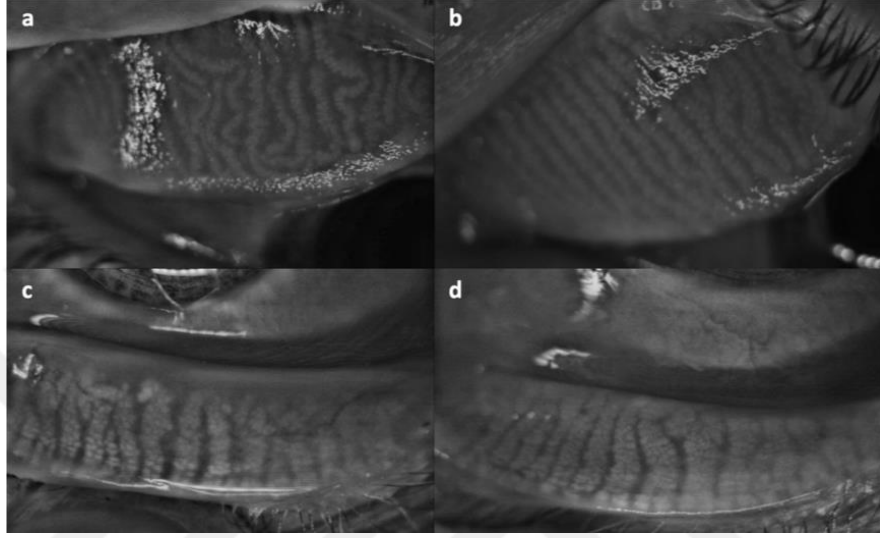
Arita ve ark. her göz kapağı için şu dereceleri kullanarak meibomian bezlerinin kısmi veya tam kaybını puanladı (meiboscore):<sup>112</sup>

- Derece 0 (meibomian bez kaybı yok)
- Derece 1 (meibomian bezlerin toplam alanının üçte birinden az alan kaybı)
- Derece 2 (toplam alanın üçte biri ile üçte ikisi arasında alan kaybı)
- Derece 3 (toplam alanın üçte ikisinden fazla alan kaybı).

Üst ve alt göz kapaklarının için ayrı ayrı 0 ila 6 arasında bir puan elde edilir.

**İn vivo konfokal mikroskopi:** Birçok oküler yüzey hastalığının histopatolojisinin invivo olarak değerlendirilmesini sağlayan non-invazif yöntemdir. Bulber ve palpebral konjonktiva ve meibomian bezleri de bu yöntemle incelenebilir.

MBD için; asiner ünite çapı, periglandüler inflamatuvar hücre yoğunluğu, asiner ünite yoğunluğu, subepitelyal fibrozis, meibomian bez orifisi açıklığı, kistik dilatasyon, kanallarda lipid salgı birikimi gibi değişiklikleri tanımlamada yararlıdır. İnflamatuvar hücre yoğunluğu takibi ile ileri obstrüktif MBD'de tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi için kullanılabilir.



**Şekil 10:** Pediatrik olguda alt ve üst kapak meibografi bulguları

A ve C: tedavi öncesi bezlerde kıvrımlanma, düzensizlik. B ve D: Topikal ve sistemik tedavi sonrası aynı hastada bez yapısındaki değişim. -Ceylan A, Onal I, Aydın FO, Mergen B, Yildirim Y. "Improvement of Clinical Findings, Meibography and Tear Film Parameters in Pediatric Ocular Rosacea Patients After a Standard Treatment Protocol" adlı çalışmadan yazarlardan izinle alınmıştır<sup>4</sup>

## 2.5. KURU GÖZ HASTALIĞI

### 2.5.1. Tanım-Sınıflandırma

TFOS DEWS II raporuna göre kuru göz; gözyaşı filminin homeostazının kaybıyla karakterize, gözyaşı filmi instabilitesi ve hiperosmolaritesi, oküler yüzey iltihabı ve hasarı ve nörosensöriyel anormalliklerin etiyolojik rol oynadığı çok faktörlü bir oküler yüzey hastalığı olarak tanımlanmıştır.<sup>118</sup>

Başlıca sınıflaması aköz yetmezliğine bağlı kuru göz (AYKG) ve evaporatif kuru göz (EKG) olarak kabul edilmektedir. AYKG, lakrimal ve aksesuar gözyaşı bezlerinden gözyaşı salgısının azalması; EKG, göz kapaklarının ve oküler yüzeyin intrinsik durumlarını ve ekstrinsik etkilenimlerini içerir İki durum birlikte görülebilir ve kuru göz şiddetini artıran bir kısır döngü yaratabilir. Örneğin; goblet hücre kaybı

sonucu gelişen gözyaşı filmi instabilitesi, yüzey hasarına ve evaporasyonla artan su kaybına neden olur, sonuçta lubrikasyon kaybı ve oküler yüzey inflamasyonu gelişir.

Oküler rozaseada sıklıkla EKG görüldüğünden patogeneze ağırlıklı olarak bundan bahsedilecektir.

### **2.5.1.1. Oküler rozaseada kuru göz patogenezi ve sitokinlerle ilişkisi**

Patogeneze; oküler yüzey ve gözyaşı hiperozmolaritesi, göz kırpmaya aralarında gözyaşı filminin parçalanması, göz kapağı ile göz küresi arasındaki “shear stress”, gözyaşı hacminin azalması, oküler yüzeydeki mukus tabakanın ekspresyonunun azalması, inflamatuvar mediatörlerin varlığı ve nosiseptif duyu sinirlerinin hipersensitivitesi olarak özetlenebilir. Ayrıca rozasea hastalarındaki blefarit, meibomian bezlerdeki sfingomyelin gibi non-polar lipidlerin azalmasına yol açar, inflamasyona katkısı olan lipidlerin salınımı artar. Sonuç olarak evaporasyon artar ve gözyaşı hiperozmolar hale gelir.<sup>119</sup> Bu durum, aköz yetmezliğine bağlı kuru gözü de kötüleştirir.

Evaporatif tip KGH’de gözyaşında çeşitli sitokin ve kemokinler artmaktadır. Hafif ila orta şiddette kuru göz hastalarının gözyaşlarında EGF, fraktalkin/CX3CL1, IL-1Ra, IP10/CXCL-10, IL-8/CXCL8 ve VEGF seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.<sup>110,120</sup>

Oküler rozasea patogenezinde de görev alan IP-10/CXCL10 ekspresyonunun TNF- $\alpha$  ve INF- $\gamma$  tarafından uyarıldığında hem Sjögren sendromlu KGH hem de non-Sjögren KGH’lerde gözyaşında ve konjonktival epitelde arttığı *in vitro* olarak gösterilmiştir.<sup>121</sup>

Hastaların konjonktival biyopsi ve gözyaşlarında VEGF ekspresyonunun arttığı da saptanmıştır. Konjonktival fibroblastlar, TGF- $\beta$ 1, IL-1 $\beta$  ve IL-4 gibi çeşitli sitokinlerin etkisi altında VEGF mRNA ekspresyonunu önemli ölçüde artırır. VEGF'nin anjiyojenik rolüne ek olarak, doğrudan bir pro-inflamatuvar olarak da hareket edebileceği gösterilmiştir.<sup>122</sup>

Moleküler düzeyde, bir dizi çalışma kuru gözün korneal IL-1 ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunda kalıcı bir artışa yol açabileceğini göstermiştir. Bu sitokinler, kornea

ülserasyonu, iridosiklit ve kornea naklinde greft reddi patogenezinde rol oynayan inflamasyonun önemli mediyatörleridir. KGH hastalarında konjonktival epitelde IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ 'nın gen ekspresyonunun yükseldiği de bildirilmiştir.<sup>120</sup> IL-1 kornea epitelinde IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MMP ekspresyonunu artırır, ayrıca konjonktival hücreleri ve lakrimal bezi de etkiler.<sup>118</sup> IL-6, KGH patogenezinde biyobelirteç olarak görev alan pleiotropik bir sitokindir ve aynı IL-1 gibi MMP ekspresyonunu indükleyebilir. MMP'ler ekstraselüler matriksin remodelingi ve steril kornea ülserasyonunda görev alır. KGH hastalarında özellikle MMP-9'da belirgin artış bildirilmiştir.<sup>123</sup>

IL-6 ve IL-8 sinir uçları ve iyon kanalları üzerine etkileri ile hiperaljeziden sorumludur. IL-1Ra'nın analjezik etkisi olmasına rağmen bozulmuş inflamatuvar-anti-inflamatuvar düzeyi ile hastanın ağrı duyarlılık düzeyi değişebilir.<sup>124</sup>

Özetle oküler rozaseada hem evaporatif kuru göz hem MBD'ye bağlı inflamasyon sık görülür ve her iki durum birbirlerini destekleyecek şekilde iç içe geçmiştir (Şekil 11).



**Şekil 11:** Pediatrik olgunun biymikroskopik muayenesinde anterior blefarit ve korneada birleşmiş punktata erozyon alanları (ok) (Hastadan ve ailesinden izin alınmıştır)

## 2.5.2. Evreleme

Hastaların semptomlarının, kapak-konjonktiva-kornea tutulumlarının, TBUT ve Schirmer testi gibi kantitatif testlerinin değerlendirilmesiyle klinik olarak pratik bir sınıflama önerilmiştir. Ayrıca bu şekilde belirlenen evre; tedavi basamağı ve konvansiyonel yaklaşımlar için de kılavuzluk yapmaktadır (Tablo 3).<sup>92,125</sup>

**Tablo 3:** DEWS 2007 raporunda düzenlenen, kuru göz derecesi evrelendirmesi.

Kuru Göz Şiddet Seviyesi	1	2	3	4*
Rahatsızlık, şiddet ve sıklık	Hafif ve/veya epizodik; çevresel stres altında ortaya çıkar	Orta derecede epizodik veya kronik, stres veya stresten bağımsız	Şiddetli sık veya sürekli, stresten bağımsız	Şiddetli ve/veya engelleyici ve sürekli
Görsel semptomlar	Yok veya epizodik hafif yorgunluk	Rahatsız edici ve/veya aktiviteyi sınırlayan epizodik	Rahatsız edici, kronik ve/veya sürekli, aktiviteyi kısıtlayan	Sürekli ve/veya engelleyici olabilir
Konjonktival enjeksiyon	Yok veya hafif	Yok veya hafif	+/-	+ / ++
Konjonktival boyanma	Yok veya hafif	Değişken	Orta dereceden belirgin	Belirgin
Korneal boyanma (şiddet/konum)	Yok veya hafif	Değişken	Belirgin merkez	Şiddetli noktasal erozyonlar
Korneal/gözyaşı bulguları	Yok veya hafif	Hafif debris, ↓ menisküs	Filamentöz keratit, mukus birikimi, ↑ gözyaşı debris	Filamentöz keratit, mukus birikimi, ↑ gözyaşı debris, ülserasyon
Kapak/meibomian bezleri	MBD değişken olarak mevcut	MBD değişken olarak mevcut	Sık	Trikiyazis, keratinizasyon, simblefaron
TBUT (saniye)	Değişken	≤ 10	≤ 5	Anında
Schirmer skoru (mm/5 dk)	Değişken	≤ 10	≤ 5	≤ 2

\* **Not:** Belirtiler ve semptomlar mevcut olmalıdır.

**TBUT:** gözyaşı kırılma zamanı

**MBD:** meibomian bez disfonksiyonu

### 2.5.3. Kuru Göz Tanısında Kullanılan Yöntemler

#### 2.5.3.1. Semptomlar

Yukarıda sayılan MBD'de görülen semptomlar non-spesifik olup kuru göz hastalarında da görülebilir.

Hastalığın şiddeti ile semptomlar her zaman korele değildir, bu nedenle klinik bulgular ile birlikte tedavi kararı verilmelidir.

#### 2.5.3.2. Semptom Skorlama Testleri

Kuru göz hastalığının değerlendirilmesinde, hastalığın şiddetini ve hastaların yaşam kalitesine etkisini belirlemek için kullanılır. Hem tanıda hem de tedavi yanıtını izlemekte önemlidir; ancak sonuçların güvenilirliğini etkileyebilecek pek çok parametre olduğundan diğer objektif testler ile birlikte değerlendirilmelidir.

***OSDI (Ocular Surface Disease Index):*** Kuru göz hastalığının semptomlarını ve bu semptomların hastaların günlük yaşam kalitesine etkisini değerlendiren bir anket ve skorlama sistemidir. Batma-kuruluk gibi semptomları; gece araç kullanımı, okuma gibi görsel fonksiyonları; çevresel koşullara karşı duyarlılığı değerlendiren 12 sorudan oluşur.






***Dry Eye Questionnaire (DEQ):*** Oküler yüzeydeki iritasyon derecesi, sıklığı, sabah yoğunluğu ve günün ilerleyen saatlerinde yoğunluğunu değerlendirerek kuru göz hastalığını teşhis etmek ve şiddet seviyesini ölçmek için oluşturulmuştur.

***SPEED (Standart Patient Evaluation of Eye Drynes):*** Hastaların kronik ve günlük semptomlarını değerlendiren 4 temel sorudan oluşur ve semptomların günlük dalgalanmalarını izlemek için kullanılır.

Diğer testlere örnek olarak; VAS (Visual Analog Scale), McMonnies Dry Eye Questionnaire, SANDE (Symptoms Assessment in Dry Eye) verilebilir.

### 2.5.3.3. Oküler Yüzeyin Değerlendirilmesi

**2.5.3.3.a. Korneal ve konjonktival boyanma:** Korneal ve konjonktival boyama testleri, oküler yüzeydeki hücresel hasarın dolaylı olarak değerlendirilmesini sağlayan araçlardır. “Florosein”, kornea epitelindeki hasar ve hücre kaybını gösterir, kobalt mavisi filtresi altında yeşil floresans verir. Oxford skorumla sistemi ile değerlendirilir.<sup>126</sup> (Şekil 12)

Panel	Boyanma paterni	Derece	Ölçüt
A		0	<b>Boyanma yok</b>
B		I	<b>Minimal boyanma</b>
C		II	<b>Hafif şiddette boyanma</b>
D		III	<b>Orta şiddette boyanma</b>
E		IV	<b>Belirgin boyanma</b>
>E		V	<b>Çok şiddetli boyanma</b>

**Şekil 12:** Oxford derecelendirme sisteminde korneal ve konjonktival boyanma.

Lisamin yeşili; devitalize, hasar görmüş epitel hücrelerini ve musin tabakasını boyar. Canlı hücreleri boyamaz. İrritatif etkisi ve oküler yüzey toksisitesi azdır, florosein yerine tercih edilebilir.

