



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKNE ROZASEA VE PEMFİGUS VULGARİS HASTALARINDA
KORNEANIN KONFOKAL MİKROSKOPİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Beyza YAVUZER
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Erbil SEVEN

VAN – 2020

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKNE ROZASEA VE PEMFİGUS VULGARİS HASTALARINDA
KORNEANIN KONFOKAL MİKROSKOPİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Beyza YAVUZER
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üyesi Erbil SEVEN

VAN – 2020

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Dr.Öğr .Üyesi Erbil SEVEN danışmanlığında, Dr. Beyza YAVUZER tarafından sunulan “Akne Rozasea ve Pemfigus Vulgaris Hastalarında Korneanın Konfokal Mikroskopi ile Değerlendirilmesi” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince .../.../..... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan:..... İmza:

Üye:..... İmza:

Üye:..... İmza:

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun .../.../..... tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Akne Rozasea ve Pemfigus Vulgaris Hastalarında Korneanın Konfokal Mikroskopi ile Değerlendirilmesi” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında emek harcayan ve uzmanlık eğitimim boyunca cerrahi ve medikal göz tedavilerini öğrenmemde bilgi ve tecrübelerini aktaran, konfokal mikroskopi çekimi ve yorumlanmasında beni aydınlatan ve çekimlerde zorlandığımda bizzat yanımda bulunarak benden desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Erbil SEVEN' e ve tezimin istatistik kısmında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Sıddık KESKİN hocama saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktarip iyi bir uzman olarak yetişmemiz için gayret eden değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Muhammed BATUR, Dr. Öğr. Üyesi Serek TEKİN ve Dr. Öğr. Üyesi M.Derda ÖZER'e , ayrıca şu an İstanbul Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapmakta olan değerli hocam Prof. Dr. Tekin YAŞAR' a teşekkürler..

Uzmanlık tezimin hazırlanma sürecinde hasta grubunu oluşturmam konusunda bana destek olan YYÜ Dermatoloji Anabilim Dalı' ndan hocalarım Prof. Dr. Serap Güneş Bilgili, Doç. Dr. İbrahim Halil Yavuz ve asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca pek çok şey paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan hemşire ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana destek olan, sabırla uzmanlık eğitimimin zorluklarını benimle birlikte göğüslenen sevgili ailem, herşeyden kıymetli çocuklarım Elif, Meryem, Ayşe Sare, Yahya Muhammed ve eşim Dr. Öğr. Üyesi Kamil YAVUZER' e sonsuz teşekkürler..

Dr. Beyza Yavuzer

ÖZET

Amaç: Oküler yüzeyi etkilediği bilinen dermatolojik hastalıklardan pemfigus vulgaris ve akne rozasea hastalarında, hastalığın korneada hücresel düzeyde meydana getirebileceği değişiklikleri tesbit etmek ve bu değişiklikleri invaziv olmayan bir yöntem olan in vivo konfokal mikroskopi (IVKM) ile değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Dermatoloji Polikliniğinde tanı alan ve takibi yapılan yaşları 18-60 yaş arasında değişen toplam 17 pemfigus vulgaris ve 31 akne rozasea hastası ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey dahil edildi. Shirmer I ve gözyaşı kırılma zamanı bakıldı. Speküler mikroskopi ile korneal endotel hücre sayımı yapıldı. Optik koherens tomografi ile kornea görüntülemesi yapıldı ve SKK ölçüldü. Konfokal mikroskopi ile kornea tabakaları değerlendirildi ve hücre sayımı yapıldı. Verilerin analizi için tanımlayıcı istatistikler ile grupların karşılaştırılmasında oneway ANOVA testi kullanıldı.

Bulgular: Endotel sayısı açısından pemfigus grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında daha düşük saptandı ($p=0,026$), rozasea grubu ile pemfigus grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gözyaşı kırılma zamanı açısından rozasea ve pemfigus grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup, her iki grup kontrol grubu ile kıyaslandığında bu iki grupta gözyaşı kırılma zamanı istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,001$). Bazal hücre sayısı açısından pemfigus grubunun diğer iki gruptan daha düşük olduğu, rozasea grubunun da kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu saptandı ($p=0,001$). Shirmer skoru, santral korneal kalınlık, yüzey epitel hücre sayısı, kanat hücre sayısı, anterior keratosit sayısı, posterior keratosit sayısı, Langerhans hücre sayısı, ana sinir sayısı ve total sinir dallanması açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda pemfigus vulgaris ve akne rozasea hastalarından elde ettiğimiz bulguların bu iki hastalığın neden olduğu kuru göz ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Pemfigus vulgaris ve akne rozasea hastalarındaki schirmer I skoru, BUT ve endotel sayısındaki azalma bunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Pemfigus vulgaris, akne rozasea, Shirmer I, gözyaşı kırılma zamanı, konfokal mikroskopi, speküler mikroskopi

ABSTRACT

Aim and Object: To detect the changes that may occur at the cellular level in the cornea and to evaluate these changes with in vivo confocal microscopy in pemphigus vulgaris and acne rosacea patients which are dermatologic disorders known to affect the ocular surface.

Material and Methods: A total of 17 pemphigus and 31 acne rosacea patients aged between 18 and 60 years followed up at the Dermatology Clinic of Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine were included in the study and 30 healthy controls were included in the study. Shirmer I and tear break up time tests were performed. Corneal endothelial cell count was performed with specular microscopy. Corneal imaging was performed with optical coherence tomography and central corneal thickness was measured. Corneal layers were evaluated by confocal microscopy and cell counts were performed and one-way ANOVA test was performed to compare groups with descriptive statistics for data analysis.

Results: In terms of endothelial number, the pemphigus group was significantly lower than the control group ($p = 0,007$), and there was no statistically significant difference between the rosacea group and the pemphigus group and the control group. No statistically significant difference was found between rosacea and pemphigus groups in terms of tear break-up time, and tear break-up time was significantly lower in these two groups compared to the control group ($p = 0,001$). In terms of basal cell number, the pemphigus group was significantly less than the other two groups, and the rosacea group was less than the control group ($p = 0,001$). Shirmer score, central corneal thickness, surface epithelial cell count, wing cell count, anterior keratocyte count, posterior keratocyte count, Langerhans cell count, main nerve count and total nerve branching were not statistically different among the groups.

Conclusion: In our study, the findings we obtained from pemphigus vulgaris and rosacea patients were thought to be related to the dry eye caused by these diseases. Decrease in BUT, Schirmer I score and endothelial cell density in patients with pemphigus vulgaris and acne rosacea supports that.

Keywords: Pemphigus vulgaris, acne rosacea, Shirmer I, tear breaking time, confocal microscopy, specular microscopy

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	ii
Etik Beyan.....	iii
Teşekkür.....	iv
Özet.....	v
Abstract.....	vi
İçindekiler.....	vii
Simge ve Kısaltmalar.....	xi
Şekil Dizini.....	xiii
Tablolar Dizini.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kornea.....	3
2.1.1. Embriyoloji.....	3
2.1.2. Kornea Anatomisi.....	3
2.1.3. Korneanın Değerlendirilmesinde Tanı Yöntemleri.....	8
2.2. Gözyaşı Kırılma Zamanı (BUT).....	17
2.3. Schirmer Testi.....	17
2.4. Pemfigus.....	17
2.4.1. Genel Bilgiler.....	17

2.4.2. Patofizyoloji.....	18
2.4.3. Etyoloji.....	18
2.4.4. Klinik.....	20
2.4.5. Pemfigusta Göz Tutulumu.....	20
2.4.6. Pemfigusta Tanı Yöntemleri.....	22
2.4.7. Tedavi.....	22
2.4.8. Prognoz ve Komorbidite.....	23
2.5. Akne Rozasea.....	23
2.5.1. Genel Bilgiler.....	23
2.5.2. Oküler Rozasea.....	24
2.5.3. Patogenez.....	24
2.5.4. Tedavi.....	24
3. MATERYAL VE METOD.....	26
3.1. Hasta Seçimi.....	26
3.2. Schirmer I testi.....	28
3.3. Gözyaşı kırılma zamanı (BUT).....	28
3.4. Santral Kornea Kalınlığı (SKK).....	28
3.5. Konfokal Mikroskopi.....	29
3.6. İstatistiksel Yöntemler.....	30
4.BULGULAR.....	31

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	31
4.2. Schirmer Skoru.....	31
4.3. Gözyaşı Kırılma Zamanı (BUT)	32
4.4. Santral Kornea Kalınlığı (SKK).....	32
4.5. Endotel Sayısı.....	32
4.6. Konfokal mikroskopik değerlendirme.....	33
4.6.1.Yüzey Epitel Hücreleri.....	33
4.6.2. Kanat Hücreleri.....	33
4.6.3. Bazal Hücreler.....	33
4.6.4. Anterior Stromal Keratositler.....	34
4.6.5. Posterior Stromal Keratositler.....	34
4.6.6. Langerhans Hücreleri.....	35
4.6.7. Ana Sinir Dalları ve Total Sinir Dallanması.....	35
4.7.Klinik Bulgular ile In vivo Konfokal Mikroskopik Bulguların Korelasyon Analizi.....	35
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ.....	47
KAYNAKLAR.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	58
EKLER.....	59
EK1. Etik Kurul Raporu.....	59

EK 2.Tez Orijinallik Raporu.....	60
----------------------------------	----



SİMGE VE KISALTMALAR

BT	: Brimonidin Tartrat
BUT	: Gözyaşı Kırılma Zamanı
D	: Dioptri
Dsg1	: Desmoglein 1
Dsg3	: Desmoglein 3
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Analizi
GK	: Görme Keskinliği
HRT	: Heidelberg Retina Tomografisi
HRT III/RCM	: Heidelberg Retina Tomografisi III /Rostock Kornea Modülü
IVIG	: İntravenöz İmmunoglobulin
IVKM	: In Vivo Konfokal Mikroskop
IPL	: Yoğunlaştırılmış Işık
K	: Konfokal Mikroskop
LASİK	: Lazer Destekli Keratomileusis
MGD	: Meibomian Bezi Fonksiyon Bozukluğu
NA-K ATPaz	: Sodyum-potasyum Adenozin Trifosfataz
Nd: YAG lazer	: Neodim Katkılı, İtiryum-Alüminyum-Garnet lazer
ORM	: Otorefraktometre
OCT	: Optik Koherens Tomografi
OKM	: Odaklamalı Konfokal Mikroskop
PDL	: Pulse Boya Lazer
PMMA	: Polimetilmetakrilat
PV	: Pemfigus Vulgaris

SM	: Speküler Mikroskopi
Sn	: Saniye
TTK	: Tandem Tarama Konfokal Mikroskop
UV	: Ultra Violet
YTK	: Yarıklı Tarama Konfokal Mikroskop



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Santral ve periferik korneayı gösteren resim.....	4
Şekil 2: Korneal epitel, stroma ve Descemet membranını gösteren korneanın histopatolojisi..	5
Şekil 3: Konfokal lazer mikroskobunun çalışma prensibi.....	11
Şekil 4: Konfokal mikroskopide bir hastanın değerlendirilmesi.....	13
Şekil 5: Kornea tabakalarının KM’ de görüntüleri.....	16
Şekil 6: Pemfigusun klinik özellikleri.....	20

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Normal kornea epitel katmanlarındaki hücre yoğunlukları.....	15
Tablo 2: Pemfigus tiplerinin sınıflandırılması.....	19
Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri.....	31
Tablo 4: Hastaların BUT değerleri.....	32
Tablo 5: Hastaların kornea endotel hücre sayıları.....	33
Tablo 6: Hastaların kornea epitel hücre sayıları.....	34
Tablo 7: Rozasea grubunun korelasyon analizi.....	36
Tablo 8: Pemfigus grubunun korelasyon analizi.....	36
Tablo 9: Kontrol grubunun korelasyon analizi.....	37

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pemfigus vulgaris ve akne rozasea gözü etkilediği bilinen iki dermatolojik hastalıktır. Pemfigus vulgaris (PV) intraepitelyal akantoliz ile ilişkili cilt ve mukoza membranlarının bül ve erozyonlarına neden olan otoimmün bir hastalıktır. Akhyani ve ark. yaptıkları bir çalışmada PV' li 103 hastanın % 16,5'inde oküler tutulum göstermiştir (1).

Pemfigusta oküler bulgular oküler irritasyon, sulanma, yabancı cisim hissi şeklinde ortaya çıkabilir. Blefarit ve konjonktival hiperemi en sık görülen göz bulgularıdır. Diğer göz bulguları korneal skar, kornea opasitesi, konjonktival ödem, semblefaron, trikiyazis ve neovaskülarizasyondur (2).

Akne rozasea öncelikli olarak orta yüzde (yanaklar, çene, burun ve alın orta kısmı) ortaya çıkan, çeşitli belirti bulguları kapsayan, remisyon ve alevlenmelerle giden kronik kutanöz bir sendromdur. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülür. Herhangi bir yaşta görülebilse de başlangıcı tipik olarak 30-50 yaş arasındır. İnsidansı yılda 165/100.000 dir (3).

Oküler rozasea, göz kapaklarının ve oküler yüzeyin önemli şekilde iltihaplanmasına yol açan ve ağrı, fotofobi, enfeksiyon ve görme kaybı gibi belirtileri olan bir durumdur. Onaltı milyondan fazla Amerikalı akne rozaseadan etkilenir ve rozasea hastalarının % 58-72' sinde oftalmik bulgular gelişir. Oküler rozaseanın nispeten yaygın ve şiddetli potansiyel sonuçları olmasına rağmen, bu hastalığın tedavisi ve stabilizasyonu belirsizliğini korumaktadır (4).

Rutin biyomikroskopik muayenede elde ettiğimiz görüntüler 40 kat büyütme ve ancak 20 µm çözünürlük ile sınırlıdır. Ayrıca büyütmenin arttırılmasıyla görüntü bulanıklaşır. Korneanın saydam yapısı ve üzerine düşen ışığın %1'ini yansıtması da korneanın incelenmesini zorlaştıran bir durumdur. Konfokal mikroskopi lateral 1-2 µm

ve aksiyel 5–10 µm çözünürlük sağlayarak korneanın 600 kata kadar büyütülerek incelenmesine olanak sağlar (5).

Konfokal mikroskop, korneanın in vivo olarak hücresel düzeyde incelenmesine imkan veren önemli bir teknolojik gelişmedir. Konfokal mikroskop ile koronal kesitler alarak kornea epiteli, Bowman tabakası, stroma, keratositler, sinirler ve kornea endoteli incelenebilir. Cerrahi sonrası yara iyileşmesi esnasındaki hücresel değişiklikler, infeksiyöz organizmaların erken teşhisi, yaşa bağlı değişiklikler ve birçok hastalıkta hücresel düzeyde meydana gelen değişikliklerin tespitinde kullanılmaktadır (6).

Biz bu çalışmamızda oküler yüzeyi etkilediği bilinen iki dermatoz olan pemfigus vulgaris ve akne rozasea hastalarında, korneada hücresel düzeyde meydana gelen değişiklikleri invaziv olmayan bir yöntem olan in vivo konfokal mikroskopi (IVKM) ile tespit etmek ve bu bulguları sağlıklı bireyler ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kornea

2.1.1. Embriyoloji

Lens ve optik kadeh tarafından indüklenen bir reaksiyon ile kornea şekillenmesi başlar. Korneanın yüzeyel epitelyum tabakası ve bazal membranı lens vezikülünün yüzey ektoderminden ayrılıp, optik kadeh içerisine inip tekrar kapanan yüzey ektodermi tarafından oluşturulur. Korneanın diğer tabakaları ve ön segment yüzey ektodermi ile lens arasındaki boşluğa nöral krest hücrelerinin göç etmesiyle oluşur. Hücre göçü 3 aşamada gerçekleşir. İlk aşamada kornea endotel oluşumu, ikinci aşamada kornea stroma oluşumu ve üçüncü aşamada iris stromasının oluşumu gerçekleşir.