Rose Bengal; devitalize olmuş hücrelerle birlikte sağlıklı hücreleri de boyayabilir, musin eksikliğini gösterir. Epitele toksiktir ve uygulama sonrası ağrı-batma ile birlikte UV ile fotoaktivasyona uğrayıp irritatif etkisi artabilir.

#### **2.5.3.3.b. Non-invazif/İnvazif Gözyaşı Kırılma Zamanı (NI-BUT/T-BUT):**

Gözyaşı filminin stabilitesini ve oküler yüzeyde belirli bir alanda gözyaşının homojen yapısının bozulmasını değerlendirir. NI-BUT; gözyaşı filminin boya kullanmadan keratometre, placido disk veya interferometri cihazı ile değerlendirilmesini ve göz kırpması sonrası gözyaşı filminin ilk parçalandığı sürenin kaydedilmesini içerir. Normal süre 15-45 saniye arasındadır. T-BUT ise, florosein boya ile kobalt mavisi filtre altında değerlendirilir ve hasta gözlerini kırptıktan sonra gözyaşı filminin ilk kırıldığı ana kadar geçen süre kaydedilir. Normal değeri 10 saniye üzerinde olmalıdır.

#### **2.5.3.3.c. Schirmer testi:**

Temel olarak aköz yetmezliğine bağlı gözyaşı üretim defektini göstermek için kullanılır. Steril 5x35 mm boyutlarındaki filtre kağıdı alt göz kapağının lateral üçte birlik kısmındaki konjonktival keseye yerleştirilir ve göz açıkken 5 dakika beklenir. Schirmer I testinde topikal anestezi olmaksızın refleks ve bazal gözyaşı üretimi birlikte ölçülür 10mm ve üzeri ıslanma doğal kabul edilir. Schirmer II’de topikal anestezi altında burun mukozası irritasyonu ile refleks gözyaşı üretimi ölçülür, 15mm ve üzeri değerler doğal kabul edilir, sıklıkla korneal innervasyon bozukluklarında kullanılır.

#### **2.5.3.3.d. Gözyaşı menisküsü ölçümü:**

Menisküs yüksekliği, gözyaşı miktarının yeterliliğini ve gözyaşı filminin stabilitesini değerlendirmek için önemli bir parametredir. Normali 0,2-0,4 mm’dir. Optik koherens tomografi (OCT), biyomikroskop, meniskometri ile non-invazif olarak; video meniskografi ile florosein boya kullanılarak invazif olarak ölçülür. Alt gözyaşı menisküsünün eğriliğini ölçmek için yansıtıcı meniskometri kullanılır.

#### **2.5.3.3.e. Lipit tabaka kalınlığı ölçümü:**

Gözyaşı film tabakasının en üstündeki tabaka olup normal değeri 60-120 nm arasında değişmektedir. <60 nm altı değerler evaporatif kuru göze, aşırı kalın lipid tabakası varlığı MBD’ye işaret edebilir. Non-invazif olarak interferometri ile ölçülür ve üzerine yansıyan ışığın kırılma desenlerinin analiz edilmesiyle elde edilir. Placido disk temelli yeni yöntemler mevcuttur.

#### **2.5.3.3.f. Meibomian bezlerin değerlendirilmesi:**

Meibomian bezin “drop-out” miktarını, kanal tıkanıklığını, bez yapısındaki değişiklikleri (atrofi, ondulasyon, uzama-kısalma) alt ve üst kapak için infrared ışık kullanarak değerlendirilmesini

sağlar. Çeşitli yazılımlarla disfonksiyonun derecesi, bez boyutunda azalma ve doku kaybı yüzdesine göre evrelenebilir. Evre 0, glandüler doku kaybı olmadığını gösterirken, evre 1 kaybın %25'e kadar olduğunu ifade eder. Kayıp %26 ile %50 arasındaysa, evre 2 olarak sınıflandırılır, %51 ile %74 arasındaysa evre 3 olarak sınıflandırılır. Kayıp %75'e ulaştığında veya aştığında evre 4 olarak sınıflandırılır.<sup>127</sup> Oküler rozasealı bireylerde meiboskorun daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>128</sup>

**2.5.3.3.g. Gözyaşı ozmolaritesi:** Önceleri donma noktası düşürme teknikleri kullanılarak ölçülürken günümüzde çip temelli cihazlarla kolay bir şekilde ölçüm yapılabilmektedir. Cihaz alt lateral gözyaşı şeridiyle temas ettirilir ve yaklaşık 20-50 nL'lik örnek toplanır, elektriksel impedans kullanılarak ölçülür. Normal değeri 305-316 mOsm/L'dir. Evaporatif kuru göz durumlarında buharlaşma artışı sonucu, aköz yetmezlikte ise gözyaşı üretiminde azalma sonucu ozmolarite artar ve bu oküler yüzey inflamasyonundan sorumludur.

## **2.6. GÖZYAŞI SIVISI TOPLAMA ÇEŞİTLERİ**

Gözyaşı sıvısı bileşimini araştırmak, uygun ve güvenilir şekilde gözyaşını toplayabilmek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

### **2.6.1. Schirmer Stripleri**

Schirmer filtre kağıdı şeritleri ile gözyaşı hacmini değerlendirmek için kullanılabilir. Ulaşılabilir, ucuz ve toplaması kolaydır. Ancak şeritlerin uzunluğu, gözenek boyutu, selüloz lif yoğunluğu gibi faktörler değişikliklere neden olabilir.<sup>129</sup>

### **2.6.2. Kapiller Tüpler**

Fornikste biriken sıvının kılcal etki ile kapiller tüpe çekildiği minimal invazif bir yöntemdir. Cam, plastik veya silikon tüpler kullanılabilir. Çeşitli protein, sitokin, mikroorganizma kaynaklı proteinlerin ölçülebilmesini sağlar.<sup>130</sup> Normalde oküler yüzey ile temasın az olduğu bir yöntemdir, ancak çocuklarda örnek toplamak zor olabilir ve temas halinde refleks salgıyı uyurabilir. Refleks salgıyı uyurma şiddeti kişiye bağlı olabileceği için standartizasyon konusunda kullanıcı bağımlılığı riski taşımaktadır. Yeterli miktarda gözyaşı toplaması özellikle kuru göz varlığında oldukça uzun sürebilmektedir.

### **2.6.3. Sünger (sponge) ile**

Steril ve özel olarak hazırlanmış küçük süngerler (selüloz, poliüretan, gözenekli polyester çubuklar, selüloz asetat filtre vb.) bu amaçla kullanılabilir.<sup>131</sup> Alt gözyaşı menisküsüne temas ettirilerek gözyaşı sıvısı emdirilir. Süngerler genellikle alt gözyaşı menisküsüne dış üçte birlik kısma 5 ila 10 dakika boyunca, sünger ıslanana kadar yerleştirilerek yapılır.<sup>130</sup> Büyük hacimde gözyaşı toplanmasına olanak sağlar, muayene kısmen konforludur; ancak sünger yapı protein ve elektrolit derişiminde değişikliğe neden olabilir.

### **2.6.4. Swab**

Swab yöntemi, özellikle konjonktivit gibi yüzeysel göz enfeksiyonlarının tanısında sıklıkla kullanılsa da gözyaşı örneği toplamak için de kullanılabilir. Gözyaşının yanı sıra konjonktival hücreler de toplanabilir; ancak kapak florası ile kontaminasyon riski yüksektir. Toplanan sıvı miktarının kantitatif ölçümü zordur.

### **2.6.5. Oküler Yüzey Yıkaması**

Gözyaşı sıvısının yetersiz olduğu ileri kuru göz olgularında veya yüklü miktarda örnek toplanması gerektiğinde tercih edilebilir. Salin solüsyonu (yaklaşık 50-60 uL), oküler yüzeye uygulandıktan sonra, toplama işlemi cam kapiller veya mikropipet ile yapılır.<sup>132</sup> Bu yöntemde gözyaşı seyreldeği için düşük miktardaki biyobelirteçlerin tespiti ve analizi zor olabilir. Ayrıca yıkama işlemi değişken düzeylerde refleks gözyaşı salınımını uyarabileceği için standardizasyon problemi yaratmaktadır.

### **2.6.6. Mikropipet**

Az miktarda ve daha hassas ölçüm gerektiren biyobelirteçler için gözyaşı sıvısı toplama şeklidir. Özellikle kuru göz varlığında kapiller tüplere kıyasla sıvı toplama işlemi yıkama olmadan oldukça zor yapılmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde Kasım 2023-Kasım 2024 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya aşağıda bahsedilen kriterlere göre pediatrik oküler rozasea tanısı konulan 30 hasta (**Grup 1**) ve sağlıklı grup için, kuru göz ön tanısı ile gönderilen ancak kuru göz tanısı konulmayan 28 pediatrik olgu dahil edilmiştir (**Grup 2**). Bu hastalara kuru göz tanısı koyabilmek veya kuru göz tanısını dışlayabilmek için DEWS 2017 raporuna göre Schirmer, NI-BUT, TBUT, Oxford skalası gibi testleri uygulamamız gerektiğinden kontrol grubu olarak bu hastalar seçilmiştir.<sup>91</sup> Tüm katılımcıların ailesinden ve 12 yaş üstü olan hastaların ek olarak kendisinden de onam alınmıştır. Prospektif dizaynli bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı olarak yürütülmüş ve etik kurul onayı alınmıştır (KAEK-11/11.09.2024.160). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nden destek alınmıştır. (Proje no: 2024/061).

#### 3.1. HASTA SEÇİMİ

2017 ROSCO panelinde belirtilen kriterlere göre OR tanısı konmuş 30 hastanın 30 gözü çalışmaya dahil edildi.<sup>56</sup> İki taraf göz tutulumu olan hastalardan daha ileri oküler bulguları olan taraf dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu için örnekler, standartizasyonu sağlamak amacıyla sağ gözden toplandı.

##### 3.1.1. Dahil Etme Kriterleri

##### **Rozasea hastaları göz tutulumu olan hastaları çalışmaya dahil etme kriterleri**

- Kapak kenarında telanjiektazi
- İnterpalpebral konjonktival injeksiyon
- Korneal infiltratlar
- Sklerit ve sklerokeratit
- Sekonder değişiklikler: Kirpik diplerinde “collarette” oluşumu, kapak kenarında düzensizlik, evaporatif tipte göz yaşı disfonksiyonu

### **Sağlıklı kontrolleri çalışmaya dahil etme kriterleri**

- 21 yaşından küçük
- Refraktif kusurunun sferik eşdeğeri  $\pm 2$  D aralığında olan
- Kontakt lens kullanımı olmayan
- Oküler ilaç kullanımı olmayan
- Oküler yüzeyi veya mikrobiyotayı etkileyebilecek sistemik hastalığı olmayan
- Ölçümlere uyumlu olabilen sağlıklı gönüllüler

### **3.1.2. Dışlama Kriterleri**

- Son 3 ayında oral veya topikal antibiyotik, sistemik veya topikal immünmodülatör ilaç kullanımı olan hastalar
- Son 3 ayında göz ve kapaklarıyla ilgili cerrahi geçirmiş hastalar
- Son 3 ayında topikal herhangi bir göz ilacı kullanmış olan hastalar
- Oküler yüzeyi etkileyebilecek rozasea dışında sistemik hastalığı olan kişiler (Graft versus host hastalığı, Steven Johnson sendromu vb.)
- Ölçümlere uyum sağlayamayan hastalar
- Son 3 ayında kontakt lens kullanım öyküsü olan veya aktif kontakt lens kullanımı olan hastalar
- Sağlıklı gönüllülerde bunlara ek olarak yapılan testler sonucu kuru göz tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

## **3.2. BAKILAN PARAMETRELER**

### **3.2.1. Göz Muayenesi**

Tüm katılımcılara görme keskinliği, detaylı biyomikroskopik muayene, TBUT, NI-BUT, Schirmer testi yapıldı. Rozasea tanılı grup için bu tetkikler sırasıyla biyomikroskopik muayene ardından, Scheimpflug kamera ile meibografi ve NI-BUT ölçümü, Schirmer testi, Schirmer testinden en az 30 dakika sonra olacak şekilde TBUT ve Oxford skoru ile değerlendirilen korneal floresein boyanma değerleri kaydedildi. Ayrıca hastaların cilt ve kapak bulguları da kaydedildi.

Biyomikroskopik muayene bulguları arasında korneal NV değerlendirilmesi için, Satake ve ark.larının önerdiği slit-lamp fotoğrafları kullanıldı.<sup>133</sup> NV genişliği şu şekilde kategorize edildi: derece 0, korneada invazyon yok; derece 1, limbus içinde 1-2 mm mesafede korneanın periferik invazyonu; derece 2, derece 1'i aşan ancak pupiller alanı içermeyen orta-periferik invazyon; ve derece 3, pupiller alana kadar uzanan tüm korneanın invazyonu.

Kapak kenarındaki telanjiektazi, kapak kenarında anormal vaskülarizasyonun varlığı; derece 0, kapak kenarı konjonktivasında kızarıklık yok/çok hafif ve meibomian bez orifislerini geçen telanjiektazi yok; derece 1, kapak kenarı konjonktivasında kızarıklık var, ancak meibomian bez açıklıklarının geçen telanjiektazi yok; derece 2, kapak kenarı konjonktivasında kızarıklık ve meibomian bez açıklıklarının geçen, kapak uzunluğunun yarısından daha az bir dağılım gösteren telanjiektazi var; derece 3, kapak kenarı konjonktivasında kızarıklık ve meibomian bez açıklıklarının geçen, kapak uzunluğunun yarısı veya daha fazlasına yayılmış telanjiektazi olarak değerlendirildi.<sup>134</sup> Korneal skar/ülser, (ülser:korneada incelleme ile birlikte stromaya uzanan epitel defekti olarak tanımlandı), var/yok olarak değerlendirildi; ancak oküler bütünlüğü tehlikeye atan vakalardan örnek alınmayacağı için dahil edilmedi.

### **3.2.2. Non-Kontakt Ölçümler**

Non-kontakt meibografi ve NI-BUT değerlendirmesi için tüm hastalarda Phoenix-Meibography Görüntüleme yazılım modülüne sahip modifiye bir Sirius® Scheimpflug Kamerası (C.S.O, Costruzione Strumenti Oftalmici, Floransa, İtalya) kullanıldı. Meibomian bezleri gözlemlenmek için üst ve alt göz kapakları ters çevrildi. Doğruluğu sağlamak ve pediatrik hastalarda hasta uyum problemi yaşamamak adına yalnızca alt göz kapağı ölçümler için seçildi. Daha sonra, alt göz kapağında trapezoid bir bölgede meibomian bezler gözlemlendi. Meibomian bez kaybı, gland içermeyen alanın toplam görünür tarsal alana oranı olarak yüzde şeklinde hesaplandı. Bu hesaplama otomatik olarak yapıldı ve bayrak simgesine tıklanarak Phoenix yazılımı tarafından alan içerisindeki kayıp yüzdesi ölçülerek derece atandı. Meibomian bez kaybının daha ileri değerlendirmesi için, kısmi veya tam kaybı belirten ardışık dereceler (meibo-score) kullanıldı. Derece 0, kayıp olmadığını, derece 1 %25'e kadar

kayıp olduğunu, derece 2 %26-50 kayıp, derece 3 %51-75 kayıp ve derece 4 %75'ten fazla kayıp olduğunu göstermektedir.

Non-invazif gözyaşı kırılma süresi her gün aynı saatler arasında (sabah 9:00 ile 12:00 arası) saniye cinsinden ölçüldü. Cihaz yazılımı, gözyaşı kırılmasının ilk anını otomatik olarak tespit etti.

### **3.2.3. Schirmer Testi**

Topikal anestezi kullanımı olmaksızın Schirmer filtre kağıtları (35x5mm, Schirmer test-Optitech Schirmer Tear Test) steril eldiven ile çevre oküler yapılarla temas etmeyecek şekilde alt göz kapağı lateral 1/3'üne yerleştirilerek yapıldı ve 5 dakika sonunda filtre kağıdı ayrı bir steril eldiven ile alınarak ıslanan miktar üzerindeki ölçek yardımı ile değerlendirildi. Ölçümlerin güvenilir alınamadığı hastalarda ölçümler en az 30 dakika sonra tekrarlandı.

### **3.2.4. Gözyaşı Kırılma Zamanının Değerlendirilmesi**

Alt tarsal konjonktivaya refleks salgıyı uyarmayacak şekilde florosein emdirilmiş strip değdirildi ve kobalt mavisi ışık filtresi altında değerlendirildi. Hastadan, floroseinin homojen dağılması için nazikçe gözlerini 1-2 defa açıp kapatması, ardından ikinci bir komuta kadar hiç göz kırpmadan sabit bir şekilde karşıya bakması istendi. Gözyaşı filminin ilk kırıldığı an görülene kadarki süre kronometre ile kaydedildi. Testin güvenilirliği için üçer kez işlem tekrarlanılarak üç ölçümün ortalaması kaydedildi.<sup>91</sup> Bu aşamada Oxford derecelendirmesi ile korneal boyanma skoruna da bakıldı.<sup>126</sup> (Şekil 12)

## **3.3. GÖZYAŞI ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI, SAKLANMASI, İŞLENMESİ**

Örneklerin işlenmesi Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi'nde (KUTTAM) yapılmıştır. Schirmer testi sonucu kaydedildikten sonra, steril şekilde toplanan filtre kağıtları UV ile sterilize edilmiş Eppendorf tüpü içine konulup örnekler tamamlanincaya kadar -80 °C'de muhafaza edildi. -80°C'den çıkarılan Schirmer kağıtları kuru buz içinde çözüldükten sonra steril şekilde 1 mm'lik parçalara ayrıldı.<sup>135,136</sup> Tekrar kaba alınıp üzerine ekstraksiyon sıvısı (100 ul

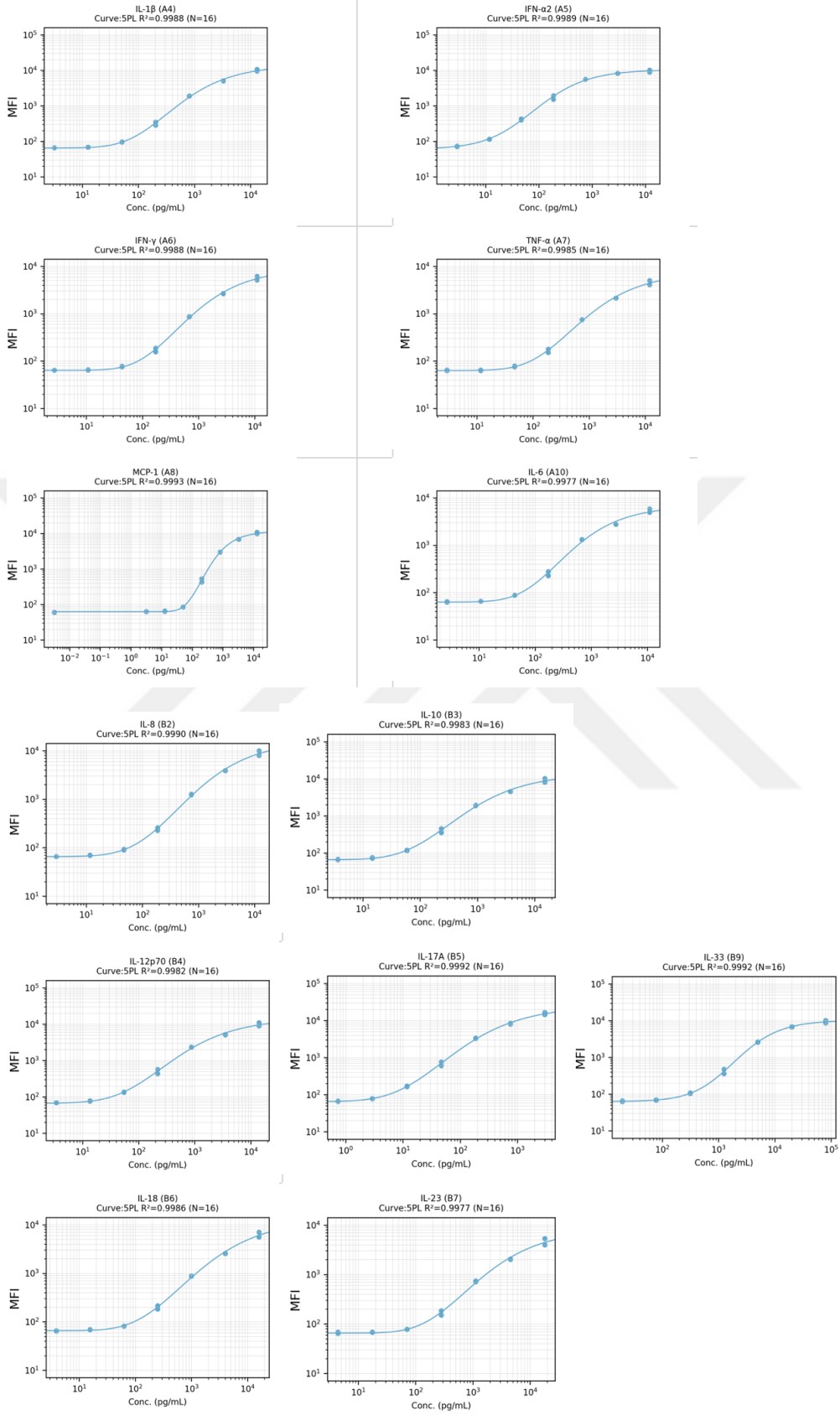
25xPBS+Fosfataz+Proteinaz “buffer”) eklenerek ve 1,5 saat +4 °C’de 900 rpm’ de plate shaker’da inkübe edildi. Sonrasında “piggyback” tüp sistemi oluşturmak için 0,5mL’lik daha küçük bir tüpün altı iğne ile delinerek kabın içindeki 1mmlik strip parçaları bunun içine aktarıldı. Daha büyük olan önceki kabın içine bu 0,5mL’lik küçük tüp yerleştirildi ve ardından iç içe olan bu iki tüp +4°C’de 13.000rpm’de 3 dk boyunca santrifüj edilerek striplerden gözyaşı sıvısı ayrıştırıldı. Tüm örnekler toplandığında LEGENDplex™ Multi-Analyte Flow Assay Kit Human Inflammation Panel 1 (V bottom plate) (BioLegend, San Diego, CA) ile akım sitometrisi cihazında üreticinin talimatlarına uyularak çalışıldı. Her örnek, öncesinde olası agregasyonu önlemek için “vortex” ile muamele edildi. Kit ile çalışılan belirteçler; IL-1 $\beta$ , IFN $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, IL-33’tür. Alt limitleri ve R<sup>2</sup> değerleri Tablo 4 ve Şekil 13’te verilmiştir.

**Tablo 4:** Kitin güvenilirliğini ve hassasiyetini gösteren ölçüm değerleri

Target(Bead)	Fit	IC50	R <sup>2</sup>	N	Converged	LOD	LOQ
IL-1 $\beta$ (A4)	5PL	33,77453	0,998849	16	True	5,814235	20,73374
IFN- $\alpha$ 2 (A5)	5PL	52,94015	0,998907	16	True	1,879209	5,890595
IFN- $\gamma$ (A6)	5PL	21,88932	0,998825	16	True	30,38619	65,45441
TNF- $\alpha$ (A7)	5PL	38,34906	0,998514	16	True	31,05421	69,70732
MCP-1 (A8)	5PL	14,68839	0,999336	16	True	0,003174	28,41259
IL-6 (A10)	5PL	30,50709	0,997661	16	True	6,39573	20,18885
IL-8 (B2)	5PL	38,26584	0,998955	16	True	16,8873	44,0855
IL-10 (B3)	5PL	24,74236	0,998337	16	True	14,71749	38,25133
IL-12p70 (B4)	5PL	26,8578	0,998217	16	True	6,438147	18,11008
IL-17A (B5)	5PL	3,712691	0,999235	16	True	1,816092	4,334316
IL-18 (B6)	5PL	14,18353	0,998607	16	True	19,63472	37,2988
IL-23 (B7)	5PL	26,68777	0,997688	16	True	90,2071	261,8481
IL-33 (B9)	5PL	1372,688	0,999163	16	True	30,0274	86,10951

5-PL: 5 parametli lojistik model, IC50: Yarı maksimum eğri değeri, R<sup>2</sup>: determinasyon katsayısı, LOD: Limit of Detection-En düşük ölçüm sınırı, LOQ: Limit of Quantification- En düşük güvenilir ölçüm sınırı.

Tablo 4’te belirtilen dilüsyon sonucu elde edilen minimum sitokin konsantrasyonu altında kalan sitokin değerleri tespit edilemediğinden cihaz tarafından 0,00 olarak hesaplandı. İki grup için LOD değerine göre düzeltme yapılarak tespit edilemeyen sitokinlerin veri setinde standartizasyonu yapıldı.



**Şekil 13:** Her sitokin düzeyi için  $R^2$  değerlerini ayrı ayrı gösteren standart eğriler

### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İki grubun karşılaştırılmasında örneklem büyüklüğü hesabı için G\*Power programı kullanıldı. Geçmiş bir çalışmanın sağlıklı gönüllüler ve oküler rozaseası olan hastalardan alınan gözyaşlarının incelemesinde ortalama IL-10 değeri baz alındığında (sırasıyla  $38,36 \pm 40,94$ ;  $86,48 \pm 36,85$ ) %95 güven aralığında %99 güce ulaşılması için her bir gruptan en az 26 hastaya ulaşılması gerektiği hesaplandı.

Veriler IBM SPSS V27.0.1 (Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Pediatrik rozasea hastaları ve kontrollerden alınan örneklerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum, yüzde ile sıklık değerleri gibi tanımlayıcı istatistikler kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası ortalama farklılıkları Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Gözyaşı fonksiyon testleri, meibomian bez alan kaybı ile sitokin düzeyleri arasındaki ikili korelasyonlar Spearman's korelasyon testi ile analiz edildi. Hastaların klinik bulguları ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişkiye point biserial korelasyon ile bakıldı, anlamlı bulunun değerler Mann-Whitney U ile değerlendirildi. Tüm testler %5 hata düzeyinde gerçekleştirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. HASTA GRUBU VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya pediatrik oküler rozasea grubundan (**Grup 1**) 30 hasta, sağlıklı pediatrik kontrol grubundan (**Grup 2**) 28 olgu olmak üzere 58 kişinin 58 gözü dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları Grup 1’de  $10,8\pm 4,5$  (min-max:3-18), Grup 2’de  $12,7\pm 4,8$  (min-max:5-21) yıl olup yaş dağılımı gruplar arasında benzer idi. ( $p=0,051$ ) Grup 1’de hastaların 66.6%’i (20/30) kadın, Grup 2’de 60.7%’si (17/28) kadın idi. İki grup arasında cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,756$ ).

Grup 1’de en sık görülen bulgu meibomian bez disfonksiyonu olarak tespit edilmekle birlikte şalazyon varlığı, konjonktival hiperemi, kapak kenarında ve korneada vaskülarizasyon varlığı, korneal skar ve ülserasyon varlığı ile bu bulguların sıklıkları Tablo 5’te verilmiştir.