Kornea epiteli ve endoteli ilk olarak 5. gestasyonel haftada belirir. Endotel hücreleri tarafından 13. gestasyonel haftada Descemet membranı oluşturulur. Stroma yavaş yavaş kalınlaşır ve kornea epiteli altında ön stromadaki keratositler tarafından oluşturulur ve 4. ayda Bowman tabakası olarak belirginleşir. Bowman tabakası primer aselüler stromanın kalıntısıdır. Kornea ve sklera ayrımı ise 4. ayda gerçekleşir (7).

2.1.2. Kornea anatomisi

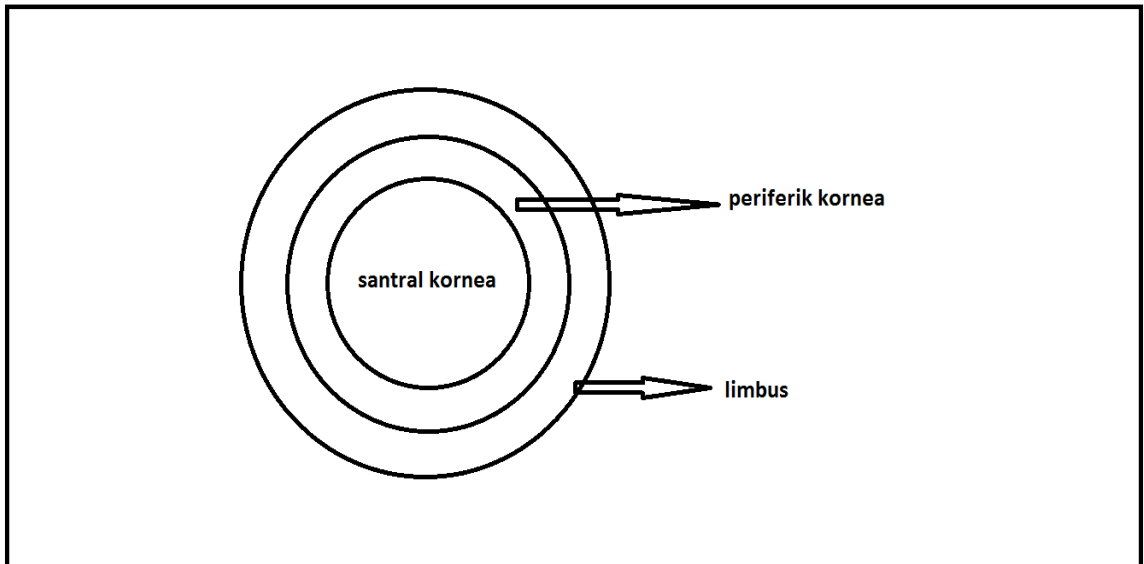
Kornea ve sklera, göz küresinin dış yüzeyini oluşturur ve göz içindeki yapıları korur. Kornea, yapısal olarak bir bariyer görevi görür. Enfeksiyonlara karşı gözün korunmasında önemli bir görevi olan avasküler ve şeffaf bir dokudur. Gözyaşı filmi ile birlikte, göz için uygun ön kırılma yüzeyi sağlar. Kornea, gözün kırılma gücünün üçte ikisine katkıda bulunur. Optimum kırılma gücü ve minimum astigmatizma için korneanın yüksek kırılma indeksi ve simetrik eğriliği gereklidir. Stromanın en ön kısmının mimarisi, aşırı şişmeden sonra bile stromal bölgenin morfolojisindeki değişiklikleri önler (8,9).

Limbus üst ve alt korneada en geniştir. Kornea dışbükey ve asferiktir. Ön eğrilik 7,8 mm ve arka eğrilik yaklaşık 6,5 mm'dir. Korneanın kırma gücü ortalama 40-44 diyoptri (D) dir ve gözün toplam kırıcılığının yaklaşık %70' ini oluşturur (9).

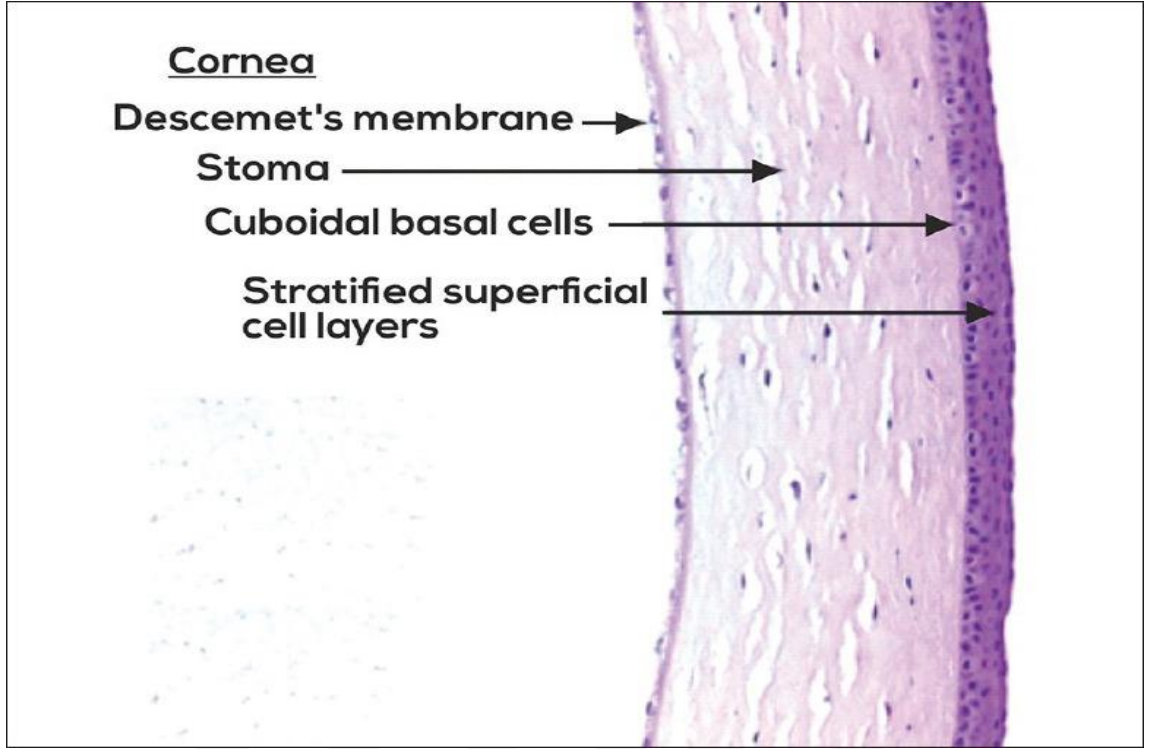
Santralden perifere doğru korneal kalınlıkta kademeli bir artış vardır. Kornea apeksinden 7 mm mesafede nazal kornea en kalındır. Onu sırasıyla üst kornea, alt kornea ve temporal kornea izler (10).

Kornea yatay olarak ovaldir. Yatay kornea çapının normal aralığı tam olarak bilinmemektedir. Literatürde ortalama değerler 11,5 mm ile 12,5 mm arasında bildirilmiştir (11). Farklı değerlendirme yöntemleriyle normal gözlerdeki merkezi kornea kalınlığının 551 ila 565 μm ve periferik kornea kalınlığının 612 ila 640 μm arasında olduğu bulunmuştur (12). Kornea kalınlığının yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir. Şekil 1 de santral ve periferik kornea şematik olarak gösterilmiştir.

Korneanın hücresel bileşenleri epitel hücreleri, keratositler ve endotel hücreleri, aselüler bileşenleri; kollajen ve glikozaminoglikanlardır. Kornea tabakaları epitel, Bowman tabakası, stroma, Descemet zarı ve endoteldir (Şekil 2).



Şekil 1 Santral ve periferik korneayı gösteren resim



Şekil 2 Korneal epitel, stroma, ve Descemet membranı'nı gösteren korneanın histopatolojisi– Mittanamalli ve ark. (9)' ndan alınmıştır.

2.1.2.1. Epitel tabakası

Korneal kalınlığın %10' unu oluşturur. Yaklaşık 50 mikron çapındadır. Bariyer görevinin yanı sıra saydam ve düzgün optik yüzey sağlanmasına yardımcı olur. Rejenerasyon kabiliyeti vardır.

A. Yüzey Hücreleri: Bunlar 2-3 sıra ince poligonal hücrelerdir. En dıştaki hücrelerin yüzeylerinde mikrovillus ve mikropililer yer alır. Bu yapılar musin yapışmasını kolaylaştırır. Yaşam süreleri birkaç gündür. Gözyaşına dökülerek gözü terk ederler.

B. Kanat Hücreleri: Bu hücreler 2-3 sıra halinde, çok yüzlü yapıda makula okludens ve desmozomlar ile birbirine bağlı hücrelerdir. Birbirine bağlanmaları bazal hücrelere göre daha sağlamdır.

C. Bazal Hücreler ve Germinal Epitel Hücreleri: Limbus epitelinden köken alırlar ve ince bir bazal membran üzerinde tek sıra halinde dizilmiş silindirik hücrelerdir. Birbirlerine desmozomlar ile, altındaki membrana da hemidesmozomlar ile tutunurlar. Bu hücreler çoğalarak önce santrale sonra da yüzeye hareket ederek kanat ve yüzeyel hücrelerini oluştururlar. Korneadaki en genç hücrelerdir.

D. Bazal Zar: Epitel bazal hücreleri tarafından salgılanan konjonktiva epitelinin bazal zarının devamıdır.

E. Kornea Epitelinin Görevi-Fizyolojisi: Müsin tabakası mikrovilluslarla korneaya yapışarak düzgün bir korneal yüzey oluşturur. Bu hücrelerin plazma zarlarında bulunan lipidler hidrofobik bir yüzey oluşturarak suyun geçişini engeller, sadece yağda çözünen maddelere geçirgindir.

Kornea epitel hücreleri birçok kimyasal madde, mikroorganizma için bariyer görevi görür ve sürekli kendini yenileyen bir yapıya sahiptir ve hasar durumunda limbustaki kök hücreler ve bazal kornea epiteli ile yenilenme sağlanır. Böylelikle saydam ve düzgün bir optik yüzey sağlanır. Bazal epitel hücreleri mitotik aktiviteye sahiptir. Bazal hücreleri bazal membrana hemidesmozomlarla bağlıdır. Epitel hasarı ve yaralanan hücrelerin apoptozisi bazal membrana bağlanmayı bozar. Epitel iyileşmesinin terminal fazında hücreler yeni hemidesmozomlar üretir (13).

Epitel hücreleri arasında bulunan desmozom, zonula okludensler adı verilen sıkı bağlantılar, yabancı cisimlerin, mikroorganizmaların, elektrolitlerin korneaya girmesine izin vermez.

Kornea homojen bir yapıda olmadığı için farklı hücre tabakalarının metabolik gereksinimleri farklıdır. Korneal yapılar içinde en fazla oksijen ve glukoz ihtiyacı olanlar epitel hücreleridir. Kornea avasküler olduğu için metabolik ihtiyaçları atmosferdeki oksijenden, kornea kenarındaki küçük damarlardan ve aköz hümör ile gözyaşı film tabakası vasıtasıyla fasiyel ve oftalmik arterin dallarından karşılanır (8,14).

2.1.2.2. Bowman zarı

Bowman tabakası, 10-20 µm kalınlığındadır ve epitelle stroma arasında bariyer vazifesi görür. Aselülerdir ve kendini onarma kabiliyeti yoktur ve bu nedenle zarar görürse skar gelişir. Bu tabakadaki lifler, stromaya göre daha kısadır ve düzensizdir. Epitelin bazal membranı Bowman' a düzensiz filamanlar ile kuvvetlice tutunur. Posttravmatik hasarlanma sonrası bu filamanların yeniden oluşması yaklaşık 6 haftadır.

2.1.2.3. Stroma

Stroma, korneal kalınlığının yaklaşık %80-85'ini oluşturur (9) ve %78 oranında su içerir. Yapısındaki kollajen baskın olarak Tip I'dir. Tip VI kollajen ve Tip XII kollajen de stromada bulunur (15). Fibroblastlara benzeyen, yassı ve uzun hücreler olan keratositler ana hücreleridir ve çoğu anterior stromada bulunur. Suda eriyen maddelere karşı geçirgen yani hidrofilik bir yapısı vardır.

2.1.2.4.Descemet membranı

Endotel hücrelerinin bazal laminası olan Descemet, stromanın arkasında altıgen şeklindeki ince fibrillerden oluşan bir membrandır. Öndeki kısmı (stromal kısım); embriyoner hayatta glikoproteinden ve atipik kollajen liflerinden meydana gelir. Endotele komşu arka kısım ise postpartum korneal endotel tarafından salgılanır. İridokorneal açıldaki Schwalbe çizgisini Descemet membranı oluşturur.

2.1.2.5. Endotel

Endotel; hekzagonal, mozaik paterni şeklinde, santralinde geniş oval nükleusları bulunan ve birbirine zonula okludensler ile kuvvetli bağlanan, tek katlı hücrelerden oluşan korneanın en iç katmanıdır. Doğumda 10 µm kalınlığında olan endotel, erişkinde 5 µm kalınlığındadır ve yaşlanmayla birlikte düzleşmeye devam eder ve 4 µm kalınlığında stabilize olur (9). İntrauterin hayatta korneanın en iç yüzeyi nöral krestten köken alan tek katlı küboid hücrelerle kaplıdır.

Doğumda hekzagonal hücre yoğunluğu 3500 hücre / mm² iken, yaşla birlikte 2600 hücre / mm²'ye düşer. İnsan santral endotelyal hücre yoğunluğu, yetişkin yaşamı boyunca normal kornealarda yılda ortalama %0,6 oranında azalır, polimegatizm ve pleomorfizmada kademeli olarak artar (9- 16). Kornea endotel hücrelerinin rejenerasyon

yetenekleri yoktur. Yaşla birlikte ya da travma sonrası endotel hücre sayısı azalır. İnsan kornea endotel hücre kültürlerinde mitoz potansiyeli olduğu izlenmiş fakat bunun meydana gelen kayıpları önlemeye yetmediği bildirilmiştir (17-18). Oluşan boşlukları doldurabilmek için boşluk etrafındaki hücreler genişler ve yayılır. Posttravmatik dönemde endotel pompa fonksiyonu 14 gün içinde yeniden oluşmaya başlar. Endotel hücre yoğunluğu 500 ila 1000 hücre / mm²lik kritik eşik değer aralığının altına düştüğünde işlevleri bozulur (17). Endotel hücrelerinin basolateral membranında sodyum-potasyum adenozin trifosfat (Na,K-ATPaz) pompaları bulunur (19).

Endotel tabakasının kornea hidrasyonunu kontrol eden aktif sıvı taşıma mekanizmasının yeri olduğu düşünülmektedir (20). Endotel, hümör aközün stroma içine geçmesini engeller ve stromada biriken sıvının dışarı pompalanmasını sağlar. Böylelikle kollajen lifleri düzgün bir yapı oluşturarak saydamlık sürdürülür. Farklı nedenlerle endotel hücre kaybı oluşur ve bu kayıp kritik oranın altına düşerse kornea normal su oranını sağlayamaz, şişer, saydamlığını yitirir ve kırıcılık özelliği bozulur.

Hücrelerin hekzagonal şekilli olması nedeniyle birim alandaki pompa sayısı artırılmış olur. Hümör aköze göre hipoosmotik olan stromadan sıvının aköze geçişi enerji gerektirmez. Bu osmotik farkı oluşturan membrana bağlı Na,K-ATPaz iyon taşıma sistemlerinin çalışabilmesi için ise enerji gerekir. Endotelin bu görevini gerçekleştirebilmesi için gereken enerji hücrelerinde depolanmış olan glikojenden, aköz hümörden aldığı oksijenden ve glikozdan sağlanır.

Endotel hasarı olması durumunda migrasyon ve hipertrofi ile hasar onarılmaya çalışılır. Küçük travmalarda sadece hipertrofiye uğrayarak hasar onarılır. Bu değişiklikleri hücre içi mikroflamanlarla sağladığı düşünülmektedir.