### 4.2. GÖZYAŞI FİLMİ FONKSİYONU VE MEİBOMIAN BEZ DEĞERLENDİRMESİ

Grup 1 ve 2’de Oxford skorlaması ile korneal boyanma derecesi sırasıyla  $2,20\pm 0,84$ ;  $0,46\pm 0,43$  iken Grup 1’de daha yüksek ortalama bulunmuştur ( $p<0,001$ ). TBUT ve NI-BUT Grup 1’de (sırasıyla;  $6,80\pm 4,14$ ;  $8,36\pm 4,82$ ) anlamlı şekilde Grup 2’den (sırasıyla;  $12,71\pm 5,12$ ;  $12,51\pm 6,64$ ) daha kısa bulunmuştur (sırasıyla;  $p<0,001$ ,  $p=0,027$ ). Schirmer test sonuçlarında iki grup arasında anlamlı değişim tespit edilmemiştir ( $p=0,142$ ). Öte yandan meibomian bez alanı kaybı yüzdesi pediatrik rozasea grubunda ( $42,58\pm 14,52$ ) anlamlı yüksek bulunmuştur. ( $p<0,001$ ). Oxford skorlamasına göre hasta sıklıkları ve diğer gözyaşı fonksiyonu ve meibomian bez değerlendirme parametreleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Pediatrik rozasea hastalarının klinik özellikleri

Klinik bulgular		%	Mean±SD
Aile öyküsü		4/30 (13,3%)	
Anterior blefarit		22/40 (55%)	
Meibomit		30/30 (100%)	
Şalazyon		16/30 (53,3%)	
Konjonktival bulgular		24/30 (80%)	
Korneal skar		26/30 (86,7%)	
Kapak marjı telanjiektazisi (0-3)	0	10/30 (33,3%)	1,47±1,22
	1	4/30 (13,3%)	
	2	8/30 (26,7%)	
	3	8/30 (26,7%)	
	0	3/30 (10,0%)	
1	10/30 (33,3%)		
2	10/33 (33,3%)		
3	7/30 (23,3%)		

**Tablo 6:** Gruplar arasında gözyaşı filmi fonksiyon testleri ve meibomian bez değerlendirmesinin karşılaştırması

Parametre		Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=28)	P
Oxford skorlaması (0-4) %	0	0/30 (0,0%)	17/28 (60,7%)	
	1	6/30 (20,0%)	9/28 (32,1%)	
	2	14/30 (46,7%)	2/28 (7,1%)	
	3	8/30 (26,7%)	0/28 (0,0%)	
	4	2/30 (6,7%)	0/28 (0,0%)	
	Mean±SD	2,20±0,84	0,46±0,63	<,001*
TBUT (sn)		6,80±4,14	12,71±5,12	<,001*
Schirmer testi (mm)		18,70± 8,09	22,11±5,85	0,142
NI-BUT (sn)		8,36±4,82	12,52±6,64	0,027*
Meibomian bez alan kaybı (%)		42,58±14,52	18,28±5,38	<,001*
Meiboscore (Mean±SD) (0-4)		2,23±0,67	1,14±0,35	<,001*

\* p &lt; 0,05

### 4.3. GÖZYAŞI İNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ

Pediyatrik rozasea ve sağlıklı pediyatrik kontrol grubu arasındaki gözyaşı sitokin seviyelerinin karşılaştırmaları Tablo 7'de özetlenmiştir. Gözyaşı IL-1 $\beta$ , MCP-1 IL-6 ve IL-8 konsantrasyonu Grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir (sırasıyla p = 0,001, p=0,013, p=0,014, p=0,002; Tablo 7). Diğer sitokin grupları arasında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. Tablo 4'te belirtilen her sitokin için ayrı ayrı LOD değerine göre yapılan düzeltme sonucunda IFN- $\alpha$ 2 düzeyinin tespit edilme oranı iki grupta da düşük olduğu için sonraki istatistiksel basamaklara dahil edilmemiştir. Gruplarda sitokin ölçümünün alınabildiği hasta yüzdeleri ve sayıları Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 7:** Pediyatrik oküler rozasea ve kontrol grubunda sitokin konsantrasyonlarının karşılaştırması

Sitokin (pg/mL)		Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=28)	P
IL-1 $\beta$	Median $\pm$ IQR	17,8 (44,1)	2,9 (7,8)	<b>0,001*</b>
	Min-Max	(2,907-1790,35)	(2,9-31,52)	
IFN- $\alpha$ 2	Median $\pm$ IQR	0,94 (0)	0,9 (0)	1 $\&$
	Min-Max	(0,94-0,94)	(0,94-0,94)	
IFN- $\gamma$	Median $\pm$ IQR	15,1 (0)	15,1 (0)	0,459
	Min-Max	(15,19-176,05)	(15,19-39,37)	
TNF- $\alpha$	Median $\pm$ IQR	15,5 (0)	15,5 (0)	0,185
	Min-Max	(15,52-102,47)	(15,52-35,80)	
MCP-1	Median $\pm$ IQR	62,3 (58,3)	39,4 (28,6)	<b>0,013*</b>
	Min-Max	(18,31-291,47)	(0,0015-134,32)	
IL-6	Median $\pm$ IQR	25,6 (35,2)	14,2 (22,3)	<b>0,014*</b>
	Min-Max	(3,19-304,87)	(3,19-67,44)	
IL-8	Median $\pm$ IQR	195,4 (433,7)	118,8 (73,8)	<b>0,002*</b>
	Min-Max	(53,93-6692,62)	(36,85-525,10)	
IL-10	Median $\pm$ IQR	7,3(0)	7,3 (0)	0,168
	Min-Max	(7,35-56,54)	(7,35-7,35)	
IL-12p70	Median $\pm$ IQR	3,2 (0)	3,2 (0)	0,584
	Min-Max	(3,21-12,91)	(3,21-7,32)	
IL-17A	Median $\pm$ IQR	0,9 (0)	0,9 (0)	0,051
	Min-Max	(0,900-57,339)	(0,90-1,955)	
IL-18	Median $\pm$ IQR	106,5 (137,2)	105,5 (98,4)	0,641
	Min-Max	(34,59-1068,87)	(28,47-391,79)	
IL-23	Median $\pm$ IQR	45,1 (0)	45,1 (0)	0,980
	Min-Max	(45,1-98,95)	(45,1-90,81)	
IL-33	Median $\pm$ IQR	15,0(4,8)	15,0 (0)	0,575
	Min-Max	(15,01-127,72)	(15,01-95,08)	

**IQR:** interquartile range, **min:** minimum değer, **max:** maksimum değer

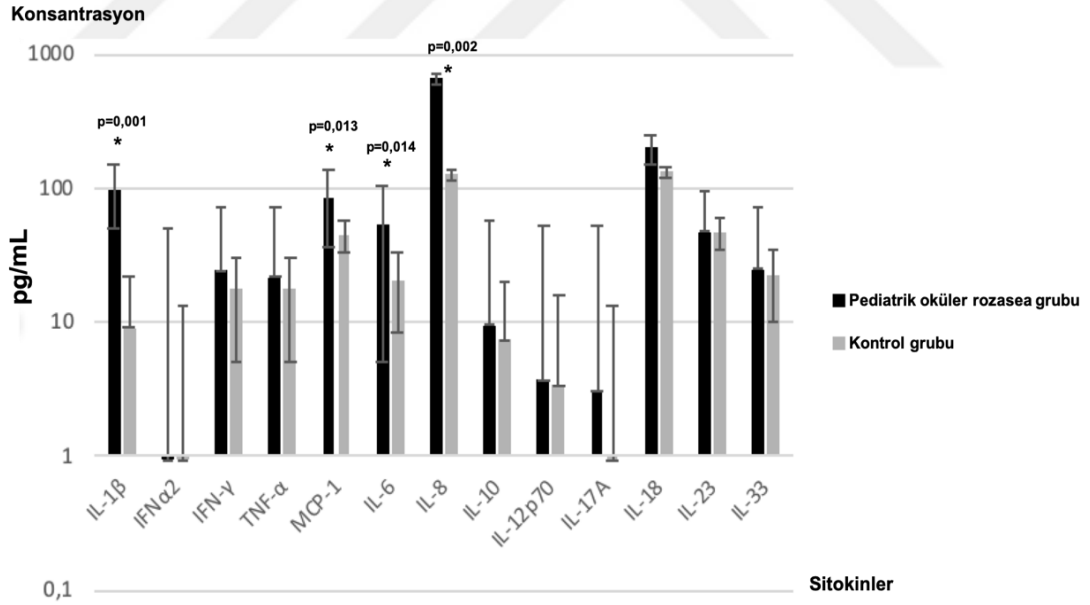
IL: interleukin, IFN: interferon, TNF: tumor necrosis factor, MCP: monocyte chemoattractant protein

\*  $p < 0,005$ ,  $\&$  Ölçülebilir değer altında kalan sitokin düzeyi

**Tablo 8:** Hasta grupları için örneklerde sitokin saptama oranı (%)

%	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=28)	Total
IL-1 $\beta$	80 (24)	46,4 (13)	37
IFN- $\alpha$ 2	0 (0)	0 (0)	0
IFN- $\gamma$	11,4 (8)	10,7 (3)	11
TNF- $\alpha$	13,3 (4)	7,1 (2)	6
MCP-1	100 (30)	89,3 (25)	55
IL-6	93,3 (28)	78,6 (22)	50
IL-8	100 (30)	100 (28)	58
IL-10	6,6 (2)	0 (0)	2
IL-12p70	6,6 (2)	3,5 (1)	3
IL-17A	20 (6)	7,1 (2)	8
IL-18	100 (30)	100 (28)	58
IL-23	3,3 (1)	3,5 (1)	2
IL-33	23,3 (7)	17,8 (5)	12

IL: interleukin, IFN: interferon, TNF: tumor necrosis factor, MCP: monocyte chemoattractant protein



**Şekil 14:** Pediatrik oküler rozasea grubu ve kontrol grubu arasında sitokin konsantrasyonlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Veriler logaritmik bir ölçekte sunuldu ve çubuklar değerleri temsil eder. p değerleri non-parametrik Mann-Whitney U testi ile hesaplanmıştır (\*p<0,05)

Sitokin düzeyleri ile gözyaşı parametreleri ve meibomian bez alan kaybı arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Sadece MCP-1 ile Schirmer testi arasında pozitif yönde korelasyon izlenmiştir; ancak zayıf bir korelasyondur ( $r:0,470$ ,  $p=0,009$ ). Tablo 9’ da bulgular gösterilmiştir. Örneklerin yüksek miktarda elde edildiği sitokinler ile TBUT, Schirmer, NI-BUT, meibomian bez alan kaybı yüzdesi arasındaki ilişki Şekil 15’te gösterilmiştir.

Sitokin düzeyleri ile demografik verilerin ve klinik bulguların korelasyonuna bakıldığında; aile hikayesi varlığı ile IL-6 düzeyi arasında pozitif yönde orta güçlü korelasyon saptanmıştır. ( $r:0,545$ ,  $p=0,002$ ). Korneal vaskülarizasyon ile IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  arasında pozitif korelasyon izlendi (sırasıyla;  $r:0,381$ ,  $p=0,038$ ;  $r:0,415$ ,  $p=0,022$ ;  $r:0,516$ ,  $p=0,003$ ). Kapak marjı vaskülarizasyonu ile MCP-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon izlendi ( $r:0,386$ ,  $p=0,035$ ). Şalazyon varlığı ile IL-8 düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. ( $r:0,479$ ,  $p=0,007$ ) Şalazyon ve IL-8 düzeyi arasında Mann-Whitney U ile de anlamlı ilişki görülmüştür ( $p=0,010$ ).

**Tablo 9:** Sitokin konsantrasyonları ile gözyaşı parametreleri ve meibografi ölçümlerinin korelasyonu

Sitokin (pg/mL)	Schirmer (mm)	Oxford	TBUT (sn)	NI-BUT (sn)	Meibomian bez alan kaybı (%)	Meiboscore
IL-1 $\beta$	0,096	-0,297	0,086	-0,013	0,131	0,099
IFN- $\alpha 2$	-	-	-	-	-	-
IFN- $\gamma$	0,136	-0,217	0,058	-0,075	0,071	-0,029
TNF- $\alpha$	-0,230	-0,214	-0,001	0,047	0,172	-0,004
MCP-1	<b>0,470*</b> ( <b>p=0,009</b> )	-0,047	0,168	-0,014	-0,058	-0,111
IL-6	-0,253	0,016	0,031	0,092	-0,056	-0,210
IL-8	-0,116	0,005	-0,079	-0,119	-0,144	-0,212
IL-10	-0,241	-0,066	-0,101	-0,100	0,080	-0,106
IL-12p70	0,235	-0,226	0,174	-0,020	0,128	0,131
IL-17A	-0,290	-0,105	0,121	0,044	-0,033	-0,164
IL-18	-0,340	0,090	-0,062	-0,133	0,034	-0,052
IL-23	0,097	-0,276	0,228	0,076	0,011	-0,074
IL-33	0,010	-0,166	0,282	0,098	-0,016	0,014

IL: interleukin, IFN: interferon, TNF: tumor necrosis factor, MCP: monocyte chemoattractant protein

\*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı (2-tailed)

Klinik bulguların kendi arasına korelasyonuna bakıldığında; korneal vaskülarizasyon ile skar/ülser ve kapak marjındaki vaskülarizasyon varlığı arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon izlenmiştir. ( $r:0,368$ ,  $p=0,046$ ;  $r:0,378$ ,  $p=0,040$ ). Konjonktiva hiperemisi ile kapak marjında vaskülarizasyon arasında pozitif yönde korelasyon izlenmiştir ( $r:0,391$ ,  $p=0,033$ ). Yaşla, kornea skar/ülser ve kapak marjı telanjiektazisi varlığında negatif yönde korelasyon görülmüştür ( $r=-0,466$ ,  $p=0.009$ ;  $r:-0,443$ ,  $p=0,014$ ).