Migrasyon hücre sitoplazması içinde bulunan f-aktin molekülü ile sağlanır ve hücreler daha yassı bir şekil alırlar ve hücre büyüklüğünde artış oluşur. Hasarlı bölgelerde hekzagonal şekli bozulur. Bu nedenle hücreler arası boşluk artar ve hücreler daha geçirgen olurlar. Yedi ila on gün içinde hücreler eski büyüklüklerine dönerler.

2.1.3. Korneanın değerlendirilmesinde tanı yöntemleri

Korneanın tabakaları ve histolojik yapısı ön segment optik koherens tomografi (OCT), speküler mikroskopi (SM), konfokal mikroskopi (KM) gibi testler ile değerlendirilebilir.

2.1.3.1. Speküler mikroskopi

Klinikte endotel hücre sayısını, morfolojisini ve kornea kalınlığını değerlendirmek amacıyla speküler mikroskoplar kullanılmaktadır. Speküler kelimesi “ayna gibi, yansıtıcı” manasına gelmektedir. Klinik speküler mikroskoplar, ilk defa 1968’de Maurice tarafından laboratuvar mikroskopundan geliştirilmiştir (21). Speküler mikroskop, korneaya gönderilen ışığın, endotel ile hümör aköz arasındaki optik ara yüzeyden yansımaları görüntüye dönüştüren ışık mikroskopudur.

Elde edilen görüntülerde hücrelerin şekli, büyüklüğü ve yoğunluğu değerlendirilebilir. Skar ve ödem gibi stromadan yansıyan ışığın arttığı durumlarda endotel görüntüsü elde etmek zorlaşır. İristen ışık yansımalarının görüntülemeyi zorlaştırabilmesi nedeniyle midriatik gözde daha iyi görüntü elde edilir. Endotel hücre sayımı için sabit çerçeve yönteminde, belli bir alan içindeki tüm hücreler sayılırken değişken çerçeve yönteminde, incelenecek hücre grubunun kenarları bilgisayar tarafından belirlenir ve içinde kalan hücreler sayılır (21).

2.1.3.2. Optik koherens tomografi

Optik koherens tomografi, infrared ışık kullanarak yüksek çözünürlükte görüntü elde edilmesini sağlayan noninvaziv bir yöntemdir. En güçlü yansıma veya saçılma olan bölge kırmızı ve beyaz ile en zayıf geri saçılma mavi ve siyah ile gösterilir. OCT genellikle vitreoretinal yüzeylerin görüntülenmesi ve hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılır. Kornea görüntülenmesi ilk olarak 1994’de Izatt ve ark. tarafından bildirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ön segment OCT görüntülenmesinin oküler yapıların değerlendirilmesi için değerli bir araç olabileceği tartışılmıştır (22).

Time-domain ön segment OCT saniyede yaklaşık 2000 A-taraması üretir, ve bu taramalar, sırasıyla aksiyel 11 – 25, lateral 45 - 100 mm arasındaki rezolüsyonları kesitsel tomogram veya B-taraması üretmek üzere birleştirilir. Fourier veya spectral-

domain OCT daha yüksek hız (örneğin, bir reklamda 24.000 A tarama / sn) ve daha yüksek çözünürlük sağlar (23).

2.1.3.3. Konfokal mikroskop

Konfokal, obje ile görüntüsünün aynı olması manasına gelir. Kesit tarayan konfokal mikroskop (KM) korneal dokuların morfolojik, niteliksel ve niceliksel olarak in vivo incelenmesine olanak sağlar ve bu katmanların hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılır. Korneal katlarının hücresel seviyede gerçek zamanlı görüntülerini yüksek çözünürlükte gösterebilen yegane yöntemdir. KM ilk olarak Marvin Minsky tarafından 1957 yılında canlı beyindeki nöral ağı değerlendirmek için geliştirilmiştir. Kesit tarayan konfokal mikroskop 1990'lı yılların ortalarında kullanılmaya başlanmıştır (24).

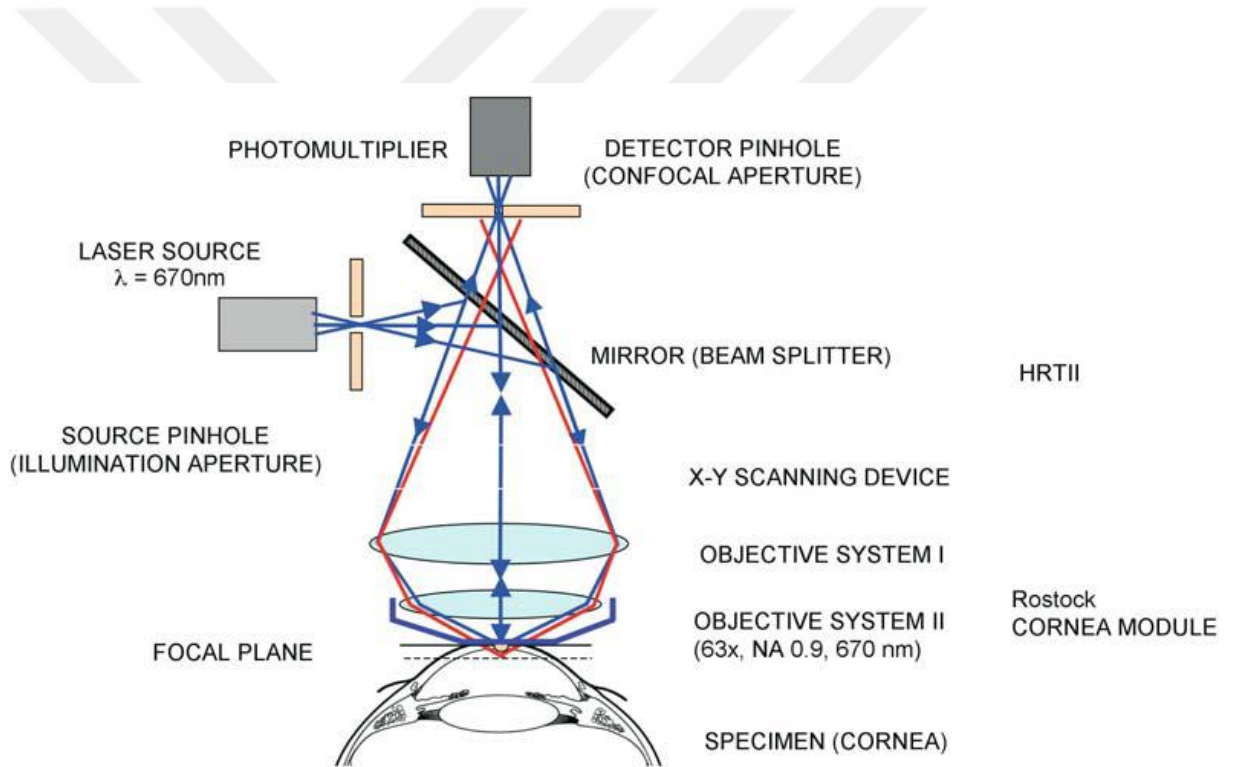
KM' de lateral (x, y) ve aksiyel (z) eksenlerde korneanın tüm katlarının büyütülmüş görüntüsü alınır ve korneanın dört-boyutlu in vivo görüntüsü oluşur. Gerçek zamanlı bir görüntü oluşturabilmek için görüntüleme esnasında kişinin nefes alıp verirken ve nabızıyla birlikte gerçekleşen baş hareketlerinden ve küçük göz hareketlerinden etkilenmeyen, görüntüleri hızla yakalayıp işleyebilen sistemler gereklidir.

Sağlam kornea ve korneal hastalıkların değerlendirilmesinde konfokal mikroskopinin önemi büyüktür. Yarıklı lamba muayenesinde en fazla 50 kat büyütme ile görüntü alınabilir ancak büyütme arttıkça çözünürlük azalır. İlave bir mercek 200 kat büyütme ile endotel görüntülenebilir (speküler mikroskop). Görüntülenmek istenen düzlemin üzerinde ve altındaki oluşumlardan ışık saçılması ve çözünürlüğün azalması nedeniyle biyomikroskopik muayenede hücresel düzeyde görüntüleme yapılamaz (25).

Korneal patolojileri tanıyabilmek için korneanın yapısını çok iyi bilmek gerekir. Korneanın 50 µm kalınlığındaki epitel tabakası, subepitelyal sinir pleksusu, korneanın % 80-90'ını oluşturan stroma ve regüler, hekzagonal, mozaik paterndeki tek katlı endotel tabakası konfokal mikroskop ile incelenebilir (26). Günümüzde konfokal mikroskop ile konjonktiva, sklera, limbal bölge, göz kapağı, gözyaşı bezi ve gözyaşı film tabakası da değerlendirilmektedir.

Monokromatik ışık kaynağı, dikroik ayna, iğne deliği, foton çarpıcı ve emisyon filtreleri konfokal mikroskobunun temel yapılarıdır. Mikroskopta odaklanan ışık iğne deliğinden geçerek merceğe, oradan da dokuya yansıtılır. Dokudan geri saçılan ışık paralel bir mercekten ve ayrı bir iğne deliğinden geçerek detektörde toplanır. Böylece odakta olmayan yansıyan sinyaller dışlanır. Bütün bunlar neticesinde korneanın 400-600 kat büyütme görüntüleri alınır (Şekil 3). Z ekseninde odak değiştirilerek korneanın değişik derinliklerde kesitsel görüntüleri oluşturulabilir.

Son çıkan konfokal mikroskoplarla video kaydı, otomatik hücre analizi ve optik pakimetre yapılabilmektedir.



Şekil 3. Konfokal lazer mikroskobunun çalışma prensibi - Stave ve ark. (25)'
ndan alınmıştır.

A. Konfokal Mikroskopi Klinik Uygulama: Konfokal mikroskoplar sırasıyla; Tandem scanning-based confocal microscopy (Tandem tarayıcı konfokal mikroskop- TTKM), Scanning slit confocal microscopy (Yarıklı tarayıcı konfokal mikroskop- YTKM) (Confoscan P4-Tomey, Confoscan 4-Nidek) ve Laser scanning confocal microscopy (Lazer tarayıcı konfokal mikroskop) olarak günümüze kadar gelişim göstermiştir.

TTKM, Petran ve Hadravsky tarafından geliştirilmiştir. TTKM korneayı spiral şeklinde dizilmiş ortalama 64000 adet dağılmayı önleyici 20 µm boyutunda spiral pinhole'ler içeren Napkow diski ile tarar. Beş µm den daha küçük yapıları görüntülemek güçtür. Diğer konfokal mikroskoplara göre daha düşük kontrastlı görüntüler elde edilir ama klinikte lazer destekli keratomileusis (LASİK) sonrası flep derinliğinin ölçümü ya da refraktif cerrahi sonrası keratosit sayımı TTKM'nin kontakt metodu ile güvenle kullanılmıştır.

YTKM'leri yarık uzunluğu değiştirilerek görüntü kalitesini artırılabilirdiğinden saydam dokuları incelemek için iyi cihazlardır. Böylelikle daha iyi bir kalitede video görüntüleri sağlanır. Epitelin kanat hücre tabakası da az miktarda yansıma vermesine rağmen bu cihazla görüntülenebilir.

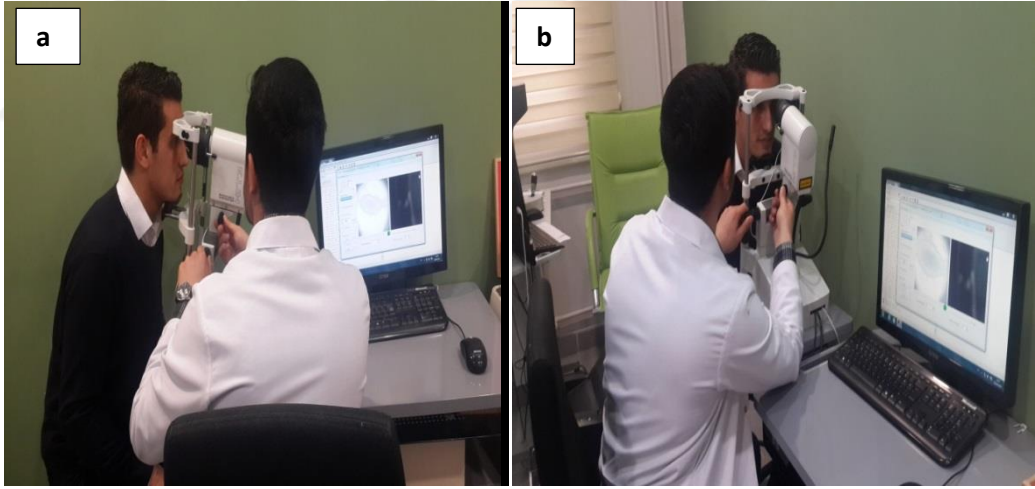
Confoscan 4-NIDEK Technologies isimli YTKM, lateral çözünürlüğü 1 µm, derinlik çözünürlüğü ise 10 µm olan non-kontakt bir metoddur. Tarama hızı 25 kare/saniyedir. Non-kontakt olması nedeniyle hasta memnuniyeti sağlar fakat non-kontakt prob nedeniyle belirlenmiş bir 'sıfır' noktası olmadığından görüntü derinlik hesaplaması objektif değildir (21). Lazer tarayıcı konfokal mikroskop Webb tarafından geliştirildi. Lazer tarayıcı konfokal mikroskop ile kornea in vivo olarak yüksek çözünürlükte değerlendirilebilir (27).

KM'un *Acanthamoeba*, *Microsporidium* ve fungal keratitlerin tanı ve tedavisinde önemlidir fakat klinikte kullanımı çok sınırlı kalmıştır. TTKM, *Acanthamoeba* trofozit ve kistlerinin yerinin ve derinliğinin belirlenmesinde faydalıdır fakat görüntüleme yapacak kişinin deneyimli olması gerekmektedir. KM'nin SM'ye göre üstünlüğü korneal ödem gibi korneal bulanıklaşmada dahi endoteli görüntüleyebilmesidir ve Descemet membranındaki değişiklikler SM'ye göre daha erken dönemde belirlenebilir.

B. Heidelberg Retina Tomografisi (HRT III): Heidelberg Retinal Tomografi III, Rostock konfokal mikroskop kornea modülü (HRT III-RCM) (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) ile birleştirilerek in vivo korneal konfokal mikroskopi geliştirilmiştir. HRT III RCM, 670 nm sınıf 1, kırmızı dalga boyu diyot lazeri kullanır (28).

Hastanın oküler yüzeyi ile polymethylmethacrylate (PMMA) plaka temas ettikten sonra görüntü alınabilir. Alınan hücresel düzeydeki görüntüler üç boyutludur ve bilgisayar ekranına yansıtılır. Yapılan klinik çalışmalarda HRT III-RCM ile kornea tabakalarında yer alan yüzeyel hücreler, kanat hücreleri, bazal hücreler, endotel hücreleri, sinir lifi tabakası gibi tüm katmanlara ait yapıların görüntülenebildiği, kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebildiği gösterilmiştir.

Şekil 4’de HRTIII/RCM ile bir hastanın görüntüsü mevcuttur



Şekil 4. Konfokal mikroskopide bir hastanın değerlendirilmesi. **a:** yandan görünüm, **b:** önden görünüm (100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır).

C. Konfokal Mikroskopide Normal Kornea: Konfokal mikroskopi ile herhangi bir korneal patolojiyi tespit edebilmek için sağlıklı korneal yapıların konfokal mikroskopik görüntü özelliklerinin iyi bilinmesi gerekir.

Kornea çok katlı skuamöz non-keratinize epitel ile kaplıdır. Yüzeyel epitel hücreleri konfokal mikroskopide kenarları ve çekirdeği parlak iç kısmı koyu olarak görülür. Bazal epitel hücrelerinin de kenarları parlak, içi koyu renkte görünür fakat çekirdekleri görünmez. Bir çalışmada yüzeyel epitel hücre yoğunluğu 1435 ± 368 hücre/mm², bazal epitel hücre yoğunluğu 5394 ± 1511 hücre/mm² olarak bulunmuştur (24). Harrison ve ark. yaptıkları bir çalışmada ortalama bazal epitel hücre dansitesini 5274 ± 575 hücre/mm², ortalama hücre alanını $192 \pm 19.6 \mu\text{m}^2$ olarak bildirmişlerdir (29). Hücreler altıgen şeklindedir. Limbusta, daha küçük bazal hücreler bulunur ve epitelyal kök hücrelerle ilişkili olabilir. Zhivov ve arkadaşları, Langerhans'ın konfokal görüntülerini tanımladılar. Geniş ve uzun süreçleri olan hücreler ya da küçük ve dendritleri olmayan hücreler olarak görülebilir ve muhtemelen farklı olgunluk aşamalarını göstermektedir (30). Sayıları enflamasyonda artar.

Bazal epitel hücre tabakası boyunca arkaya odaklandıktan sonra, alt epitelyal sinir plexusunun ayrık, parlak, boncuklu sinir liflerinden ayrı olarak, görüntünün özelliiksiz ve gri olduğu bir an vardır. Bowman Membranı bu şekilde görünür. Yaşlılarda biraz daha puslu görünür (31).

Korneanın kalınlığının % 90' ını oluşturan stroma, ön ve arka bölgelere ayrılır. Stroma öncelikle kollajen lifleri, keratositler ve sinir plexusundan oluşur. Kollajen lifleri konfokal mikroskop ile görüntülenemez ve zemindeki gri arka planı oluşturur. Keratositler ayrık parlak varlıklar olarak tanımlanabilir. Sitoplazma, hücre duvarları görünmez; parlak varlıklar keratosit çekirdeğidir. Ön stromada bu çekirdekler puro şeklinde olmaktan yuvarlaklığa geçebilir, bu şekil değişikliği hücrelerin stromayı üç boyutlu olarak değerlendirme bağlamında yattığı farklı yönler atfedilebilir. Posterior stromadaki keratositler daha az yoğun bir şekilde paketlenir ve genel olarak çekirdeklerin biraz daha büyük ve daha düz olduğu görülür. Stromada nadiren bulunan diğer hücreler monositler ve polimorfonükleer lökositler gibi hücreler konfokal mikroskopla görüntülenemez (31). Bir çalışmada anterior stromal keratositlerin

696±190 hücre/mm², posterior stromal keratositlerin 503±114 hücre/mm² olarak bildirilmiştir (24).

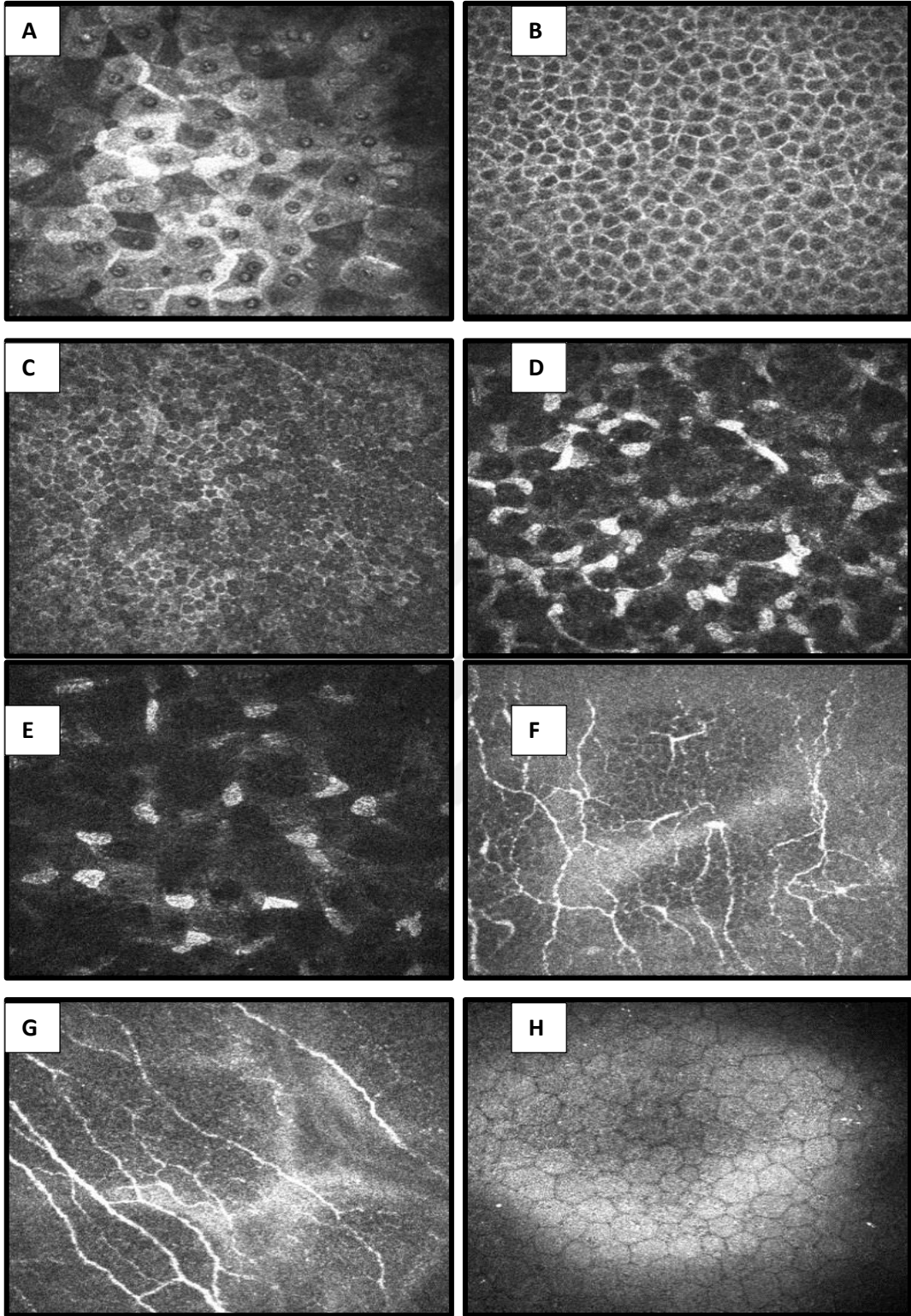
Descemet membranı posterior stroma ve endotel arasında bulunur, ince (6-10 µm) ve homojen bir yapıda olması nedeniyle konfokal mikroskopi ile görüntülenmesi zordur. Endotel hücreleri normalde aynı büyüklük ve şekilde, altıgen biçiminde, mozaik paternde sıralanan, bal peteği görüntüsünü andıran hücrelerin oluşturduğu tabakadır. Hücre sayısının yanı sıra büyüklük ve şekilleri de değerlendirilir. Bu bakımdan farklılık olması durumunda polimegatizm ve pleomorfizmden bahsedilir. Sinir ya da damar içermez. Yaş ile hücre yoğunluğu ters orantılıdır. Tablo 1’ de normal kornea epitel katmanlarındaki hücre yoğunlukları verilmiştir.

Tablo 1: Normal kornea epitel katmanlarındaki hücre yoğunlukları

Çalışma	Süperfisyal hücreler Ort. ± SS. Hücre/mm ²	Kanat hücreleri Ort. ± SS. Hücre/mm ²	Bazal hücreler Ort. ± SS. Hücre/mm ²	Ön Keratosit hücreleri Ort. ± SS. Hücre/mm ²
Yılmaz ve ark.,2003	1435±368	Veri yok	5394 ± 1511	696±190
Eckard, 2006	840 ± 295	5070 ± 1150	8996 ± 1532	Veri yok
Balcı ve ark.,2010	Veri yok	Veri yok	5819±468	1018±165

Ort: ortalama, SS:standart sapma

Kornea tabakalarının KM’ de görüntüleri Şekil 5’ de verilmiştir.



Şekil 5. Kornea tabakalarının KM’ de görüntüleri. **A.** Yüzey Epitel hücreleri **B.** Kanat Hücreleri **C.** Bazal hücreler **D.** Ön stromal keratositler **E.** Arka Stromal Keratositler **F.** Langerhans Hücreleri **G.** Subepitelyal sinir pleksusu **H.** Endotel (Van 100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Kornea Birimi arşivinden alınmıştır)

2.2. Gözyaşı Kırılma Zamanı (BUT)

Kişilerde göz yaşı miktarı önemli olduğu kadar gözyaşı film tabakasının stabilitesi de önemlidir. Bunu değerlendirmek amacıyla gözyaşı kırılma zamanı (BUT) ölçülebilir. Hastanın gözüne floresein damla damlatılır veya floresein emdirilmiş bir kağıt hastanın alt gözkapığına yerleştirilir. Mikroskopta mavi ışık açılır. Hasta göz kapaklarını açıp kapatır ve oküler yüzey boyanır. Gözünü kırpmaması istenir ve mikroskopta korneal yüzeye bakılarak gözyaşı kırılma zamanı değerlendirilir. On ila kırk saniye arası değerler normaldir. Fakat gün içinde farklı zamanlarda aynı kişide bile değişkenlik gösterebilir. On saniye altındaki değerler gözyaşı stabilitesinin azaldığını gösterir.

Gözyaşı kırılma zamanı, oküler yüzey floresein ile boyanmadan da değerlendirilebilir. Kornea üzerine bir imaj yansıtılır. Göz kırpması ile imajdaki kırılma arasındaki süre belirlenerek gözyaşı kırılma zamanı değerlendirilebilir.

2.3. Schirmer Testi

Kuru göz tanısı koymada kullanılan yöntemlerden biridir. Anestezi uygulanmadan yapılan Schirmer I (refleks sekresyonu ölçer) ve anestezi uygulanarak yapılan Schirmer II testi (bazal sekresyonu ölçer) ile gözyaşı miktarı ölçülür. Alt göz kapığının 1/3 orta ile 1/3 dış hattının birleştiği bölgeden alt konjonktival fornikse 5x35 mm boyutlarındaki filtre kağıtları yerleştirilir. Beş dakika beklenir. Kağıttaki ıslanma miktarı mm cinsinden ölçülür. Schirmer I testinde beş dakika beklendiğinde değerlerin normal bireylerde 13 mm nin üzerinde olduğu, 2 dakika beklendiğinde ise yaş ve cinsiyete bakılmaksızın 10 mm ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (32). Beş mm'nin altındaki değerler aköz gözyaşı yetmezliğini gösterir.

2.4. Pemfigus

2.4.1. Genel bilgiler

Pemfigus terimi yunanca bir kelime olan bül veya baloncuk anlamına gelen “Pemphix” ten kaynağını almaktadır. Pemfigus ilk kez 1791 yılında Wichman tarafından kronik büllöz bir hastalık olarak tanımlanmıştır (33). Civatte 1943 yılında pemfigus hastalarında karakteristik histolojik bulgu olan akantolizi göstermiş ve bu histopatolojik özellikleri ile pemfigusu subepidermal büller yapan büllöz pemfigoid ve / veya dermatit herpetiformis’den farklı bir hastalık olarak tanımlamıştır (34).

Pemfigus intraepitelyal akantoliz ile ilişkili cilt ve mukoza membranlarının bül ve erozyonlarına neden olan otoimmün bir hastalıktır. İmmünoglobulin G (IgG) otoantikoları desmozomlar üzerinde bulunan desmoglein 1 (Dsg1) ve desmoglein 3 (Dsg3)'e bağlanarak epitelyal lezyonların oluşumuna neden olur. Hayatı tehdit edici boyutlarda olabilir (35). Literatürde insidansının 0,5/100.000 ile 3,2/1.000.000 arasında değiştiği belirtilmiştir (36). Yavuz ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise Türkiye’nin doğu bölgesinde pemfigus hastalığının yıllık insidans oranının 1.036 / 100.000 kişi olduğunu ve en sık görülen subtipinin pemfigus vulgaris olduğunu belirtmişlerdir (37). Hastalığın klinik özellikleri bireysel farklılıklar göstermektedir. Pemfigus'un üç ana alt tipi vardır: pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus ve paraneoplastik pemphigus (38).

Tablo 2’ de pemfigus tiplerinin sınıflandırılması verilmiştir.

2.4.2. Patofizyoloji

Desmozomlar çok katlı yassı epitel hücreleri arasındaki bağlantıda önemli görev üstlenirler. Pemfigus hastalarında bu desmozomların önce koptuğu, sonraki aşamalarda tamamen kaybolduğu gösterilmiş. En erken gözlenen bulgu desmozom plağından tonofilamentlerin ayrışmasıdır. Elektron mikroskopik çalışmalarda desmozomların hasarı ve akantolizis gösterilmiştir (39).

2.4.3. Etyoloji

A. Genetik: Pemfigus vulgaris (PV)’ de genetik yatkınlık ve çevresel faktörler önemli bir rol oynamaktadır. Genetik faktörler olmasına rağmen ailesel PV çok nadirdir. HLA genlerinin PV'ye yatkınlıkta rol aldığı ve kalıtımın DR4 veya DR6 haplotipleriyle ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (40).

Tablo 2. Pemfigus tiplerinin sınıflandırılması- Kasperkiewicz ve ark.(38)' ndan alınmıştır.

PEMFIGUS ALT TIPLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Pemfigus vulgaris: Humoral otoimmün yanıtın neden olduğu; üç alt tip:

Mukozal dominant tip (sınırlı kutanöz tutulum): Anti-desmoglein 3 IgG otoantikorları bulunur.

Mukokutanöz tip (hem mukoza hem de kutanöz tutulum): Sırasıyla anti-desmoglein 3 ve anti-desmoglein 1 IgG otoantikorları bulunur.

Kutanöz tip (sadece deri tutulumu): anti-desmoglein 1 ve patojenik olarak zayıf anti-desmoglein 3 otoantikorları

Pemfigus foliaceus: Humoral otoimmün yanıtın neden olduğu; belirgin bir mukozal tutulum yok, epidermisin yüzeysel katmanlarındaki kabarcıklar, anti-desmoglein 1 IgG otoantikorları sayesinde oluşur.

Paraneoplastik pemfigus: Hem humoral hem de hücrel otoimmün tepkilerin neden olduğu; anti-desmoglein 3 ve / veya anti-desmoglein 1 IgG otoantikorları nedeniyle mukozal ve kutanöz lezyonlar veya kendi kendine reaksiyona giren T hücreleri nedeniyle ciddi oral likenoid reaksiyon gelişebilir.

Pemfigus varyantları

Pemfigus vejetans: Fungoid vejetasyonlu pemfigus vulgaris çeşidi, anti-desmoglein 3 IgG otoantikorları bulunabilir.

Pemfigus eritematozus: Pemfigus foliaceus'un, lokalize tutulumu olan, özellikle göğüs ve sırtın ön ve yüzünde, anti-desmoglein 1 IgG otoantikorlarının aracılık ettiği bir çeşittir.

Fogo selvagem: Brezilya'nın kırsal kesimlerinde bulunan ve 1 IgG antikorları anti-desmoglein ile karakterize edilen endemik bir pemfigus foliaceus şeklidir.

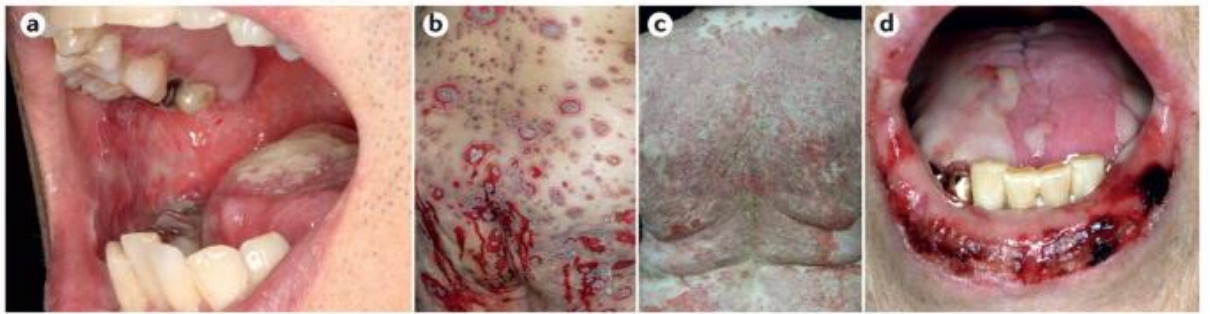
Herpetiform pemfigus: Küçük veziküller ve püstüller ile karakterize edilen bir alt tip ve esas olarak anti-desmoglein 1 IgG otoantikorları bulunur.