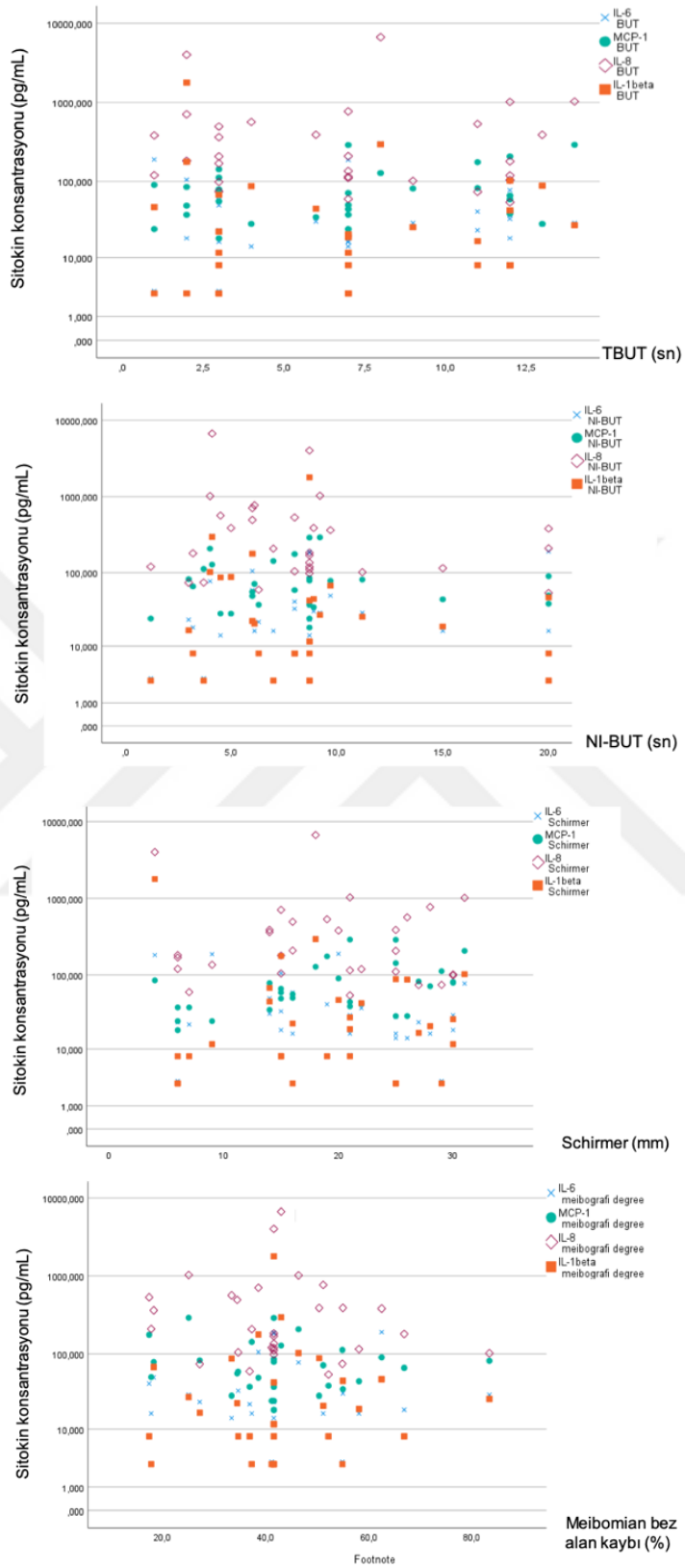
Gözyaşı parametreleri ve meibografi sonuçları arasında sadece Schirmer testi ve BUT arasında pozitif yönde korelasyon izlenmiştir. ( $r:0,378$ ,  $p=0,040$ ). Diğer sonuçlar Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Gözyaşı parametreleri ve meibografi sonuçlarının korelasyon analizi

Grup 1: Pediatrik OR Grup 2: kontrol		Schirmer	BUT	Oxford	Meibomianbez alankaybı %	Meiboscore	NI-BUT
Schirmer	Korelasyon katsayısı	1,000	,378*	-,270	,217	,313	-,124
	Sig. (2-tailed)	.	,040	,149	,250	,092	,514
	N	30	30	30	30	30	30
BUT	Korelasyon katsayısı	,378*	1,000	-,241	,043	,131	-,034
	Sig. (2-tailed)	,040	.	,200	,822	,490	,857
	N	30	30	30	30	30	30
Oxford	Korelasyon katsayısı	-,270	-,241	1,000	-,167	-,129	,045
	Sig. (2-tailed)	,149	,200	.	,377	,497	,812
	N	30	30	30	30	30	30
Meibomianbez alankaybı %	Korelasyon katsayısı	,217	,043	-,167	1,000	,880**	,094
	Sig. (2-tailed)	,250	,822	,377	.	,000	,620
	N	30	30	30	30	30	30
Meiboscore	Korelasyon katsayısı	,313	,131	-,129	,880**	1,000	,042
	Sig. (2-tailed)	,092	,490	,497	,000	.	,824
	N	30	30	30	30	30	30
NI-BUT	Korelasyon katsayısı	-,124	-,034	,045	,094	,042	1,000
	Sig. (2-tailed)	,514	,857	,812	,620	,824	.
	N	30	30	30	30	30	30

\*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı (2-tailed)

\*\*Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı (2-tailed)



**Şekil 15:** Sırasıyla TBUT, Schirmer testi, NI-BUT, Meibomian bez alan kaybı yüzdesinin IL-6, MCP-1, IL-8, IL-1 $\beta$  sitokin konsantrasyonları ile ilişkisini gösteren scatter-plot grafikler

## 5. TARTIŞMA

Rozasea, pediatrik yaş grubunda sıklıkla cilt bulgusu olmaksızın oküler tutulum ile ortaya çıkar ve göz kapağında, konjonktivada ve korneada çeşitli bulgularla prezente olabilir. Pediatrik olgularda oküler tutulum sıklıkla meibomian bez disfonksiyonu, evaporatif kuru göz hastalığı, sık tekrarlayan şalazyon, ileri olgularda korneal vaskülarizasyon, korneal skar ve ülserasyon olarak bulgu vermektedir. Patogenezinde reaktif bağışıklık yanıtı ve nörovasküler disregülasyon temel olarak sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca meibomian bez disfonksiyonu sonrası gelişen evaporatif kuru göz sonucu gözyaşı sıvısı filminde artan sitokin konsantrasyonunun da bulguların ilerlemesinden sorumlu olabileceği gösterilmiştir.<sup>5,137</sup> Sitokinler, inflamatuvar yanıt regülasyonunda rol alan multipotansiyel peptitlerdir. Cilt ve oküler tutulumla seyreden erişkin rozasea hastalarının gözyaşı sıvısı ve serum örneklerinde çeşitli sitokin miktarlarında değişim olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır.<sup>6,32</sup> Bu inflamatuvar mediyatörlerin serum veya gözyaşı sıvısındaki konsantrasyonunun değerlendirilmesi hastalığın patogenezinde sitokinlerin olası rolünü ortaya çıkarmak ve terapötik müdahaleler için potansiyel hedefleri belirlemek amacıyla önemlidir. Çalışmamız, pediatrik rozasea olgularında gözyaşı filminde sitokinlerin miktarını ve sağlıklı gruba göre değişimini tanımlayan ilk çalışmadır. Ayrıca pediatrik rozasea olgularının gözyaşı sıvısında tespit edilen sitokin düzeylerinin meibografi ile elde edilen meibomian bez alan kaybı yüzdesi, TBUT, NI-BUT gibi klinik verilerle ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızda hasta grubunda IL-8 ve MCP-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. MCP-1, inflamatuvar yanıtı güçlendirerek bu yanıtın düzenlenmesinde görev alan bir kemokindir. IL-8 ise, makrofaj, epitelyal ve endotelyal hücreler tarafından üretilerek kemoatraktan olarak görev yapar ve nötrofil ve lenfositlerin inflamasyondaki yanıtını düzenler. Önceki çalışmalarda MBD hastalarında, meibum kalitesi düştükçe MCP-1 seviyelerinin belirgin derecede arttığı gösterilmiştir.<sup>108</sup> IL-8'in ise erişkin oküler rozasea hastalarında çalışmamıza benzer şekilde gözyaşı ve serum örneklerinde yükseldiği gösterilmiştir. Çalışmamızda pediatrik hastalar değerlendirildiğinden ve bu hastalarda rozasea primer olarak oküler tutulum ile prezente olduğundan serum örnekleri değerlendirilmemiştir. IL-8'in

çalışmamızda gözyaşı parametreleri ve meibomian bez alan kaybı ile arasında ilişki gösterilememiş olsa da şalazyon varlığı ile pozitif korelasyonu saptanmıştır. Dong ve ark.ları tarafından ratlarda yapılan çalışmada, meibomian bez orifisinin koter ile tıkanması sonrası bez yapısında kayıp, epitelyal hücre irregülaritesi ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinde doku düzeyinde artış gözlenmiştir.<sup>138</sup> Çalışmamızda şalazyon tespit edilen hastalarda IL-8 artışı arasındaki ilişkinin doku düzeyindeki bu değişimle ilişkisi olabilir, ancak ileri çalışmalarla bu ilişki incelenmelidir. Ayrıca IL-17'nin de çeşitli püstüler ve granülomla seyreden dermatolojik hastalıklarda Th17 yolağı üzerinden arttığını ve pilosebase ünit yakınında sıklıkla tespit edildiği gösterilmiştir.<sup>30</sup> Hasta grubumuzda IL-17'nin gözyaşında daha yüksek olduğu tespit edilmiş olsa da bu bulgunun şalazyon varlığı ile korelasyonu saptanmamıştır. Bu durumun IL-8'e göre IL-17'nin gözyaşında tespit edilebilen örnek sayısının daha az olması ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Ancak IL-8 ve IL-17 arasındaki interaksiyonun pilosebase ünit değişiklikleri ve meibomian bez disfonksiyonunda değişikliğe neden olarak kapak bulgularına yol açabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

IL-8'in yanı sıra IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN-  $\gamma$  gibi inflamatuvar sitokinlerin MBD hastalarında arttığı ve gözyaşı instabilitesiyle ilişkisi olduğu da gösterilmiştir.<sup>139,140</sup> IFN-  $\gamma$ 'nın insan ve kuru göz hayvan modellerinde konjonktivada saptanarak goblet hücre kaybını arttırdığı, lakrimal bez yapısında değişikliklere neden olduğu ve normalde oküler yüzeydeki Th2 yanıtını Th1 yanıtına çevirdiği gösterilmiştir.<sup>96,98</sup> Çalışmamızda bunlara uygun olarak, hasta grubunda IFN- $\gamma$ 'nın istatistiksel anlamlı olmayan artışı saptanmıştır; ancak literatürden farklı olarak gözyaşı parametreleri ile korelasyonu saptanmamıştır. Pediatrik yaş grubunda primer olarak kuru göz bulguları yerine inflamasyonun ön planda olması IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuvar sitokinlerle gözyaşı parametrelerindeki değişim arasında doğrudan korelasyon bulunmamasını açıklayabilir.<sup>5,7</sup> Mevcut çalışmaların erişkin popülasyonda olduğu göz önüne alınarak pediatrik olgular ile karşılaştırma çalışmaları yapılmalıdır. IFN-  $\gamma$ 'nın diğer klinik bulgularla ilişkisine bakıldığında korneal neovaskülarizasyon ile arasında güçlü ve anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu durum; in vivo ve in vitro olarak yapılan çalışmalarda saptanan, IFN'ların vasküler endotel hücre sağ kalımı ve çoğalmasının indüklenmesi üzerine etkisiyle anormal anjiogenezi arttırması ile ilişkili olabilir.<sup>141</sup>

Korneal neovaskülarizasyondan sorumlu IFN'ların insan limbal miyofibroblastlarının inflamasyonuyla artması ve neovaskülarize kornealarda epitel ve stromada IFN- $\gamma$  düzeyinin artması çalışmamızdaki bulguyu desteklerken,<sup>142,143</sup> kapak marjı vaskülarizasyonunda benzer ilişkinin gözlenmemesinin nedeni kapakta telanjiektazi gelişimi IFN-  $\gamma$  yerine özellikle IL-6, HIF-  $\alpha$  ve kemokinlerin dolaylı etkisinden ileri gelebilir. <sup>144</sup> Çalışmamızdaki MCP-1 ile kapak marjı vaskülarizasyonu arasındaki ilişki de literatürü destekler niteliktedir.

IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  başlıca pro-inflamatuar sitokinlerdir ve MMP ile doğrudan ilişkilidir. IL-1'in IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olarak iki formu vardır. Normalde pro formda salınan IL-1 $\beta$ , hücre hasarı sırasında makrofaj, fibroblast ve korneal epitelten salınır ve vücut sıvılarında tespit edilebilir. MMP aktivitesi üzerinden hücre dışı matriksi etkileyerek, tekrarlayan kornea epitel erozyonlarına, korneal vaskülarizasyona, ülserasyona ve sonrasında re-modelinge neden olduğu gösterilmiştir.<sup>123</sup> Çalışmamızda artmış IL-1 $\beta$  ve TNF-  $\alpha$  düzeylerinin korneal neovaskülarizasyonla ilişkisi literatürü destekler niteliktedir. Ancak bu üç sitokinin MBD'nda *S. Aureus* kolonizasyonu üzerinden doğrudan meibomian bez vakuol ve duktal hücre kaybına neden olduğu gösterilmiş olsa da<sup>111</sup> çalışmamızda meibomian bez alan kaybı ile bu üç sitokin arasındaki pozitif korelasyonu saptanmamıştır. Bu durum örneklem sayımızla ilişkili olabilir. Doku düzeyinde pediatrik mikrobiyotaya yönelik çalışmalarla klinik bulgular desteklenmelidir.

IL-6 ve 8'in ayrıca KGH'nda oküler irritasyondan ve hiperaljezinden sorumlu olabileceği gösterilmiştir.<sup>145</sup> Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda erken evrelerdeki disfonksiyonel gözyaşı sendromu ve KGH varlığında bile semptom skorlarındaki değişim ile sitokin konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>139</sup> Bizim çalışmamızda, pediatrik olguların irritasyon bulgularını yanıtlayabilirliğinin güvenilir olmayacağı düşünüldüğünden semptom skorları ile mevcut bulguların ilişkisi değerlendirilememiştir.