İlaç kaynaklı pemphigus

B. Çevresel Faktörler: Penisilamin ve kaptopril gibi ilaçlar, virüsler (herpes simpleks virüsü gibi), diyet faktörleri ve fizyolojik (ultraviyole gibi) ve emosyonel stresörler, kontakt allerjenler pemfigusu tetikleyebilir (41).

2.4.4. Klinik

Pemfigus vulgariste hastaların neredeyse tamamında oral lezyon vardır. Üretra, vulva ve serviks, konjonktiva, özafagus, farenks, larinks gibi diğer mukozal alanlarda tutulabilir. Şekil 6’de pemfigusta klinik özellikler gösterilmiştir.



Şekil 6. Pemfigusun klinik özellikleri

Pemfigus vulgaris, bukkal mukozadaki erozyonlarla (a) ve kutanöz flasit kabarcıkları ve hemorajik erozyonlarla (b). Pemfigus foliaceus'ta kabuklu erozyonlar (c). Paraneoplastik pemfigusta stomatit, karakteristik olarak vermilyonun üzerine uzanan erozyon ve ülserasyonlar (d). Kasperkiewicz ve ark. (38)' ndan alınmıştır.

2.4.5. Pemfigusta göz tutulumu

Pemfigusta oküler bulgular oküler irritasyon, sulanma, yabancı cisim hissi şeklinde ortaya çıkabilir. Skar bırakmayan konjonktivit en sık görülen göz bulgusudur. Göz kapaklarında, konjonktivada veya her ikisinde birden erozyonlar daha nadir görülür (42).

Diğer göz bulguları korneal skar, kornea opasitesi, konjonktival ödem, semblefaron, trikiyazis ve neovaskülarizasyondur (2). Hastalarda konjonktivit ve konjonktival hiperemi olabilir (43). Akhyani ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada PV'li 103 hastanın % 16,5'inde oküler tutulum bulunmuştur. Üç hastada (%17,6) oküler tutulum PV'nin ilk belirtisidir. En yaygın bildirilen semptomlar göz tahrişi ve

kızarıklık. Diğerleri; görsel şikayetler, ağrı, yaşarma, fotofobi, göz kapağında şişlik ve pürülan olmayan akıntıdır (1).

Pemfigusta oküler tutulum genellikle mukokutanöz tutulumla eş zamanlı ya da daha sonradır. Oküler tutulum hastalığın ilerlediği ve kontrolsüz seyrettiği anlamına gelmez ve hastalığın her döneminde olabilir. Oküler tutulumun insidansı geniş ölçekli çalışmaların azlığı nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. PV'nin neden olduğu oküler lezyonlar sistemik kortikosteroid ve/veya immünsüpresif tedavilere iyi yanıt verir (42).

Tan ve ark. yaptıkları bir çalışmada PV ve büllöz pemfigoid hastası 44 gözün 30'unda (%68,1) blefarit olduğunu, diğer göz bulgularının korneal skar, kornea opasitesi, konjonktival ödem, semblefaron, trikiyazis ve neovaskülarizasyon olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada konjonktival hiperemi en sık görülen konjonktival bulgu (10 gözde, %22,7) iken, limbal genişleme (8 gözde, % 18,2) en sık görülen kornea komplikasyonu olarak belirtilmiştir. Bu hastaların %92,9'unda Shirmer skorunda azalma ve tamamında BUT'da kısalma olduğunu bildirilmiştir. Topikal siklosporin kullanımı hem kuru göz, hem de altta yatan büllöz sürecin tedavisinde faydalı olabilir, böylelikle görme kaybıyla sonuçlanabilecek sekellerin önüne geçilmiş olunur (2).

Sistemik pemfigustaki göz tutulumu, primer oküler pemfigustan farklı değildir. Göz kapaklarının kemozisi ve ödemi ile şiddetli bir konjonktivit tipik oküler bulgulardır , ancak sıklıkla hasta pemfigus tipik göz semptomlarından önce ölür. Pemfigus gözü etkilediğinde, alt forniksin konjonktivası lenfositler ve plazma hücreleri ile infiltre olur. Önce ince duvarlı büller, daha sonra erozyonlar ve son aşamada fibroze bağlı göz kapağında kontraksiyon ve trikiyazis gelişebilir. Ayrıca hastalığın korneada veziküller ve büller oluşturma eğilimi vardır. Hastalığın neden olduğu kuru göz korneanın ozmotik gerginliğinde değişikliklere neden olur. Korneadaki ülserasyonlar da pannus gelişimine neden olabilir. Trikiyazis gelişmişse ona bağlı sekonder enfeksiyonlar, korneada derin ülserasyon, hatta perforasyon gelişebilir. Kuru göz gelişmişse tedavi etmek ve sekonder enfeksiyon gelişimini önlemek çok önemlidir (44).

Literatürde kuru göz tedavisinde suni gözyaşı kullanımının korneal komplikasyonları önleyebileceği ve bunun görme prognozu açısından önem taşımakta olduğu belirtilmiştir (45,46).

2.4.6. Pemfigusta tanı yöntemleri

2.4.6.1. Histopatoloji

Tüm pemfigus tiplerinden alınan lezyonel biyopsi örneklerinde intraepitelyal bül oluşumuna ilerleyebilen akantoliz görülür.

2.4.6.2. İmmunpatoloji

Pemfiguslu hastalarda keratinosit yüzeyine karşı gelişen IgG antikorları, direkt ve indirekt immüno Floresan yöntemleriyle hastaların serumlarında ya da derilerinde saptanabilir. Perilezyonel biyopsi örneklerinin direkt immüno Floresan mikroskopisi, tüm pemfigus biçimleri için en güvenilir ve hassas tanı testidir (38). Paraneoplastik pemfiguslu hastalarda hücreler arasında ve bazal membranda IgG ile kompleman 3 (C3) birikimi görülebilir (47). Pemfigus eritematozus da keratinosit yüzeyinde IgG antikorlarına ek olarak bazal membranda da IgG ve C3 birikimi saptanır.

Serolojik testler: Dolaşımdaki pemfigus otoantikorları spesifik enzim bağlı immüno sorbent analizleri (ELISA) kullanılarak tespit edilebilir. Desmoglein ELISA, hastalık teşhisi için % 96-100 hassasiyete ve özgüllüğe sahiptir. PV'li hastaların neredeyse tamamında anti-desmoglein antikorları mevcuttur ve bu antikorlar genellikle sağlıklı bireylerde saptanmaz (38).

Otoimmün hastalıklar (büllöz pemfigoid, liken planus pemfigoidler, epidermoliz bullosa , lineer IgA büllöz dermatoz ve büllöz lupus eritematozus gibi), enfeksiyöz hastalıklar (stafilokokal haşlanmış cilt sendromu, büllöz impetigo ve akut herpetik stomatit), genetik hastalıklar (Hailey – Hailey hastalığı), aftöz stomatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, şiddetli ilaç erüpsiyonu, liken planus, greft versus-host hastalığı, Grover hastalığı (geçici akantolitik dermatoz), seboreik dermatit ve subkorneal püstüler dermatoz gibi hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

2.4.7. Tedavi

2.4.7.1. Kortikosteroid tedavisi

Pemfigus tedavisinde temel ilaçlardır. Topikal, intralezyonel ve sistemik olarak kullanılırlar.

2.4.7.2. Adjuvan tedavi

Tedavinin konsolidasyon aşamasının sonunda, çoğu klinisyen steroidleri azaltmaya başlar. Bu aşamada hastaların yaklaşık yarısında hastalık nüks eder. Steroid koruyucu immünsüpresif ilaçlar, eğer hastalık bu aşamada nüks ederse reçetelenir veya kortikosteroid yan etki riski olan ciddi hastalığı olan hastalarda tedavinin ilk aşamasında da kullanılabilirler (38). Mikofenolat mofetil ve azatiyopürin, ritüksimab, intravenöz immunoglobulin (İVİG), plazmaferez ve immünoadsorpsiyon, dapson adjuvant tedavide kullanılan diğer ilaçlardır.

2.4.8. Prognoz ve komorbidite

Pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Düzenli kortikosteroid ve adjuvan immünsüpresör kullanımı kullanıldığından beri ölüm oranları azalmış ama genel popülasyona göre daha yüksektir. En sık bildirilen ölüm nedenleri arasında solunum yolu enfeksiyonları, sepsisemi, kardiyovasküler hastalık ve peptik ülser bulunur. Otoimmün, kardiyovasküler, endokrin, hematolojik ve nöropsikiyatrik bozukluklar eşlik edebilir (48).

2.5. Akne Rozasea

2.5.1. Genel bilgiler

Rozasea, öncelikli olarak orta yüzde (yanaklar, çene, burun ve alın orta kısmı) ortaya çıkan çeşitli belirti ve bulguları kapsayan, remisyon ve alevlenmelerle giden kronik kutanöz bir sendromdur. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülür. Herhangi bir yaşta görülebilse de başlangıç yaşı tipik olarak 30-50 yaş arasındır. İnsidansı yılda 165/100.000' dir (3). Başka bir çalışmada ise insidansı % 5,46 olarak bildirilmiştir (49).

Kutanöz belirtileri; karakteristik olarak sabit, periyodik olarak yoğunlaşabilen sentrofasiyal eritem ve fimatöz değişikliklerdir. Major kutanöz belirtiler diyagnostik belirtilerle birlikte veya bağımsız olabilir. Bu bulgular; papül ve püstüller, flaşing,

telenjiektazi, oküler bulgulardır. Sekonder fenotipler; eritematöz ciltte yanma veya batma, ödem ve kuru görüntüdür.

2.5.2. Oküler rozasea

Oküler rozasea, hafif, orta veya şiddetli dermatolojik hastalıkta ya da tanısız cilt bulgularının yokluğunda da görülebilir. Prevalansı % 3 ile % 72 arasında değişmektedir (3). Wladis ve ark. yaptığı bir çalışmada, 16 milyondan fazla Amerikalı'nın akne rozaseadan etkilendiği ve rozasea hastalarının %58-72'sinde oftalmik bulguların geliştiğini bildirmişlerdir (50). Oküler rozasea düşündürülen oküler bulguları marjinde telenjiektaziler, interalpebral konjonktival enjeksiyon, korneada küre şeklinde infiltratlar, sklerit ve sklerokeratittir. Yanma, acı, ışığa duyarlılık ve yabancı cisim hissi rozaseada sık görülen oküler bulgulardır ancak oküler rozaseaya özgü değildir.

Meibomian bezlerinin iltihaplanmasıyla sonuçlanan meibomian bezi fonksiyon bozukluğu (MGD), konjonktivit; kirpiklerin tabanında "bal kabuğu" şeklinde birikintiler, kapak kenar düzensizliği, evaporatif gözyaşı disfonksiyonu (hızlı BUT) da rozasea hastalarında sık görülür.

Hastalığın şiddeti şu şekilde sınıflandırılabilir: 1- hafif (blefarit), 2- hafif –orta şiddette (blefarit ve konjonktival enjeksiyon), 3- orta ila şiddetli (kornea tutulumu-punktat keratit, infiltratlar ve vaskülarizasyon) ve 4- şiddetli (sklerit veya keratit) (51).

2.5.3. Patogenezi

Rozaseanın çeşitli fenotipleri farklı kombinasyonlarla görülebilse de altta yatan sebep enflamatuvar sürekliliktir. Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemi, mast hücreleri, ilgili biyokimyasal mekanizmalardaki kusurlar ve nörovasküler sistem patogenezi suçlanmaktadır (51).

2.5.4. Tedavi

2.5.4.1. Genel öneriler

Sıcaklık, güneş ışığı ve diğer tetikleyici faktörlerden kaçınılmalıdır. Tıkayıcı olmayan güneş kremi önerilir. Sabun veya tıkayıcı kozmetikler nedeniyle tıkanan cilt

hafif yüz temizleyicileri ile temizlenebilir. Stratum corneum'un bariyerini restore etmek için nemlendirici ürünler uygulanabilir. Topikal ajanlarla tıbbi tedavi, MGD'li hafif oküler rozasea vakalarında endikedir. Ek olarak, balık yağı ve keten tohumu ile besleyici takviyenin, blefarit ve meibomian bezi hastalığının semptomlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (50).

2.5.4.2. Tıbbi tedavi

Brimonidin tartrat (BT) jel, lazer [Neodim katkılı, itriyum-alüminyum-garnet (Nd: YAG)], pulsed dye lazeri (PDL) veya intensepulsed light lazer (IPL), beta blokörler, topikal metronidazol, topikal azelaik asit, takrolimus, ivermektin, dapson, sistemik tetrasiklin tedavi seçenekleridir (3,50).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi:

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Dermatoloji Polikliniğinde 6 ay ila 14 yıl takipli PV tanısı almış 17 hasta ve 3 ay ila 16 yıldır takipli akne rozasea tanısı almış 31 hasta ve herhangi bir sistemik hastalığı ve organik göz hastalığı bulunmayan 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların sağ gözü değerlendirildi. Pemfigus hastalarının tamamında 1 mg/kg dozdan başlanıp kademeli olarak azaltılıp kesilen sistemik metilprednizolon kullanım öyküsü mevcut olup, 6 hastada sistemik azatiyoprin (2x50 mg/gün) ,7 hastada İVİG, 2 hastada sistemik ritüksimab kullanım öyküsü mevcuttu. Akne rozasea hastalarının tamamında cilt üzerine uygulanan metronidazol ve üre içeren krem kullanım öyküsü mevcuttu. Akne rozasea hastalarının birinde punktum tıkacı takılma öyküsü mevcuttu. Diğer hastalarda ve kontrol grubunda herhangi bir göz ilacı kullanım öyküsü yoktu.

Çalışmamız prospektif, tek merkezli, kesitsel, klinik araştırmadır. Bu çalışmaya başlamadan önce Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalara Uluslararası Helsinki Deklarasyonu'na uygun aydınlatılmış onam formu okutulduktan sonra yazılı olarak izinleri alındı.

Hastalar ve sağlıklı gönüllülere tam bir oftalmolojik muayene, Schirmer I ve BUT testi yapıldı. Hastaların ön segment OCT ile kornea görüntülemesi ve SKK ölçümü yapıldı. Speküler mikroskopisi ile kornea endotel hücre sayımı yapıldı. Son olarak santral korneadan konfokal mikroskop ile çekimler yapıldı ve kayıt edildi.

Vaka grubu için çalışmaya alınma kriterleri;

- ✓ On sekiz- altmış yaş arasında olmak,
- ✓ Pemfigus vulgaris hastalığı ya da akne rozasea hastalığı tanısı almış olmak,

- ✓ Göz içi herhangi bir cerrahi geçirmemiş olmak,
- ✓ Herhangi bir göz travması öyküsü olmamak

Kontrol grubu için çalışmaya alınma kriterleri;

- ✓ On sekiz- altmış yaş arasında olmak,
- ✓ Organik bir göz hastalığı bulunmamak,
- ✓ Herhangi bir sistemik hastalığı bulunmamak,
- ✓ Göz içi herhangi bir cerrahi geçirmemiş olmak,
- ✓ Herhangi bir göz travması öyküsü olmamak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- ✓ On sekiz yaşından küçük hastalar ve altmış yaşından büyük hastalar
- ✓ Aktif oküler enfeksiyon,
- ✓ Kapak, kirpik deformitesi,
- ✓ Ek sistemik hastalığa bağlı göz tutulumu olması,
- ✓ Herhangi bir göz içi cerrahi geçiren hastalar,
- ✓ Glokom, üveit ve retina hastalığı olan hastalar,
- ✓ Göz travması öyküsü olan hastalar
- ✓ Konfokal mikroskopi ile görüntüleme yapılamayan uyumsuz hastalar

Çalışmaya katılan tüm hastaların,

- ✓ Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinliği,
- ✓ Otorefraktometri cihazı ile refraksiyon ve keratometrik ölçümü,
- ✓ Göz içi basınç ölçümü,
- ✓ Detaylı ön ve arka segment muayenesi,
- ✓ Schirmer I testi,
- ✓ Gözyaşı kırılma zamanı (BUT),
- ✓ Ön segment OCT ile santral kornea kalınlığı ölçümü,

- ✓ Speküler mikroskopi ile kornea endotel hücre sayımı,
- ✓ Konfokal lazer tarayıcı mikroskop ile kornea tabakalarının hücresel düzeyde analizi yapıldı.

Kliniğimize akne rozasea ya da pemfigus vulgaris tanısıyla başvuran hastalardan göz içi cerrahisi öyküsü olanlar korneal hücre parametrelerinin geçirilmiş cerrahiden etkilenmiş olabileceği düşünülerek çalışma dışı bırakıldı. Yaşa bağlı değişikliklerin kornea hücre tabakasına olan etkileri bilindiğinden 18 yaş altı ve 60 yaş üstü bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Schirmer I Testi

Hastalar koltuğa oturtuldu, gözleri açık başları dik pozisyonda topikal anestetik damlatılmadan alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleşim yerinden alt fornikse Schirmer testi için üretilmiş standart Schirmer filtre kağıdı yerleştirilip gerektiğinde gözlerini kırpabilecekleri söylendi. Filtre kağıdının korneaya değmemesine özen gösterildi. Beş dakika beklendikten sonra kapak kenarından itibaren ıslanan kısım mm cinsinden ölçüldü. Ölçülen değerler hastaların iki gözü için ayrı ayrı hasta takip formuna kaydedildi. On mm ve üzerindeki değerler normal kabul edildi, on mm' nin altındaki değerler patolojik olarak değerlendirildi.

3.3. Gözyaşı Kırılma Zamanı

Hastaların her iki alt göz kapağı forniksine steril floresein emdirilmiş kağıt temas ettirildikten sonra hastanın gözünü açıp kapatması istendi. Kornea yüzeyinin floresein ile boyanması sağlandı. Biyomikroskopta geniş ışık huzmeli kobalt mavisi filtre kullanılarak gözyaşı kırılma zamanı değerlendirildi. Hastaya gözünü bir defa kırpması sonra kapatmaması söylendi. Kobalt mavisi ışığıyla biyomikroskopta kornea izlendi. Son göz kırpma ile kornea üzerinde oluşan ilk siyah kuru nokta arasındaki zaman gözyaşı filmi kırılma zamanı olarak kaydedildi. On saniyenin üzerindeki değerler normal kabul edildi, on saniyenin altındaki değerler patolojik olarak değerlendirildi.

3.4. Santral Kornea Kalınlığı

Ön segment OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile hastaların santral kornea görüntülemesi yapıldı. Santral kornea kalınlığı μm cinsinden ölçüldü ve kayıt edildi.

3.5. Konfokal Mikroskopi

Heidelberg Retina Tomografi 3 (HRT3)/Rostock Kornea Module (RCM) (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) cihazıyla konfokal mikroskopi incelemesi yapıldı. RCM'nin korneaya temas eden kamerası üzerine içerisine karbomer içeren jel [viscotears jel (Novartis, Berlin, Almanya)] konulmuş tomocap başlığı yerleştirildi. Her hasta için ayrı tomocap başlığı kullanıldı. Cihazın çene koyulan kısmı en dış pozisyona alındı. Alın yaslanan kısmı dış pozisyona getirildi. Hastalara işlem den önce % 0,5'lik proparakain hidroklorid içeren topikal anestezik damla [Alcaine (Alcon Couvreur, Puurs, Belgium)] damlatıldı. Hastanın alt göz kapağına karbomer jel sürüldü. Hastadan çenesini ve alnını cihazın çene ve alın yerleştirme bölümüne tam yaslaması istendi. Tomocap yerleştirilmiş RCM korneaya doğru yaklaştırıldı. Korneaya hafif temas sağlanıp bilgisayar monitöründen yüksek kalitede imaj görüntüleri alınmaya başlandığında cihazın sequence modu kullanılarak epitelden endotele doğru kornea görüntüleri video kaydına alındı.

Konfokal mikroskop ile sequence modunda alınan görüntüler ekran fotoğrafı olarak tabaka tabaka (epitel kanat hücresi, bazal hücre ve ön stroma tabakaları) ayrıntılı olarak incelendi. Korneanın tüm tabakalarında netliği en iyi olan görüntüler değerlendirmeye alındı. Keratosit sayımı için Bowman tabakasından hemen sonraki kesit (ön stroma) ve Descemet membranı ve endotelden hemen önceki kesit (arka stroma) seçildi. Her tabakadaki görüntüler HRT3/RCM içerisinde yer alan hücre sayım programı kullanılarak kanat, bazal ve Langerhans hücreleri sayılarak 1 mm^2 'ye düşen hücre sayısı hesaplandı. Aktive keratosit sayımları ise aynı program kullanılarak fotogramdaki hücre sayısı baz alınarak yapıp hasta kartlarına kaydedildi (fotogram: $0,05\text{ mm}^2$). Sinir liflerinin analizi için netliği en iyi olan ve en fazla sinir lifi kesiti içeren görüntü tam boyutta analiz edilerek; sinir lifi dansitesi (major sinir liflerinin sayısı/ mm^2) ve sinir dalı dansitesi (major sinir liflerinden köken alan dalların sayısı/ mm^2) parametrelerine ulaşıldı.

3.6. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, ver.23, Chicago, Illinois, USA) istatistik paket programı kullanılmıştır. Elde edilen verilerin ortalama, standart sapmasının hesaplanmasında tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Veri dağılımının test edilmesinde Kolmogorov–Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım izlendi. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapıldı. Karıştırıcı faktörlerin (yaş) etkisini ortadan kaldırmak için kovaryans analizi (ANCOVA) yapıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Hastaların demografik özellikleri Tablo 3’ de verilmiştir.

Pemfigus grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.013$), rozasea grubu ile kontrol grubu ve pemfigus arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

		Pemfigus vulgaris	Akne rozasea	Kontrol
Yaş (yıl)		45,53 ± 9,22 (28-60)	39,77 ± 10,64 (18-58)	35,43 ± 11,44 (18-55)
Cinsiyet	Kadın	n=7 (% 41,2)	n=24 (% 77,4)	n=9 (% 30)
	Erkek	n=10 (% 58,8)	n=7 (% 22,6)	n=21 (% 70)

4.2. Schirmer I Skoru

Tüm bireyler değerlendirildiğinde ortalama Schirmer I skoru 19,58±10,77 (0-35) mm, pemfigus grubundaki hastaların ortalama Schirmer I skoru 17,69±10,42 mm (0-35) mm, rozasea grubundaki hastaların ortalama Schirmer I skoru 17,84±9,83 (2-35) mm, kontrol grubundaki bireylerin ortalama Schirmer I skoru 22,40±11,57 (0-35) mm olarak ölçüldü. Pemfigus grubunda ve rozasea grubunda Schirmer I skoru kontrol grubuna göre azalmış olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,410$).

4.3. BUT

Tablo 4' de hastaların BUT değerleri verilmiştir.

BUT açısından her üç grup kıyaslandığında, rozasea ve pemfigus grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, kontrol grubuyla kıyaslandığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,001$).

Tablo 4. Hastaların BUT değerleri

	Grup	N	Ort.	SS	Min	Mak	Anlamlı Fark
BUT	Rozasea	31	4,94 mm	3,29	1 mm	17 mm	Pemfigus-Kontrol ($p=0,001$), Rozasea-Kontrol ($p=0,001$)
	Pemfigus	17	5,59 mm	2,72	2 mm	10 mm	
	Kontrol	30	11,20 mm	5,79	3 mm	24 mm	

(N: hasta sayısı, Ort: ortalama değer, SS: standart sapma, Min: en düşük ölçülen değer, Mak: en yüksek ölçülen değer)

4.4. Santral Kornea Kalınlığı

Tüm bireyler değerlendirildiğinde ortalama santral kornea kalınlığı (SKK) değeri $526,55 \pm 32,20$ (459-600) μm , pemfigus grubundaki hastaların ortalama SKK değeri $517,69 \pm 28,46$ (478-559) μm , rozasea grubundaki hastaların ortalama SKK değeri $524,10 \pm 35,23$ (459-600) μm , kontrol grubundaki bireylerin ortalama SKK değeri $533,80 \pm 30,17$ (479-579) μm olarak ölçüldü. Pemfigus grubu ve rozasea grubunda SKK, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,091$).

4.5. Endotel Sayısı

Tablo 5' de hastaların kornea endotel hücre sayıları verilmiştir.

Endotel sayısı bakımından her üç grup kıyaslandığında, rozasea grubu ile pemfigus grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Pemfigus grubunun endotel sayısı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,026$).

Tablo 5. Hastaların kornea endotel hücre sayıları

	Grup	N	Ort.	SS	Min	Mak	Anlamlı Fark
Endotel Sayısı	Rozasea	30	2489	305,37	1345	2929	Pemfigus-Kontrol ($p=0,026$)
	Pemfigus	17	2356	217,31	1694	2573	
	Kontrol	29	2599	186,59	2268	3070	

(N: hasta sayısı, Ort: ortalama değer, SS: standart sapma, Min: en düşük ölçülen değer, Mak: en yüksek ölçülen değer)

4.6. Konfokal Mikroskopik Değerlendirme

4.6.1. Yüzey epitel hücreleri

Yüzey epitel hücresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,196$).

4.6.2. Kanat hücreleri

Kanat hücresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,091$).

4.6.3. Bazal hücreler

Bazal hücre sayısı bakımından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$).

Tablo 6’da konfokal mikroskop ile değerlendirilen kornea epitel hücre sayıları verilmiştir.

4.6.4. Anterior stromal keratositler

Tüm bireyler değerlendirildiğinde anterior stromal keratosit hücrelerinin ortalama sayısı 749,23±150,30 (407-1058) hücre/mm² olup pemfigus, rozasea ve kontrol gruplarında sırasıyla 710,12±154,06 (537-1058) hücre/mm², 766,81±160,83 (407-1043) hücre/mm², 753,38±136,94 (521-994) hücre/mm² olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,456).

Tablo 6. Konfokal mikroskop ile değerlendirilen kornea epitel hücre sayıları

	Grup	N	Ort.	SS	Min	Mak	Anlamlı Fark
Yüzey Epitel Hücresi	Rozasea	16	1503,63	179,46	1129	1866	Yok (p=0,196)
	Pemfigus	6	1358,50	246,92	1035	1576	
	Kontrol	15	1372,33	227,35	970	1729	
Kanat Hücresi	Rozasea	31	4795,71	1302,47	2880	6950	Yok (p=0,091)
	Pemfigus	17	4131,88	1077,47	2778	6333	
	Kontrol	30	4896,17	1100,71	3234	7119	
Bazal Hücre	Rozasea	30	7225,77	1780,85	4501	9942	Pemfigus-Kontrol (p=0,001), Rozasea-Kontrol (p=0,001)
	Pemfigus	17	6162,94	1520,44	4133	8897	
	Kontrol	29	8756,93	1645,00	6176	12014	

(N: hasta sayısı, Ort: ortalama değer, SS: standart sapma, Min: en düşük ölçülen değer, Mak: en yüksek ölçülen değer)

4.6.5. Posterior stromal keratositler

Tüm bireyler değerlendirildiğinde posterior stromal keratosit hücrelerinin ortalama sayısı 544,03±112,69 (324-841) hücre/mm² olup pemfigus, rozasea ve kontrol gruplarında sırasıyla 524,59±140,50 (324-841) hücre/mm², 538,06± 110,124 (346-793)

hücre/mm², 561,79± 97,98 (427-794) hücre/mm² olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,525).

4.6.6. Langerhans hücreleri

Tüm bireyler değerlendirildiğinde Langerhans hücrelerinin ortalama sayısı 35,84 (0-199) hücre /mm² olup pemfigus (n=13), rozasea(n=29) ve kontrol(n=24) gruplarında sırasıyla 17,31 (0-83) hücre/mm², 40,73 (0-199) hücre/mm², 41,00 (0-167) hücre/mm² bulundu. Pemfigus grubunda Langerhans sayısı diğer iki gruba göre daha düşük olarak bulunmuş olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,139).

4.6.7. Ana sinir dalları ve total sinir dallanması

Tüm bireyler değerlendirildiğinde korneal ana sinir liflerinin ortalama sayısı 4,81±1,02 (3-7) olup pemfigus, rozasea ve kontrol gruplarında sırasıyla 4,71±0,92 (3-6), 4,73±1,08 (3-7), 4,93±1,02 (3-7) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,678).

Tüm bireyler değerlendirildiğinde korneal total sinir dallanması ortalama sayısı 8,97±2,07 (4-13) olup pemfigus, rozasea ve kontrol gruplarında sırasıyla 8,82±2,10 (5-13), 8,83±2,42 (4-13), 9,20±1,67 (6-12) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,720).

4.7. Klinik Bulgular ile In Vivo Konfokal Mikropsopik Bulguların Korelasyon Analizi

Tüm hastaların dahil edildiği korelasyon analizinde ana sinir sayısının Schirmer I testi skoru ile negatif korele olduğu görüldü, fakat sadece rozasea grubunda istatistiksel olarak anlamlı (p=0,025) saptandı. Tüm gruplarda kanat hücre sayısı bazal hücre sayısının, bazal hücre sayısı anterior stromal keratosit ve posterior stromal keratosit sayısının pozitif korele olduğu görüldü. Pemfigus grubunda SKK ile anterior stromal keratosit sayısı arasında ve Schirmer I testi skoru ile kanat hücre sayısı arasında negatif korelasyon görüldü. Kontrol grubunda yaş ve SKK arasında pozitif korelasyon görüldü (p=0.034).

Tablo 7,8 ve 9’ da korelasyon analizleri verilmiştir.

Tablo 7. Rozasea grubunun korelasyon analizi

Rozasea Grubu		Yas	SKK	Shirmer I skoru	Kanat Hücresi	Bazal Hücre	Anterior Keratosit	Posterior Keratosit
SKK	PK	-0,267						
	P değeri	0,146						
Shirmer I skoru	PK	-0,180	0,264					
	P değeri	0,333	0,152					
Kanat Hücresi	PK	0,030	0,167	0,043				
	P değeri	0,871	0,370	0,819				
Bazal Hücre	PK	0,127	0,122	-0,032	0,853			
	P değeri	0,504	0,521	0,866	p<0,001			
Anterior Keratosit	PK	-0,061	0,212	0,065	0,651	0,435		
	P değeri	0,743	0,252	0,727	p<0,001	0,016		
Posterior Keratosit	PK	0,743	0,056	0,043	0,664	0,587	0,641	
	P değeri	0,386	0,766	0,820	p<0,001	0,001	p<0,001	
Ana Sinir Sayısı	PK	-0,061	0,189	-0,408	0,070	0,242	-0,143	-0,136
	P değeri	0,750	0,317	0,025	0,714	0,205	0,450	0,473

PK:Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 8. Pemfigus grubunun korelasyon analizi

Pemfigus Grubu		Yas	SKK	Shirmer I skoru	Kanat Hücresi	Bazal Hücre	Anterior Keratosit	Posterior Keratosit
SKK	PK	0,464						
	P değeri	0,061						
Shirmer I skoru	PK	-0,075	-0,023					
	P değeri	0,775	0,932					
Kanat Hücresi	PK	-0,183	-0,176	-0,541				
	P değeri	0,481	0,499	0,025				
Bazal Hücre	PK	-0,080	-0,346	-0,414	0,769			
	P değeri	0,694	0,173	0,099	p<0,001			
Anterior Keratosit	PK	-0,210	-0,553	-0,369	0,582	0,774		
	P değeri	0,419	0,021	0,145	0,014	p<0,001		
Posterior Keratosit	PK	-0,075	-0,300	-0,344	0,673	0,803	0,768	
	P değeri	0,740	0,242	0,177	0,003	p<0,001	p<0,001	
Ana Sinir Sayısı	PK	-0,268	-0,344	-0,234	0,037	0,091	0,427	-0,039
	P değeri	0,298	0,176	0,366	0,887	0,728	0,087	0,881

PK: Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 9. Kontrol grubunun korelasyon analizi

Kontrol Grubu		Yaş	SKK	Shirmer I skoru	Kanat Hücresi	Bazal Hücre	Anterior Keratosit	Posterior Keratosit
SKK	PK	0,388						
	P değeri	0,034						
Shirmer I skoru	PK	-0,322	0,018					
	P değeri	0,083	0,926					
Kanat Hücresi	PK	-0,055	-0,004	0,267				
	P değeri	0,774	0,984	0,153				
Bazal Hücre	PK	-0,168	0,075	0,075	0,651			
	P değeri	0,385	0,698	0,103	p<0,001			
Anterior Keratosit	PK	0,055	0,201	0,247	0,596	0,644		
	P değeri	0,778	0,296	0,197	0,001	0,001		
Posterior Keratosit	PK	-0,070	0,184	0,184	0,596	0,552	0,722	
	P değeri	0,717	0,340	0,317	0,001	0,002	p<0,001	
Ana Sinir Sayısı	PK	0,299	0,138	-0,274	0,083	-0,052	0,100	0,102
	P değeri	0,109	0,467	0,144	0,662	0,788	0,604	0,597

PK:Pearson korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Pemfigus vulgaris ve akne rozasea hastalıklarının primer olarak dermatoloji kliniklerinde tanı, tedavi ve takibi yapılmaktadır. Bu hastalarda farklı şekillerde göz tutulumları olabilmektedir. Hastalar oküler semptomları olduğu takdirde göz hastalıkları kliniklerine başvurmaktadır. Fakat bu hastaların şiddetli oküler bulgular gelişmeden önce erken dönemde oküler bulgularının tespit edilmesi ve takibe alınması önem arz etmektedir

En iyi bildiğimiz şekliyle literatürde pemfigus ve rozasea hastalarında kornea konfokal görüntülemesiyle ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. Her iki hastalığın da kuru göz yaptığı bilindiğinden biz bu çalışmamızda elde ettiğimiz verileri literatürdeki kuru göz çalışmalarıyla kıyasladık.