Hastaların hepsinde meibomitis saptanması literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte kuru göz bulguları da daha az olarak gözlenmiştir.<sup>4</sup> Rozaseanın patogenezinde baskın durumun meibomian bez disfonksiyonu olması nedeniyle temel olarak evaporatif kuru göz görülmektedir. Ancak kronik

inflamasyonda lakrimal bez ve mukoza ilişkili lenfoid dokuda TGF-  $\beta$  gibi sitokin düzeylerinin artması, klirensinin azalması sonucu AYKG de görülebilmektedir.<sup>146,147</sup> Çalışmamızda sadece evaporatif kuru göz bulguları dolaylı yoldan değerlendirilmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre gözyaşı parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmıştır ancak meiboman bez alan kaybı ile gözyaşı parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Meibomian bez alan kaybı, esas olarak bezin yapısal durumunu değerlendirmeye yönelik olduğundan; bez salgısı kalitesinin-yoğunluğunun, ekspresyon miktarının ayrı ayrı değerlendirilmesi bezin fonksiyonuna yönelik daha doğrudan bilgi verebilir. Bu durum, çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Literatürden farklı olarak çalışmamızda inflamasyona yönelik meibomitisten sonra en sık görülen diğer bir bulgu korneal vaskülarizasyondur.<sup>22</sup> Korneal vaskülarizasyonun korneal skar/ülser ve gözyaşı parametrelerinden Oxford ile zayıf ancak anlamlı pozitif ilişkisi saptanmıştır. Korneal vaskülarizasyon ve skar gelişimi doğrudan vizüel prognozu etikeleyebileceğinden, özellikle pediatrik olgularda, önemli bir bulgudur. Çalışmamızda ayrıca pediatrik olgularda yaş azaldıkça, kornea skar/ülser ve kapak marjı telanjiektazisi gelişiminde artış olduğu görülmüştür. Donmez ve ark.'nın çalışmasında şalazyon, blefarit, meibomitis, kapak marjı vaskülarizasyonu, konjonktival hiperemi gibi bulguların 5 yaş altında daha belirgin olduğunu; korneal vaskülarizasyon, limbal hiperemi, korneal skar, periferik vasküler infiltrat gibi korneal bulguların daha ileri yaş çocuklarda görüldüğünü belirtmiştir.<sup>8</sup> Ceylan ve ark.larının benzer yaş grubunda ancak çalışmamızdan daha az hasta sayısını dahil ederek yaptıkları çalışmada korneal neovaskülarizasyonun %83.4 olduğu ve ayrıca daha küçük yaş gruplarında daha ileri korneal komplikasyonlar geliştiği gösterilmiştir.<sup>4</sup> Rozaseada vaskülarizasyonda yukarıda da değinildiği üzere proinflamatuvar sitokinlerin ve bunların uyardığı MMP ailesinin ve kemokinlerin rolü vardır. MMP ekstraselüler matrikste vasküler bazal membran bileşenlerini parçalayarak ve anjiyogenik büyüme faktörleri ve sitokinleri düzenleyerek anjiyogeneze ve remodelinge katkıda bulunur.<sup>148</sup> Rozasea modeli yaratılan farklı yaş grubundaki farelerle yapılan bir çalışmada; hiperemi ve vaskülarizasyonda etkili LL37'nin cilde uygulanması ile kan damarı belirteci olan CD31 seviyesinin ve MMP ve VEGF yanıtının yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir. Yaşla, kademe kademe hücresel senesens (yaşlanma) ve vasküler disregülasyon gelişmesi sonucu rozasea hastalarında

eritem, telenjektazi gibi bulguların azalması bu ilişkiyle açıklanmıştır. Her ne kadar bizim olgularımız pediatrik yaş grubu da olsa farklı gelişim dönemlerinde benzer mekanizmaların gelişmeye başlayabileceği düşünülmektedir, ancak bununla ilgili literatür verisi eksiktir. Küçük yaşlarda daha sık ileri korneal bulguların görülmesinin bir diğer nedeni de muayene zorluğu, hastanın kendini ifade edememesi gibi durumlarla tanının konulamaması/geç konulması; dolayısıyla etkili tedavinin zamanında yapılamaması olabilir.

Erişkin rozasea hastalarında kanda ve gözyaşı sıvısında artışı tanımlanmış, inflamasyonla ilişkili diğer sitokinlerin çalışmamızda anlamlı artışının tespit edilememesinin nedeni; gözyaşı sıvısı, kanın aksine, orijinal örnek hacminin seyreltilmesini içeren ön işlem gerektirir. Ayrıca ultra hassas analizler için büyük örnek hacimleri gerekir ve çoklu sitokin analizi yapılan durumlarda örnek miktarları sınırlı kalabilir. Bu nedenle, gözyaşı sıvısı gibi sınırlı örnek hacimlerine sahip biyolojik örneklerle çalışmak zordur.<sup>149</sup> Ayrıca pediatrik olgularda erişkinlere göre bir diğer kısıtlayıcı durum, örnek toplama yöntemlerinin daha sınırlı oluşudur. Erişkin hastalarda konjonktival temasın kapiller tüp yöntemi ile minimal olduğu ve hasta için en konforlu yöntem olduğu bilinse de gözyaşı akım hızının Schirmer testine göre daha yavaş olması nedeniyle pediatrik olgularda bu durumun hasta uyumunu azaltabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda Schirmer testi ile gözyaşı sıvısı toplama tekniği, pediatrik olgularda en az irritasyona sebep olacak yöntem olduğundan tercih edilmiştir. Sıklıkla tercih edilen kapiller tüp ile ve oküler yüzey yıkaması sonrası gözyaşı örneği toplama yöntemlerinde daha fazla miktarda gözyaşı sıvısı elde edilebilir, ancak pediatrik olgularda bu yöntemlerin hasta uyumundan daha fazla etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Pediatrik nazolakrimal kanal obstrüksiyonunda operasyon sonrası gözyaşı sıvısında inflamatuvar belirteçlerin düzeyine bakılan bir çalışmada, Schirmer test yöntemi ile toplanan örnekler operasyon öncesinde genel anestezi/sedasyon altında, 1. ay tetkikleri uyanık vaziyette toplanmış ancak hasta kaynaklı güvenilir toplanamayan örnekler çalışmaya dahil edilmemiştir.<sup>146</sup> Çalışmamızdaki tüm olgulardan örnekler, sistemik anestezi ajanlarının gözyaşı üretimine olası etkisini dışlamak için uyanıkken alındı, hasta uyumsuzluğu nedeniyle örnek alınamadığında en az yarım saat sonra örnek alımı tekrarlandı. Ardışık örnek alımının Schirmer test ile protein konsantrasyonunu etkileyebileceği gösteren

çalışmalar olsa da<sup>150</sup> uygun süre sonunda toplanan ardışık örneklerdeki protein içeriğinin kabul edilebilir kaldığı da gösterilmiştir.<sup>129</sup> Bu durum, çok düşük miktarda protein biyobelirteçlerini incelemek veya çeşitli analiz tekniklerini birleştirmek için daha fazla miktarda örnek sağlayacağı için tercih edilebilmektedir.

Oküler rozasea patogeneğinde inflamatuvar biyobelirteçlerin rolünü gösteren çalışmaların artmasıyla; bu biyobelirteçle hastalık takibi, tedavi yanıtı izleme ve bu biyobelirteçlere spesifik tedavi araştırmaları gündeme gelmiştir. Oküler rozaseada inflamasyonun baskılanmasına yönelik tedavilerle konjonktiva, kapak ve gözyaşında IL-1 $\beta$ , IL-8 ve MMP-9 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. İnvitro çalışmalarda, IP10 (CXCL10)'un antianjiyojenik etkileri gösterilmiştir.<sup>151</sup> Tedaviye dirençli papülopüstüler rozasea tedavisinde IL-17 antagonistlerinin etkili olabileceği ve hastalığı remisyonunda tutabileceği düşünülmektedir.<sup>29</sup> Diğer bir yeni yaklaşım olan JAK inhibitörleri; IL-1, IL-2, IL-6, IFN-  $\gamma$  gibi inflamatuvar sitokinlerin sinyal transduksiyonunda önemli rol oynar. İnvivo çalışmalarda topikal kullanımının alerjik konjonktivit, kuru göz tedavilerinde etkili olabileceği ve korneal vaskülarizasyonunu ve oküler yüzey inflamasyonunu azaltabileceği gösterilmiştir.<sup>152-154</sup> Çalışmamızda oküler rozasea hasta grubunda yüksek saptadığımız bu inflamatuvar sitokinlere yönelik topikal/sistemik tedavilerin; ileri korneal vaskülarizasyonu olan ve sık tekrarlayan/tedaviye dirençli kapak-konjonktiva bulguları olan hastalarda kullanımına yönelik doz ve etkililiğini değerlendiren ileri çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca bu tedavi seçeneklerinin özellikle pediatrik olgularda yan etki profili de ele alınmalıdır.

Çalışma bazı kısıtlılıklar içermektedir. Çalışmamıza daha büyük örneklem büyüklüğü dahil edilerek sitokin konsantrasyonları ile gözyaşı parametreleri ve meibografi ölçümleri arası korelasyonlarda anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca Schirmer şeritlerinin biyokimyasal analiz için gözyaşı örnekleri toplamak amacıyla kullanımının artması standardizasyon problemini ortaya çıkarmaktadır. Bu durum hem denekler arasındaki biyolojik farklılıklardan hem de metodolojideki farklılıklardan kaynaklanabilmektedir. Çalışmamızda örnekler tek kişi tarafından aynı şekilde toplanmış olup yine tek kişi tarafından işlenmesi yapılmıştır. Ancak saklama süresinin örnekler arasında değişim göstermesinin protein konsantrasyonuna etkisi değerlendirilmelidir. Denek kaynaklı olarak farklı pediatrik yaş gruplarında erişkinler

için tanımlanan standartizasyonlar ile örnek alımı yapılmıştır. Ayrıca pediatrik olguların kendi arasında da puberte gibi çeşitli sistemik faktörlerin gözyaşı içeriğini etkileyebileceği düşünülmektedir. Pediatrik olgulara spesifik standartize toplama ve işleme yöntemleri tanımlanması için ileri çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca pediatrik olgularda daha geniş örneklem büyüklüğü ile inflamatuvar sitokin düzeylerinin ve hücre içi mekanizmaların değişiminin klinik korelasyonunu değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışma, pediatrik oküler rozasea hastalarının gözyaşı sıvısında inflamatuvar sitokinlerin belirgin düzeyde arttığını gösteren ilk çalışmadır. Çalışmada, hasta grubunda inflamatuvar sitokin düzeyleri ile gözyaşı parametreleri ve meibografi ölçümleri arasında anlamlı ilişki gösterilemese de hastaların korneal vaskülarizasyon derecesi ile proinflamatuvar sitokinler arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Örneklem büyüklüğü artırılarak, meibomian bezin klinik değerlendirmesini de içeren ileri çalışmalar, kuru göz ve meibomian bez disfonksiyonuna sitokinlerin etkisini saptayabilmek için gerekmektedir. Bulgular, pediatrik vakalarda güvenli ve etkili topikal tedavilerin geliştirilmesinde ilk basamak olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749-758. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.028
2. Gonser LI, Gonser CE, Deuter C, Heister M, Zierhut M, Schaller M. Systemic therapy of ocular and cutaneous rosacea in children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(10):1732-1738. doi:10.1111/jdv.14402
3. Donaldson KE, Karp CL, Dunbar MT. Evaluation and treatment of children with ocular rosacea. *Cornea*. 2007 Jan;26(1):42-6. doi: 10.1097/ICO.0b013e31802e3a54. PMID: 17198012.
4. Ceylan A, Onal I, Aydin FO, Mergen B, Yildirim Y. Improvement of Clinical Findings, Meibography and Tear Film Parameters in Pediatric Ocular Rosacea Patients After a Standard Treatment Protocol. *Ocul Immunol Inflamm*. Published online March 21, 2024:1-8. doi:10.1080/09273948.2024.2328791
5. Barton K, Monroy DC, Nava A, Pflugfelder SC. Inflammatory cytokines in the tears of patients with ocular rosacea. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1868-1874. doi:10.1016/S0161-6420(97)30014-1
6. Lam-Franco L, Perfecto-Avalos Y, Patiño-Ramírez BE, Rodríguez García A. IL-1 $\alpha$  and MMP-9 tear levels of patients with active ocular rosacea before and after treatment with systemic azithromycin or doxycycline. *Ophthalmic Res*. 2018;60(2):109-114. doi:10.1159/000489092
7. Audelan T, Martin G, Marciano E, et al. Clinical, Meibographic, and Interferometric Evaluation in Children With Ocular Rosacea. *Am J Ophthalmol*. 2022; 237:13-21. doi: 10.1016/j.ajo.2021.12.004
8. Donmez O, Akova YA. Pediatric Ocular Acne Rosacea: Clinical Features and Long Term Follow-Up of Sixteen Cases. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(1):57-65. doi:10.1080/09273948.2019.1668951
9. Erdur SK, Eliacik M, Kocabora MS, et al. Tear osmolarity and tear film parameters in patients with ocular rosacea. *Eye Contact Lens*. 2016;42(6):347-349. doi:10.1097/ICL.0000000000000211