Çalışmamızda BUT değerleri ve ortalama santral kornea bazal epitel hücre sayısında kontrol grubuyla kıyaslandığında hem pemfigus hem de rozasea grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da schirmer skoru pemfigus grubu ve rozasea grubunda kontrol grubuna göre azalmış bulundu. Endotel sayısı bakımından kontrol grubuyla kıyaslandığında pemfigus grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da endotel sayısının kontrol grubuna kıyasla rozasea grubunda da azaldığı görüldü.

Akne rozasea hastalığının kadınlarda daha fazla görüldüğü bilinmektedir (52,53). Spoendlin ve ark. ise yaptıkları bir çalışmada rozaseada %61,5 ile kadın hakimiyetini göstermişlerdir (54). Çalışmamızda da benzer şekilde rozasea grubundaki kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından fazla idi (n=24, %77,4). Literatürde pemfigus vulgarisin de kadınlarda daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada pemfigus vulgariste erkek / kadın oranı 1:2,2 olarak belirtilmiştir (55). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda da pemfigus vulgarisin de kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (37,56,57). Çalışmamızda, literatürden farklı olarak pemfigus grubunda erkeklerin yüzdesi kadınlardan daha fazla idi (n=10, %58,8).

Kontrol grubu olarak belirlenen sağlıklı gönüllülerin ise büyük çoğunluğunu ise erkekler oluşturmaktaydı (n=21, %70). Literatürde cinsiyetin korneal parametreleri etkilediğine dair çalışmalar vardır (58). İki bin altı yılında Den ve ark. yaptığı bir çalışmada lakrimal ve meibomian bezlerin normal fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için androjenin gerekliliği vurgulanmıştır (59), fakat konfokal mikroskopi ile değerlendirmede hücre tabakalarına olan etkilerine yönelik yeterli veri yoktur.

Literatürde akne rozaseanın genellikle 30 yaş üstü yetişkinlerde görüldüğüne dair bilgiler mevcuttur (54,60). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da rozaseada ortalama yaş 42,7 yıl olarak belirtilmiştir (61). Çalışmamızda rozasea grubunda yaş ortalaması 39,77 yıl olup literatürle benzerdir. Pemfigusta ortalama yaş farklı coğrafik bölgelerde farklı farklı olabilmektedir. Kridin K. yaptığı bir çalışmada pemfigus vulgaris hastalığının başlangıç yaş ortalamasının Kuveyt’de 36,5 yıl, Bulgaristan’da 72,4 yıl, İran’da 42 yıl, Suudi Arabistan’da 43,1 yıl olduğu ve ilginç bir şekilde İsrail nüfus tabanlı bir çalışmada, Arap hastaların ortalama başlangıç yaşının Yahudi hastalarinkinden önemli ölçüde daha genç olduğunu (sırasıyla $44,3 \pm 15,4$ ’e karşılık $54,5 \pm 15,6$ yıl, $p = 0.001$) belirtmiştir (62). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ortalama başlangıç yaşı 43 yıl olarak belirtilmiştir (56). Bizim çalışmamızda ise pemfigus grubunda ortalama yaş 45,76 yıl olup, ülkemizde yapılan çalışmalardan elde edilen verilerle uyumludur.

Çalışmamızda kontrol grubu olarak belirlenen sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması ise 35,43 yıl olarak hesaplandı. Yaş bakımından rozasea grubu ile kontrol grubu ve pemfigus grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, pemfigus grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,013$).

Yapılan bir çalışmada bazal epitel hücre sayısı, subbazal sinir sayısı ve toplam sinir dallanma sayısının yaşla birlikte değişmediği, keratosit sayısı ve endotel hücre sayısının yaşla birlikte azaldığı belirtilmiştir (63). Bu nedenle istatistiksel analiz yapılırken yaş karıştırıcı faktör olarak kabul edilerek kovaryans analizi ile yaşa göre düzeltme yapıldı.

Sağlıklı bireylerde KM ile hesaplanan ortalama kornea yüzey epitel hücre sayısı bakımından literatürde farklı bulgular mevcuttur. İrkeç ve ark. yüzey epitel hücre sayısının santral kornea ve periferde $630 - 1210$ hücre/mm² arasında değiştiğini bildirirken (64), farklı bir çalışmada KM ile hesaplanan ortalama kornea yüzey epitel hücre sayısı santral korneada 1435 ± 368 hücre/mm² olarak bildirilmiştir (24). Kuru göz hastalarında yapılan bir çalışmada kuru göz hastalarında yüzey epitel hücre sayısı mm²'de 843 ± 198 (702–984), kontrol grubunda 1212 ± 24 (1026–1398) bulunmuş ve kuru göz grubundaki yüzey epitel hücre sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$) (65). Çalışmamızda pemfigus grubundan 6 hastanın, rozasea grubundan 16 hastanın, kontrol grubundan 15 hastanın olmak üzere toplamda 37 hastanın kornea yüzey epitel hücresi görüntülenebildi. Çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların santral korneadaki ortalama kornea yüzey epitel hücre sayısı $1372,33 \pm 227,35$ /mm², pemfigus grubunda $1358,50 \pm 246,92$ /mm², rozasea grubunda $1503 \pm 179,46$ /mm² bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,196$).

Sağlıklı bireylerde KM ile hesaplanan ortalama kornea epitel kanat hücre sayısı santral korneada $5000/\text{mm}^2$, periferde $5500/\text{mm}^2$ dir (64). Kuru göz hastalarında yapılan bir çalışmada kanat hücre sayısı ortalaması kontrol grubunda 5804 ± 513 (5437–6171), kuru göz hastalarında 5028 ± 582 (4612–5444) bulunmuş ve kuru göz hastalarındaki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir ($p < 0,001$) (65). Çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların santral korneadaki ortalama kanat hücre sayısı 4896 ± 1100 /mm², pemfigus grubunda $4131 \pm 1077/\text{mm}^2$, rozasea grubunda $4795 \pm 1302/\text{mm}^2$ bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,091$).

Sağlıklı bireylerde KM ile hesaplanan ortalama bazal epitel hücre sayısı santral korneada $9,000/\text{mm}^2$, periferde $10,000/\text{mm}^2$ dolaylarında olduğu bilinmektedir (64). Yapılan bir çalışmada KM ile hesaplanan ortalama bazal hücre sayısı santral korneada 6787 ± 274 /mm², limbusta bu sayı 7324 ± 220 /mm² olarak bildirilmiştir (66). Başka bir çalışmada ise ortalama bazal hücre sayısı 5819 ± 468 hücre/mm² olarak bildirilmiştir (67). Kuru gözde kornea epitel tabakasının konfokal mikroskopisi ile değerlendirildiği bir çalışmada kontrol grubuyla kıyaslandığında hem Sjögren hem de non-Sjögren kuru göz

hastalarında bazal epitel hücre sayısının azaldığı bildirilmiştir (68). Başka bir çalışmada ise kuru göz hastalarında yüzey epitel hücresi ve subbazal sinir pleksusunda anlamlı azalma gözlenirken, bazal hücre sayısında değişiklik olmadığı bildirilmiştir (69). Benítez-Del-Castillo ve ark. bazal epitel hücre dansitesinin sjögren grubunda 6173 ± 634 hücre/mm², non-sjögren kuru göz hasta grubunda 5735 ± 432 hücre/mm², 60 yaş üzeri kontrol grubunda 5615 ± 624 hücre/mm² ve 60 yaş altı kontrol grubunda 5783 ± 841 hücre/mm² olduğunu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını belirtmiştir (70).

Villani ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise kuru göz hastalarında bazal epitel hücre sayısının hem sjögren hem de non-sjögren kuru göz hastalarında arttığını, bunun da yüzey epitel hücre hasarını onarmak için gelen hiperproliferatif uyarıya bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (71). Literatürde kuru göz tedavisi sonrasında bazal epitel hücre sayısında anlamlı artış olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (72).

Çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların santral korneadaki ortalama bazal epitel hücre sayısı 8756 ± 1645 , pemfigus grubunda 6162 ± 1520 , rozasea grubunda 7225 ± 1780 bulunmuş olup pemfigus grubunda ve rozasea grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında ortalama bazal epitel hücre sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma dikkati çekmektedir ($p=0,001$). Pemfigusta hastalığın proapoptotik yolağı tetiklediği, Heat shock protein (HSP) fosforilasyonu ile hücre adezyonunun bozulduğu bilinmektedir. Adezyon hücre göçü, proliferasyonu, diferansiyasyonunun yanı sıra hücre ölümüyle ilişkilidir (73). HSP 27 kornea yara iyileşmesinde, epitel migrasyonunda görev aldığı gibi, epitelyal hücre apoptozisinde de görev alır (74). Biz çalışmamızda pemfigus grubundaki bazal epitel hücre azalmasının hastalığın tetiklediği apoptozise bağlı olduğunu düşündük. Akne rozasea hastalarında ise hastalığın neden olduğu inflamatuvar mediatörlerin salınımı, reaktif oksijen moleküllerinin oluşumu gibi mekanizmalar hücre ölümüne yol açabilir (75). Ayrıca bu hastalarda çok sık karşılaşılan Demodex parazitinin epitel bariyerini bozduğu bilinmektedir (76). Çalışmamızda akne rozasea hastalarındaki bazal epitel hücre sayısındaki azalmanın bu mekanizmalara bağlı olabileceği düşünüldü.

Keratosit yoğunluğu stromanın ön yüzeyinde fazladır ve posterior korneaya doğru keskin bir şekilde azalır ve endotele 50 µm uzaklıkta tekrar artar (77). Sağlıklı bireylerde KM ile santral korneada hesaplanan ortalama ön stromal keratosit hücresi sayısı 795 ± 151 hücre/mm² olarak bildirilmiştir (78). Başka bir çalışmada KM ile santral korneada hesaplanan ortalama ön stromal keratosit hücresi sayısı 696 ± 190 hücre/mm² olarak bildirilmiştir (24). Kuru göz hastalarında yapılan bir çalışmada ise sjögren hastaları, non-sjögren kuru göz hastaları ve kontrol grubunda ön stromal keratosit sayısı sırasıyla; 1293 ± 97 , 1163 ± 83 ve 863 ± 84 olarak bildirilmiş ve kuru göz hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış bildirilmiştir ($p < 0,001$) (71). Benítez-Del-Castillo ve ark. ön stromal keratosit dansitesinin sjögren grubunda 1349 ± 220 hücre/mm², non-sjögren grubunda, 1184 ± 274 hücre/mm², 60 yaş üzeri kontrol grubunda 1075 ± 201 hücre/mm² ve 60 yaş altı kontrol grubunda 1107 ± 841 hücre/mm² olduğunu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını belirtmiştir (70). Çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların santral korneadaki ortalama ön stromal keratosit hücre sayısı 753 ± 136 hücre/mm², pemfigus grubunda 710 ± 154 hücre/mm², rozasea grubunda 766 ± 160 hücre/mm² olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,456$).

Sağlıklı bireylerde KM ile santral korneada hesaplanan ortalama arka stromal keratosit hücresi sayısı 503 ± 114 hücre/mm² olarak bildirilmiştir (24). Benítez-Del-Castillo ve ark. arka stromal keratosit dansitesinin sjögren grubunda 808 ± 118 hücre/mm², non-sjögren grubunda, 795 ± 151 hücre/mm², 60 yaş üzeri kontrol grubunda 768 ± 120 hücre/mm² ve 60 yaş altı kontrol grubunda 741 ± 143 hücre/mm² olduğunu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını belirtmiştir (70). Çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların santral korneadaki ortalama arka stromal keratosit hücre sayısı 561 ± 97 hücre/mm², pemfigus grubunda 524 ± 140 hücre/mm², rozasea grubunda 538 ± 110 hücre/mm² olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,525$). Literatürde keratosit hücre sayısı ile ilgili veriler birbirinden farklı olup çalışmamızdaki veriler Yılmaz ve ark. yapmış olduğu çalışmadaki verilerle uyumludur (24).

Matsumoto ve ark. yaptıkları bir çalışmada literatürdeki veriler ışığında kuru göz hastalarında süperfisyel hücrelerde apoptotik hücre ölümüne bağlı azalma olduğunu,

fakat kanat hücreleri, bazal hücreler ve keratositlerin nasıl değişiklikler gösterdiğinin henüz net olmadığını belirtmişlerdir (79).

Sağlıklı bireylerde KM ile santral korneada hesaplanan ortalama Langerhans hücresi sayıları 34 hücre/mm^2 , periferinde ise 98 hücre/mm^2 olduğu bilinmektedir (80). Villani ve ark. yaptıkları bir çalışmada sjögren grubunun non-sjögren kuru göz grubu ve kontrol grubu ile kıyaslandığında dendritik hücre dansitesinde artış olduğunu bildirmişlerdir (sırasıyla 169 ± 48 , 56 ± 41 ve $53 \pm 34 \text{ hücre/mm}^2$) (71). Çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların santral korneadaki ortalama Langerhans hücre sayısı $49,54/\text{mm}^2$, pemfigus grubunda $22,46/\text{mm}^2$, rozasea grubunda $42,14/\text{mm}^2$ olup, pemfigus grubunda langerhans hücre sayısı diğer iki gruba göre düşük bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,177$). Pemfigus grubundaki hastaların tümünün sistemik kortikosteroid tedavi öyküsü mevcuttu. Kortikosteroidlerin stres cevabına aracılık ettiği ve farmakolojik olarak uygulandığında güçlü bir immün baskılama ve anti-enflamatuvar özellikleri olduğu bilinmektedir (81). Çalışmamıza katılan pemfigus hastalarının aldığı sistemik kortikosteroid tedavilerinin bununla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Gambato ve ark. 2014 yılında yaptığı bir çalışmada in vivo konfokal mikroskopla ölçülen ortalama ana sinir sayısı $5,34 \pm 2,05 \text{ n/mm}^2$ olarak, ortalama sinir dallanması sayısı $11,98 \pm 2,42 \text{ n/mm}^2$ olarak bildirilmiştir (63). Başka bir çalışmada 60 yaş altı sağlıklı gönüllülerde ortalama sinir sayısı $4,6 \pm 0,8 \text{ n/mm}^2$ bulunmuştur (70). Giannaccare ve ark. yaptıkları bir çalışmada kontrol grubuyla kıyaslandığında kuru göz hastalarında anlamlı derecede düşük ana sinir ve total sinir dallanması dansitesi bildirmişlerdir. Bu çalışmada kuru göz hastalarında kontrol grubuyla kıyaslandığında sırasıyla ana sinir sayısı $20,5 \pm 8,7$, $25,4 \pm 6,7 \text{ n/mm}^2$ ($p = 0,008$) ve total sinir sayısı $25,6 \pm 20,1$, $37,6 \pm 21,5 \text{ n/mm}^2$ ($p = 0,010$) olarak belirtilmiştir (82).