10. Al-Dabagh A, Davis SA, McMichael AJ, Feldman SR. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis. *Dermatol Online J.* 2014;20(10).
11. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol.* 2017; 9(1):e1361574. doi:10.1080/19381980.2017.1361574
12. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, Audibert F, Kerrouche N, Berg M. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2016;30(3):428-434. doi:10.1111/jdv.13556
13. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1722-1729.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049
14. van Zuuren EJ. Rosacea. Solomon CG, ed. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(18):1754-1764. doi:10.1056/NEJMcp1506630
15. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):584-587. doi:10.1067/mjd.2002.120625
16. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *British Journal of Dermatology.* 2012;167(3):598-605. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11037.x
17. ZHANG H, LIAO W, CHAO W, et al. Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents. *J Dermatol.* 2008;35(9):555-561. doi:10.1111/j.1346-8138.2008.00523.x
18. Gupta N, Dhawan A, Beri S, D'souza P. Clinical spectrum of pediatric blepharokeratoconjunctivitis. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 2010;14(6): 527-529. doi:10.1016/j.jaapos.2010.09.013
19. Tavassoli S, Wong N, Chan E. Ocular manifestations of rosacea: A clinical review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2021;49(2):104-117. doi:10.1111/ceo.13900

20. Wollina U. Rosacea and rhinophyma in the elderly. *Clin Dermatol.* 2011;29(1):61-68. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.07.009
21. Rodríguez-García A, González-Godínez S, López-Rubio S. Blepharokeratoconjunctivitis in childhood: Corneal involvement and visual outcome. *Eye (Basingstoke).* 2016;30(3):438-446. doi:10.1038/eye.2015.249
22. Chamailard M, Mortemousque B, Boralevi F, Marques da Costa C, Aitali F, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol.* 2008 Feb;144(2):167-71. doi: 10.1001/archdermatol.2007.50. PMID: 18283173.
23. Jabbehdari S, Memar OM, Caughlin B, Djalilian AR. Update on the pathogenesis and management of ocular rosacea: an interdisciplinary review. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(1):22-33. doi:10.1177/1120672120937252
24. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6 SUPPL.1). doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.045
25. Gökçınar NB, Karabulut AA, Onaran Z, Yumuşak E, Budak Yıldırım FA. Elevated Tear Human Neutrophil Peptides 1-3, Human Beta Defensin-2 Levels and Conjunctival Cathelicidin LL-37 Gene Expression in Ocular Rosacea. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(7):1174-1183. doi:10.1080/09273948.2018.1504971
26. Hayran Y, Şen O, Fırat Oğuz E, et al. Serum IL-17 levels in patients with rosacea. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(3):1147-1153. doi: 10.1111/jocd.14169
27. Buhl T, Sulk M, Nowak P, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *Journal of Investigative Dermatology.* 2015;135(9):2198-2208. doi:10.1038/jid.2015.141
28. Kim JT, Lee SH, Chun YS, Kim JC. Tear cytokines and chemokines in patients with Demodex blepharitis. *Cytokine.* 2011;53(1):94-99. doi:10.1016/j.cyto.2010.08.009
29. Amir Ali A, Vender R, Vender R. The Role of IL-17 in Papulopustular Rosacea and Future Directions. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(6):635-641. doi:10.1177/1203475419867611

30. Speeckaert R, Lambert J, Grine L, Van Gele M, De Schepper S, van Geel N. The many faces of interleukin-17 in inflammatory skin diseases. *British Journal of Dermatology*. 2016;175(5):892-901. doi:10.1111/bjd.14703
31. Suhng E, Kim BH, Choi YW, Choi HY, Cho H, Byun JY. Increased expression of IL-33 in rosacea skin and UVB-irradiated and LL-37-treated HaCaT cells. *Exp Dermatol*. 2018;27(9):1023-1029. doi:10.1111/exd.13702
32. Topcu-Yilmaz P, Atakan N, Bozkurt B, et al. Determination of tear and serum inflammatory cytokines in patients with rosacea using multiplex bead technology. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(5):351-359. doi:10.3109/09273948.2013.795229
33. Mascarenhas NL, Wang Z, Chang YL, Di Nardo A. TRPV4 Mediates Mast Cell Activation in Cathelicidin-Induced Rosacea Inflammation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(4):972-975. doi:10.1016/j.jid.2016.10.046
34. Helfrich YR, Maier LE, Cui Y, et al. Clinical, Histologic, and Molecular Analysis of Differences Between Erythematotelangiectatic Rosacea and Telangiectatic Photoaging. *JAMA Dermatol*. 2015;151(8):825. doi:10.1001/jamadermatol.2014.4728
35. McAleer MA, Powell FC. Rosacea and Neuropeptides. In: *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*. Springer Berlin Heidelberg; 2014:621-626. doi:10.1007/978-3-540-69375-8\_82
36. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, et al. Clinical, Cellular, and Molecular Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2011;15(1):2-11. doi:10.1038/jidsymp.2011.7
37. Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N, Aractingi S, Behar-Cohen F, Bourges JL. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol Vis*. 2021 May 13;27:323-353. PMID: 34035646; PMCID: PMC8131178.
38. Watters GA, Turnbull PR, Swift S, Petty A, Craig JP. Ocular surface microbiome in meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(2):105-111. doi:10.1111/ceo.12810

39. Grosshans E, Dungler T, Kien TT, Kremer M. Demodex folliculorum und Rosacea: Experimentelle und immunologische Studien [Demodex folliculorum and rosacea: experimental and immunological studies]. *Z Hautkr.* 1980 Sep 15;55(18):1211-8. German. PMID: 6451097.
40. Murillo N, Raoult D. Skin microbiota: Overview and role in the skin diseases acne vulgaris and rosacea. *Future Microbiol.* 2013;8(2):209-222. doi:10.2217/fmb.12.141
41. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *British Journal of Dermatology.* 2007;157(3):474-481. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08028.x
42. Mergen B, Onal I, Gulmez A, Caytemel C, Yildirim Y. Conjunctival Microbiota and Blepharitis Symptom Scores in Patients With Ocular Rosacea. Published online 2023. doi:10.1097/ICL.0000000000001008
43. Jørgensen AR, Egeberg A, Gideonsson R, Weinstock LB, Thyssen EP, Thyssen JP. Rosacea is associated with Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2017;31(12):2010-2015. doi:10.1111/jdv.14352
44. Abram K, Silm H, Maaros H, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2010;24(5):565-571. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03472.x
45. Chang ALS, Raber I, Xu J, et al. Assessment of the Genetic Basis of Rosacea by Genome-Wide Association Study. *Journal of Investigative Dermatology.* 2015;135(6):1548-1555. doi:10.1038/jid.2015.53
46. Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullas C, Piquero-Casals J. Impact of ultraviolet radiation and exposome on rosacea: Key role of photoprotection in optimizing treatment. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(11):3415-3421. doi:10.1111/jocd.14020
47. Naru E, Suzuki T, Moriyama M, et al. Functional changes induced by chronic UVA irradiation to cultured human dermal fibroblasts. *British Journal of Dermatology.* 2005;153(s2):6-12. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06964.x

48. Woo Y, Lim J, Cho D, Park H. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1562. doi:10.3390/ijms17091562
49. Kulkarni NN, Takahashi T, Sanford JA, et al. Innate Immune Dysfunction in Rosacea Promotes Photosensitivity and Vascular Adhesion Molecule Expression. *Journal of Investigative Dermatology.* 2020;140(3):645-655.e6. doi:10.1016/j.jid.2019.08.436
50. Tisma VS, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M, et al. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(2):270-276. doi:10.1016/j.jaad.2008.10.014
51. Draelos ZD, Ertel K, Berge C. Niacinamide-containing facial moisturizer improves skin barrier and benefits subjects with rosacea. *Cutis.* 2005;76(2):135-141. PMID: 16209160
52. Passeron T, Krutmann J, Andersen ML, Katta R, Zouboulis CC. Clinical and biological impact of the exposome on the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2020;34(S4):4-25. doi:10.1111/jdv.16614
53. Yang F, Wang L, Jiang X. Clinical characteristics of rosacea in perimenopausal women. *Skin Res Technol.* 2024;30(1):e13542. doi:10.1111/srt.13542
54. Kucukunal A, Altunay I, Arici JE, Cerman AA. Is the effect of smoking on rosacea still somewhat of a mystery? *Cutan Ocul Toxicol.* Published online June 30, 2015:1-5. doi:10.3109/15569527.2015.1046184
55. Jansen T, Romiti R, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea fulminans triggered by high-dose vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2001;15(5):484-485. doi:10.1046/j.1468-3083.2001.00308.x
56. Tan J, Almeida LMC, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *British Journal of Dermatology.* 2017;176(2):431-438. doi:10.1111/bjd.15122

57. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus 2019 panel. *British Journal of Dermatology*. 2020;182(5):1269-1276. doi:10.1111/bjd.18420
58. Keshtcar-Jafari A, Akhyani M, Ehsani AH, et al. Correlation of the severity of cutaneous rosacea with ocular rosacea. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(4):405-406. doi:10.4103/0378-6323.53146
59. Machalińska A, Zakrzewska A, Markowska A, et al. Morphological and Functional Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction in Rosacea Patients. *Curr Eye Res*. 2016;41(8):1029-1034. doi:10.3109/02713683.2015.1088953
60. Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry - Journal of the American Optometric Association*. 2011;82(2):92-103. doi:10.1016/j.optm.2010.01.015
61. Rousta ST. Pediatric blepharokeratoconjunctivitis: Is there a “right” treatment? *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(5):449-453. doi:10.1097/ICU.0000000000000399
62. Drolet B, Paller AS. Childhood rosacea. *Pediatr Dermatol*. 1992 Mar;9(1):22-6. doi: 10.1111/j.1525-1470.1992.tb00320.x. PMID: 1533454.
63. Nabih O, Hamdani H, El Maaloum L, Allali B, El Kettani A. Spontaneous corneal perforation complicating ocular rosacea: Case report. *Int J Surg Case Rep*. 2022;90. doi:10.1016/j.ijscr.2021.106597
64. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):327-341. doi:10.1016/j.jaad.2004.03.030
65. Culbertson WW, Huang AJW, Mandelbaum SH, Pflugfelder SC, Boozalis GT, Miller D. Effective Treatment of Phlyctenular Keratoconjunctivitis with Oral Tetracycline. *Ophthalmology*. 1993;100(9):1358-1366. doi:10.1016/S0161-6420(93)31475-2
66. Lee WB, Darlington JK, Mannis MJ, Schwab IR. Dendritic keratopathy in ocular rosacea. *Cornea*. 2005 Jul;24(5):632-3. doi: 10.1097/01.icu.0000158989.81853.64. PMID: 15968176.

67. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *British Journal of Dermatology*. 2017;176(2):465-471. doi:10.1111/bjd.15173
68. Fisher GW, Travers JB, Rohan CA. Rosacea pathogenesis and therapeutics: current treatments and a look at future targets. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10. doi:10.3389/fmed.2023.1292722
69. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, et al. Rosacea – S1 Guideline. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2013;11(8):768-780. doi:10.1111/ddg.12101
70. Gao YY, Di Pascuale MA, Elizondo A, Tseng SCG. Clinical Treatment of Ocular Demodecosis by Lid Scrub With Tea Tree Oil. *Cornea*. 2007;26(2):136-143. doi:10.1097/01.ico.0000244870.62384.79
71. Katz B, Patel V. Photodynamic therapy for the treatment of erythema, papules, pustules, and severe flushing consistent with rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(2 Suppl):6-8.
72. Luchs J. Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis. *Adv Ther*. 2008;25(9):858-870. doi:10.1007/s12325-008-0096-9
73. Doan S, Gabison E, Chiambaretta F, Touati M, Cochereau I. Efficacy of azithromycin 1.5% eye drops in childhood ocular rosacea with phlyctenular blepharokeratoconjunctivitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3(1):1-6. doi:10.1186/1869-5760-3-38
74. Karbassi E, Amiri-Ardekani E, Farsinezhad A, et al. The Efficacy of Kohl (Surma) and Erythromycin in Treatment of Blepharitis: An Open-Label Clinical Trial. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2022;2022. doi:10.1155/2022/6235857
75. Rhee MK, Yeu E, Barnett M, et al. Demodex Blepharitis: A Comprehensive Review of the Disease, Current Management, and Emerging Therapies. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. Published online June 2, 2023. doi:10.1097/ICL.0000000000001003

76. Jo YJ, Lee JS. Clinical efficacy of 0.05% cyclosporine nano-emulsion in the treatment of dry eye syndrome associated with meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(12):1924-1931. doi:10.18240/ijo.2022.12.05
77. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):2050-2064. doi:10.1167/iovs.10-6997g
78. Del Rosso JQ. Anti-inflammatory dose doxycycline in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(7):664-668. PMID: 19588643
79. Sloan B, Scheinfeld N. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(5):571-577. doi:10.1517/14740338.7.5.571
80. Wormser GP, Wormser RP, Strle F, Myers R, Cunha BA. How safe is doxycycline for young children or for pregnant or breastfeeding women? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93(3):238-242. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2018.09.015
81. Pöyhönen H, Nurmi M, Peltola V, Alaluusua S, Ruuskanen O, Lähdesmäki T. Dental staining after doxycycline use in children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(10):2887-2890. doi:10.1093/jac/dkx245
82. De Benedetti G, Vaiano A. Oral azithromycin and oral doxycycline for the treatment of Meibomian gland dysfunction: A 9-month comparative case series. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(4):464-471. doi:10.4103/ijo.IJO\_1244\_17
83. Grønhøj Larsen F, Jakobsen P, Grønhøj Larsen C, Heidenheim M, Held E, Nielsen-Kudsk F. The metabolism and pharmacokinetics of isotretinoin in patients with acne and rosacea are not influenced by ethanol. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(3):664-670. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09241.x
84. Vienne MP, Ochando N, Borrel MT, Gall Y, Lauze C, Dupuy P. Retinaldehyde Alleviates Rosacea. *Dermatology*. 1999;199(Suppl. 1):53-56. doi:10.1159/000051380
85. Bamford JTM, Elliott BA, Haller I V. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):107-108. doi:10.1016/S0190-9622(03)02157-1

86. Medsinghe A, Gajdosova E, Moore W, Nischal KK. Management of inflammatory corneal melt leading to central perforation in children: A retrospective study and review of literature. *Eye (Basingstoke)*. 2016;30(4):593-601. doi:10.1038/eye.2015.278
87. Fogle JA, Kenyon KR, Foster CS. Tissue Adhesive Arrests Stromal Melting in the Human Cornea. *Am J Ophthalmol*. 1980;89(6):795-802. doi:10.1016/0002-9394(80)90168-3
88. Müller L, Thiel M, Kipfer-Kauer A, Kaufmann C. Corneal Cross-Linking as Supplementary Treatment Option in Melting Keratitis: A Case Series. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229(04):411-415. doi:10.1055/s-0031-1299420
89. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. *Exp Eye Res*. 2020;197:108115. doi:10.1016/j.exer.2020.108115
90. Murube J. Basal, Reflex, and Psycho-emotional Tears. *Ocul Surf*. 2009;7(2):60-66. doi:10.1016/S1542-0124(12)70296-3
91. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):366-403. doi:10.1016/j.jtos.2017.03.006
92. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional Tear Syndrome. *Cornea*. 2006;25(8):900-907. doi:10.1097/01.ico.0000214802.40313.fa
93. Gipson IK. The Ocular Surface: The Challenge to Enable and Protect Vision. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(10):4391. doi:10.1167/iovs.07-0770
94. Maitchouk DY. Tear Production After Unilateral Removal of the Main Lacrimal Gland in Squirrel Monkeys. *Archives of Ophthalmology*. 2000;118(2):246. doi:10.1001/archopht.118.2.246
95. King-Smith E, Fink B, Hill R, Koelling K, Tiffany J. The thickness of the tear film. *Curr Eye Res*. 2004;29(4-5):357-368. doi:10.1080/02713680490516099
96. Pflugfelder SC, De Paiva CS, Moore QL, et al. Aqueous Tear Deficiency Increases Conjunctival Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) Expression and Goblet Cell Loss. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(12):7545. doi:10.1167/iovs.15-17627

97. Gipson IK, Spurr-Michaud S, Tisdale A, Menon BB. Comparison of the Transmembrane Mucins MUC1 and MUC16 in Epithelial Barrier Function. *PLoS One*. 2014;9(6):e100393. doi:10.1371/journal.pone.0100393
98. Khimani KS, Go JA, De Souza RG, et al. Regional Comparison of Goblet Cell Number and Area in Exposed and Covered Dry Eyes and Their Correlation with Tear MUC5AC. *Sci Rep*. 2020;10(1):2933. doi:10.1038/s41598-020-59956-7
99. Davidson HJ, Kuonen VJ. The tear film and ocular mucins. *Vet Ophthalmol*. 2004;7(2):71-77. doi:10.1111/j.1463-5224.2004.00325.x
100. Torricelli AAM, Santhanam A, Wu J, Singh V, Wilson SE. The corneal fibrosis response to epithelial–stromal injury. *Exp Eye Res*. 2016;142:110-118. doi:10.1016/j.exer.2014.09.012
101. Rolando M, Zierhut M. The Ocular Surface and Tear Film and Their Dysfunction in Dry Eye Disease. *Surv Ophthalmol*. 2001;45:S203-S210. doi:10.1016/S0039-6257(00)00203-4
102. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(2):318-326. doi:10.1016/S0002-9394(03)00218-6
103. HARTSCHUH W, WEIHE E, REINECKE M. Peptidergic (neurotensin, VIP, substance P) nerve fibres in the skin. Immunohistochemical evidence of an involvement of neuropeptides in nociception, pruritus and inflammation. *British Journal of Dermatology*. 2006;109:14-17. doi:10.1111/j.1365-2133.1983.tb06811.x
104. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, Schirra F, Yamagami H, Liu M, Richards SM, Suzuki T, Schaumberg DA, Sullivan RM, Dana MR. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;966:211-22. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04217.x. PMID: 12114274.
105. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, et al. Human Meibum Lipid Conformation and Thermodynamic Changes with Meibomian-Gland Dysfunction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(6):3805. doi:10.1167/iovs.10-6514

106. Jiang X, Deng A, Yang J, et al. Pathogens in the Meibomian gland and conjunctival sac: microbiome of normal subjects and patients with Meibomian gland dysfunction. *Infect Drug Resist.* 2018;Volume 11:1729-1740. doi:10.2147/IDR.S162135
107. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2011;52(4):1922. doi:10.1167/iovs.10-6997a
108. Liu W, Lin T, Gong L. Analysis of Cytokine Levels in Meibum and Clinical Correlations with Meibomian Gland Dysfunction. *Dis Markers.* 2022;2022:4259067. doi:10.1155/2022/4259067
109. Lee H, Chung B, Kim KS, Seo KY, Choi BJ, Kim T im. Effects of Topical Loteprednol Etabonate on Tear Cytokines and Clinical Outcomes in Moderate and Severe Meibomian Gland Dysfunction: Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(6):1172-1183.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.08.015
110. Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis.* 2010;16:862-873.
111. Chen H, Gao H, Xie HT, Liu ST, Huang YK, Zhang MC. Hyperkeratinization and Proinflammatory Cytokine Expression in Meibomian Glands Induced by *Staphylococcus aureus*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2021;62(13):11. doi:10.1167/iovs.62.13.11
112. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Proposed Diagnostic Criteria for Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2058-2063.e1. doi:10.1016/j.optha.2009.04.037
113. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome<sup>1</sup>No author has any proprietary interest in the marketing of this material. *Ophthalmology.* 1998;105(8):1485-1488. doi:10.1016/S0161-6420(98)98033-2
114. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):2006-2049. doi:10.1167/iovs.10-6997f

115. Korb DR, Blackie CA. Meibomian Gland Diagnostic Expressibility: Correlation With Dry Eye Symptoms and Gland Location. *Cornea*. 2008;27(10):1142-1147. doi:10.1097/ICO.0b013e3181814cff
116. Arita R, Minoura I, Morishige N, et al. Development of Definitive and Reliable Grading Scales for Meibomian Gland Dysfunction. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:125-137. doi:10.1016/j.ajo.2016.06.025
117. Pflugfelder SC, Tseng SCG, Sanabria O, et al. Evaluation of Subjective Assessments and Objective Diagnostic Tests for Diagnosing Tear-Film Disorders Known to Cause Ocular Irritation. *Cornea*. 1998;17(1):38. doi:10.1097/00003226-199801000-00007
118. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):438-510. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.011
119. Mathers WD. Ocular Evaporation in Meibomian Gland Dysfunction and Dry Eye. *Ophthalmology*. 1993;100(3):347-351. doi:10.1016/S0161-6420(93)31643-X
120. Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, Chen D, Wei Y, Asbell PA. Analysis of Inflammatory Cytokines in the Tears of Dry Eye Patients. *Cornea*. 2009;28(9):1023-1027. doi:10.1097/ICO.0b013e3181a16578
121. Enríquez-de-Salamanca A, Calder V, Gao J, et al. Cytokine responses by conjunctival epithelial cells: An in vitro model of ocular inflammation. *Cytokine*. 2008;44(1):160-167. doi:10.1016/j.cyto.2008.07.007
122. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9(6):669-676. doi:10.1038/nm0603-669
123. Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Durán JA. Inflammatory Markers in the Tears of Patients with Ocular Surface Disease. *Ophthalmic Res*. 2008;40(6):315-321. doi:10.1159/000150445
124. Üçeyler N, Schäfers M, Sommer C. Mode of action of cytokines on nociceptive neurons. *Exp Brain Res*. 2009;196(1):67-78. doi:10.1007/s00221-009-1755-z

125. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). In: *Ocular Surface*. Vol 5. ETHIS COMMUNICATIONS, INC.; 2007:75-92. doi:10.1016/s1542-0124(12)70081-2
126. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003 Oct;22(7):640-50. doi: 10.1097/00003226-200310000-00008. PMID: 14508260.
127. Pult H, Riede-Pult B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2013;36(1):22-27. doi:10.1016/j.clae.2012.10.074
128. Palamar M, Degirmenci C, Ertam I, Yagci A. *Evaluation of Dry Eye and Meibomian Gland Dysfunction With Meibography in Patients With Rosacea*. Vol 34.; 2015. www.corneajrnl.com|497
129. Gijs M, Arumugam S, van de Sande N, et al. Pre-analytical sample handling effects on tear fluid protein levels. *Sci Rep*. 2023;13(1):1317. doi:10.1038/s41598-023-28363-z
130. Pieczyński J, Szulc U, Harazna J, Szulc A, Kiewisz J. Tear fluid collection methods: Review of current techniques. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):2245-2251. doi:10.1177/1120672121998922
131. López-Cisternas J, Castillo-Díaz J, Traipe-Castro L, López-Solís RO. Use of Polyurethane Minisponges to Collect Human Tear Fluid. *Cornea*. 2006;25(3):312-318. doi:10.1097/01.ico.0000183531.25201.0d
132. Rentka A, Koroskenyi K, Harsfalvi J, et al. Evaluation of commonly used tear sampling methods and their relevance in subsequent biochemical analysis. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2017;54(5):521-529. doi:10.1177/0004563217695843
133. Satake Y, Higa K, Tsubota K, Shimazaki J. Long-term outcome of cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation in treatment of total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1524-1530. doi:10.1016/j.optha.2011.01.039

134. Arita R. Meibography: A Japanese perspective. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(14 Special Issue):DES48-DES55. doi:10.1167/iovs.17-23631
135. Gijs M, Veugen JMJ, Wolffs PFG, et al. In-depth investigation of conjunctival swabs and tear fluid of symptomatic COVID-19 patients, an observational cohort study. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10(12). doi:10.1167/TVST.10.12.32
136. Losonczy G, Gijs M, Nuijts RMMA. Nivolumab-Induced Ulcerative Keratitis-A Case Report. *Cornea.* 2021 May 1;40(5):656-658. doi:10.1097/ICO.0000000000002460. PMID: 32826643.
137. Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernández I, Carreño E, García-Vázquez C, Herreras JM, Calonge M. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis.* 2010 May 19;16:862-73. PMID: 20508732; PMCID: PMC2874579.
138. Dong ZY, Ying M, Zheng J, Hu LJ, Xie JY, Ma Y. Evaluation of a rat meibomian gland dysfunction model induced by closure of meibomian gland orifices. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(7):1077-1083. doi:10.18240/ijo.2018.07.01
139. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear Cytokine Profiles in Dysfunctional Tear Syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(2):198-205.e1. doi:10.1016/j.ajo.2008.08.032
140. Wei Y, Gadaria-Rathod N, Epstein S, Asbell P. Tear cytokine profile as a noninvasive biomarker of inflammation for ocular surface diseases: standard operating procedures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(13):8327-8336. doi:10.1167/iovs.13-12132
141. Mylonas A, Hawerkamp HC, Wang Y, et al. Type I IFNs link skin-associated dysbiotic commensal bacteria to pathogenic inflammation and angiogenesis in rosacea. *JCI Insight.* 2023;8(4). doi:10.1172/jci.insight.151846
142. Kommineni VK, Nagineni CN, William A, Detrick B, Hooks JJ. IFN- $\gamma$  acts as anti-angiogenic cytokine in the human cornea by regulating the expression of VEGF-A and sVEGF-R1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;374(3):479-484. doi:10.1016/j.bbrc.2008.07.042
143. Domínguez-López A, Garfias Y. Cytokine profile of human limbal myofibroblasts: Key players in corneal antiviral response. *Cytokine.* 2022;160:156047. doi:10.1016/j.cyto.2022.156047

144. Tas Aygar G, Çevirgen Cemil B, Nuri Aydın F, Buran V, Pelin Kartal S. Serum Biomarkers IL-6 and HIF-1 $\alpha$  in Rosacea: Assessing Their Significance in Disease Pathogenesis and Telangiectasia Formation. *Dermatol Pract Concept*. 2024;14(4):e2024267. doi:10.5826/dpc.1404a267
145. Zanjani TM, Sabetkasaei M, Mosaffa N, Manaheji H, Labibi F, Farokhi B. Suppression of interleukin-6 by minocycline in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2006;538(1-3):66-72. doi:10.1016/j.ejphar.2006.03.063
146. Matsumura N, Goto S, Uchio E, Nakajima K, Fujita T, Kadonosono K. Cytokine Profiles of Tear Fluid From Patients With Pediatric Lacrimal Duct Obstruction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(1):252. doi:10.1167/iovs.16-20717
147. Yoshino K, Garg R, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Production and secretion of transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) by the human lacrimal gland. *Curr Eye Res*. 1996;15(6):615-624. doi:10.3109/02713689609008901
148. Chen Q, Jin M, Yang F, Zhu J, Xiao Q, Zhang L. Matrix metalloproteinases: Inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/928315
149. Gijs M, Ramakers IHGB, Visser PJ, et al. Association of tear fluid amyloid and tau levels with disease severity and neurodegeneration. *Sci Rep*. 2021;11(1):22675. doi:10.1038/s41598-021-01993-x
150. Bachhuber F, Huss A, Senel M, Tumani H. Diagnostic biomarkers in tear fluid: from sampling to preanalytical processing. *Sci Rep*. 2021;11(1):10064. doi:10.1038/s41598-021-89514-8
151. Carew JS, Espitia CM, Zhao W, Mita MM, Mita AC, Nawrocki ST. Oncolytic reovirus inhibits angiogenesis through induction of CXCL10/IP-10 and abrogation of HIF activity in soft tissue sarcomas. *Oncotarget*. 2017;8(49):86769-86783. doi:10.18632/oncotarget.21423
152. Stevenson W, Sadrai Z, Hua J, et al. Effects of Topical Janus Kinase Inhibition on Ocular Surface Inflammation and Immunity. *Cornea*. 2014;33(2):177-183. doi:10.1097/ICO.0000000000000019

153. Li Y, Liu X, Yu J, et al. Tofacitinib suppresses mast cell degranulation and attenuates experimental allergic conjunctivitis. *Int Immunopharmacol.* 2020;86:106737. doi:10.1016/j.intimp.2020.106737
154. Sakimoto T, Ishimori A. Anti-inflammatory effect of topical administration of tofacitinib on corneal inflammation. *Exp Eye Res.* 2016;145:110-117. doi:10.1016/j.exer.2015.12.005