Çalışmamızda konfokal mikroskopi eşliğinde değerlendirilen ana sinir liflerinin ortalama sayısı kontrol grubunda $4,93 \pm 1,01 \text{ n/mm}^2$, pemfigus grubunda $4,71 \pm 0,92 \text{ n/mm}^2$, rozasea grubunda $4,73 \pm 1,08 \text{ n/mm}^2$ olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,678$). Total sinir dallanması sayısı ortalaması kontrol grubunda $9,20 \pm 1,66 \text{ n/mm}^2$, pemfigus grubunda $8,82 \pm 2,09 \text{ n/mm}^2$,

rozasea grubunda $8,83 \pm 2,42$ n/mm² bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,720).

Sağlıklı bireylerde kornea endotel sayısı ortalama 2500-3000/mm² dir ve yaşlanmayla birlikte sayısı azalmaktadır (64). Çalışmamızda speküler mikroskopi ile ölçülen ortalama korneal endotel sayısı kontrol grubunda 2599 ± 186 /mm², pemfigus grubunda 2355 ± 217 hücre/mm² ve rozasea grubunda 2489 ± 305 hücre/mm² bulundu. Pemfigus grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında endotel sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p=0,026). Kontrol grubuyla kıyaslandığında rozasea grubunda da endotel sayısı daha düşük bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kuru göz tanılı hastalarda normal yaşlanmaya göre daha hızlı şekilde korneal endotel hücre kaybının olduğu gösterilmiştir (83). Kheirkhah ve ark. yaptıkları bir çalışmada korneal endotel hücre sayısının kuru göz hastalarında $2595,8 \pm 356,1$ hücre/mm², kontrol grubunda $2812,7 \pm 395,2$ hücre/mm² olduğunu ve kuru göz grubunda endotel hücre sayısındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (p=0,046) (84). Çalışmamızda hem pemfigus grubunda hem de rozasea grubunda endotel sayısındaki azalmanın bu iki hastalığın neden olduğu kuru göz ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

İki bin iki yılında yapılan bir çalışmada ön segment OCT ile sağlıklı olgularda ölçülen ortalama santral kornea kalınlığı 526 ± 28 µm olarak bildirilmiştir (85). Yapılan kuru göz çalışmalarında ortalama korneal kalınlığın sağlıklı olgulara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Erdélyi ve ark. yaptıkları bir çalışmada sağlıklı olgularda ve kuru göz olgularında korneal kalınlığı sırasıyla; 544 ± 25 (526–562) µm ve 523 ± 36 (497–550) µm olarak bildirmişlerdir ve inflamatuvar faktörler ile düzensiz oküler yüzeye bağlı olarak artan kesme kuvvetlerinin mekanik etkisinin kuru gözde korneanın incelmesini açıklayabileceğini belirtmişlerdir (65). Çalışmamızda pemfigus grubundaki hastaların ortalama SKK değeri $512,34 \pm 8,12$ (496-528) µm, rozasea grubundaki hastaların ortalama SKK değeri $523,95 \pm 5,80$ (496-528) µm, kontrol grubundaki bireylerin ortalama SKK değeri $535,19 \pm 6,05$ (523-547) µm olarak ölçüldü. Pemfigus grubu ve rozasea grubunda SKK kontrol grubuna göre daha düşük bulundu fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,091).

Oküler yüzeyin bütünlüğünü ve işlevini korumak için lakrimal bezler, kornea ve konjonktiva epiteli, meibomian bezleri göz ve görme sisteminin sağlığı ve normal fonksiyonu için birlikte çalışır ve herhangi birinde meydana gelen bozukluklar oküler yüzeyin bozulmasına yol açar (86).

Kuru göz her zaman kronik oküler yüzeyin iltihabıyla ilişkilidir. Kuruluk inflamasyona neden olur, inflamasyon ise kuruluğu ağırlaştırır, böylece bir kısır döngü oluşturur (87). Tan ve ark. yaptığı bir çalışmada pemfigus hastalarında kuru göz bulgularının sıklıkla görüldüğü, bu hastalarda limbal genişleme gözlemlendiği ve bunların limbal kök hücre yetmezliğiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (2). Başka bir çalışmada ise pemfigus vulgaris hastalarının aldığı sistemik kortikosteroid tedavisi ve immunosupresif tedavilerin epitel ve gözyaşı film stabilitesinin bozulmasına neden olduğu vurgulanmıştır (88). Kozeis ve ark.'ın bildirdiği bir olgu sunumunda pemfigus vulgarisli bir hastada hem schirmer I skorunun (3 mm), hem de BUT'un azaldığı (3 sn) bildirilmiştir (89). Rötzer ve ark. yaptıkları bir çalışmada Meibomian bez hücrelerinde Dsg1 ve Dsg3 gösterildiğini, pemfigusun Dsg1 ve Dsg3'e karşı otoantikorların neden olduğu bir hastalık olması nedeniyle pemfigus hastalarında oküler tutulum ve kuru göz sendromunun yaygın olabileceğini belirtmişlerdir (90).

Çalışmamızda pemfigus grubunda Schirmer I skoru ve BUT değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Schirmer skoru bakımından kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, BUT değerlerinin kontrol, grubundan anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p=0,01$).

Yaylalı ve ark. yaptıkları bir çalışmada akne rozasea hastalarında %84 oranında blefarit bildirmişlerdir. Aynı çalışmada akne rozasea hastalarında ortalama BUT değerinin $9,6\pm3,1$ (5-17) sn, ortalama Schirmer skorunun $11,4\pm1,6$ mm (8-15) mm olduğu ve kontrol grubuyla kıyaslandığında hem BUT, hem de Schirmer değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı azaldığı belirtilmiştir (sırasıyla $p<0,003$, $p=0,004$) (91). Çalışmamızda akne rozasea grubundaki hastaların % 60' ında blefarit mevcuttu ve bu hastalarda Schirmer I skoru ve BUT değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Schirmer I skorundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$), BUT değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

Bu veriler ışığında hastalarda gözyaşı üretiminin az olmasından ziyade, gözyaşı film tabakası instabilitesi olabileceği düşünülebilir. Gözyaşı filmi stabilitesi inflamasyonla yakından ilgilidir ve gözyaşı film stabilitesinin bozulması optik keskinlikte bozulmaya neden olabilir (45).

Kontrol grubu, pemfigus grubu ve rozasea grubundaki olgu sayılarının nispeten düşük olması, kadın erkek sayısının dağılımının eşit olmaması, hastalık sürelerinin farklı olması, bazı hastaların tedavi alıyor olması ve hastalara Schirmer II ve OSDI skorlaması uygulanmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.



6. SONUÇ

BUT değerleri ve ortalama santral kornea bazal epitel hücre sayısında kontrol grubuyla kıyaslandığında hem pemfigus hem de rozasea grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da schirmer skoru pemfigus grubu ve rozasea grubunda kontrol grubuna göre azalmış bulundu. Endotel sayısı bakımından kontrol grubuyla kıyaslandığında pemfigus grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da endotel sayısının kontrol grubuna kıyasla rozasea grubunda da azaldığı görüldü.

Çalışmamızda pemfigus vulgaris ve rozasea hastalarında Schirmer I skoru ve BUT değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olması literatürle uyumlu olarak bu iki hastalığın kuru göze neden olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda pemfigus vulgaris ve akne rozasea hastalarındaki endotel sayısındaki azalma literatürdeki kuru göz çalışmalarıyla uyumludur. Fakat literatürdeki kuru göz çalışmalarından farklı olarak bu iki hastalıkta yüzey epitel hücre sayısında azalma izlenmedi ve bazal hücre sayısında azalma izlendi.

Pemfigus ve rozasea hastalarında kornea hücrelerini daha iyi değerlendirmek için yaş ve cinsiyet bakımından daha homojen dağılımlı ve daha büyük gruplar oluşturarak yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Akhyani M, Keshtkar-Jafari A, Chams-Davatchi C, et al. Ocular involvement in pemphigus Vulgaris. *J Dermatol*. 2014; 41:618–621.
2. Tan JC, Tat LT, Francis KB, Mendoza CG, Murrell DF, Coroneo MT. Prospective study of ocular manifestations of pemphigus and bullous pemphigoid identifies a high prevalence of dry eye syndrome. *Cornea*. 2015; 34(4):443-8.
3. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 ;31(11):1775-1791.
4. Wladis, Edward J.; Adam, Alejandro P. Current and Emerging Therapies for Ocular Rosacea. *US Ophthalmic Review*, 2013;6(2):86–8
5. Jalbert I, Stapleton F, Papas E, Sweeney DF, Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol* 2003;87:225-236.
6. Petroll WM, Robertson DM. In Vivo Confocal Microscopy of the Cornea: New Developments in Image Acquisition, Reconstruction, and Analysis Using the HRT-Rostock Corneal Module *Ocul Surf*. 2015;13(3):187-203.
7. Güllülü G, Kıvanç SA. Göz ve Eklerinin Embriyolojisi. O'dwyer PA, Akova YA (Editörler). 2.Baskı. Temel Göz Hastalıkları. Ankara:Güneş Tıp Kitapevleri 2010
8. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:588–98.
9. Mittanamalli S Sridhar. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66(2): 190–194.
10. Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS. Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35:39–45.

11. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: Normal values in healthy humans obtained with the orbscan II topography system. *Cornea*. 2005; 24:259–61
12. Feizi S, Jafarinasab MR, Karimian F, Hasanpour H, Masudi A. Central and peripheral corneal thickness measurement in normal and keratoconic eyes using three corneal pachymeters. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014; 9:296–304.
13. Bukowiecki A, Hos D, Cursiefen C, Eming SA. Wound-Healing Studies in Cornea and Skin: Parallels, Differences and Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(6):1257.
14. Riley MV. Glucose and oxygen utilization by the rabbit cornea. *Exp Eye Res*. 1969;8(2):193-200.
15. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res*. 2004; 78:503–12.
16. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:779–82.
17. Peh GS, Beuerman RW, Colman A, Tan DT, Mehta JS. Human corneal endothelial cell expansion for corneal endothelium transplantation: an overview. *Transplantation*. 2011; 91(8):811-9.
18. Joyce NC. Cell cycle status in human corneal endothelium. *Exp Eye Res*. 2005; 81(6):629-38.
19. Hatou S. Hormonal Regulation of Na⁺/K⁺-dependent ATPase Activity and Pump Function in Corneal Endothelial Cells. *Cornea*. 2011; 1:S60-6.
20. Maurice DM. Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the intact eye. *Experientia*. 1968; 24(11):1094-5
21. Utine C.A. Speküler Mikroskopi ve Konfokal Mikroskopi-Çalışma Mekanizmaları ve Oftalmolojideki Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2011;20(2):89-98

22. Hirano K, Ito Y, Suzuki T, Kojima T, Kachi S, Miyake Y. Optical coherence tomography for the noninvasive evaluation of the cornea. *Cornea* 2001;20(3):281-9.
23. Salomao MQ, Esposito A, Dupps WJ Jr. Advances in anterior segment imaging and analysis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20(4):324-32.
24. Yılmaz N, Uçakhan Ö.Ö, Kanpolat A. In Vivo Kesit Tarayan Konfokal Mikroskopla Normal İnsan Kornea Dokusunun Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2003;12(2):76-81
25. Stave J, Guthoff RF, Baudouin C. Atlas of confocal scanning in vivo microscopy in ophthalmology. Berlin, Springer. 2006: 3-21.
26. Guthoff RF, Zhivov A, Stachs O. In vivo confocal microscopy, an innervision of the cornea – a major review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2009; 37(1):100–17.
27. Webb RH, Hughes GW, Delori FC. Confocal scanning laser ophthalmoscope. *Appl Opt.* 1987; 26(8):1492-9.
28. Kinard KI, Smith AG, Singleton JR, et al. Chronic migraine is associated with reduced corneal nerve fiber density and symptoms of dry eye. *Headache.* 2015; 55(4):543-9.
29. Harrison DA, Joos C, Ambrosio R. Morphology of corneal basal epithelial cells by in vivo slit-scanning confocal microscopy. *Cornea* 2003;22:246-248.
30. Chiou AG, Kaufman SC, Kauman HE, Beuerman RW. Clinical corneal confocal microscopy. *Surv Ophthalmol.* 2006; 51(5):482-500.
31. Efron N, Perez-Gomez I, Mutalib HA, Hollingsworth J. Confocal microscopy of the normal human cornea. *Cont Lens Anterior Eye.* 2001; 24(1):16-24.
32. Karampatakis V, Karamitsos A, Skriapa A, Pasiadis G. Comparison between normal values of 2- and 5-minute Schirmer test without anesthesia. *Cornea.* 2010; 29(5):497-501.

33. King DF, Holubar K. History of pemphigus. *Clin Dermatol*. 1983;1(2):6-12.
34. Stanley JR, Amagai M. Autoimmune bullous diseases: historical perspectives. *J Invest Dermatol*. 2008;128(E3):E16-8.
35. Banerjee I, Bhowmik B, Maji A, Sinha R. Pemphigus vulgaris - A report of three cases and review of literature. *J Family Med Prim Care*. 2018; 7(5):1109-1112.
36. Turgutalp SÇ, Harman M. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine Başvuran Pemfiguslu Hastaların Klinik Özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2007:116-119
37. Yavuz IH, Yavuz GO, Bayram I, Bilgili SG. Pemphigus in the eastern region of Turkey. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019; 36(4):455-460.
38. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;11;3:17026.
39. Wilgram GF, Caulfield JB, Lever WF. An electron microscopic study of acantholysis in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1961; 36:373-82.
40. Starzycki Z, Chorzelsky TP, Jablonska S. Familial pemphigus vulgaris in mother and daughter. *Int J Dermatol*. 1998; 37:211-4.
41. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013; 31:374–381.
42. Feizi S, Roshandel D. Ocular Manifestations and Management of Autoimmune Bullous Diseases. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019; 14(2):195-210.
43. Hodak E, Kremer I, David M, et al. Conjunctival involvement in pemphigus vulgaris: a clinical, histopathological and immunofluorescence study. *Br J Dermatol*. 1990; 123:615–620.

44. J.W Hiltz, A. Rousseau. Pemphigus as it Affects the Eye. *Can Med Assoc J.* 1961 Sep 23; 85(13): 730–735.
45. Ang BCH, Sng JJ, Wang PXH, Htoon HM, Tong LHT. Sodium Hyaluronate in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2017; 7: 9013.
46. Baeyens V, Bron A, Baudouin C. Visméd/Hylovis Study Group. Efficacy of 0.18% hypotonic sodium hyaluronate ophthalmic solution in the treatment of signs and symptoms of dry eye disease. *J Fr Ophtalmol.* 2012;35(6):412–9.
47. Helou J, Allbritton J, Anhalt GJ. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32(3):441-7.
48. Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, Langan SM, Silverberg JI. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the USA. *Br J Dermatol.* 2016; 174:1290–1298.
49. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2018; 179(2):282-289.
50. Wladis EJ, Adam AP. Current and Emerging Therapies for Ocular Rosacea. *US Ophthalmic Review.* 2013;6(2):86–8
51. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, Thiboutot D. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78(1):148-155.
52. Çeliker H, Toker E. Oküler Rozasea. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2017;26(4):278-92
53. Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: a review. *P T.* 2009 34(1):38–45.

54. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012 Sep;167(3):598-605.
55. Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol*. 1998;37(3):197-200.
56. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int. J. Dermatol*. 2006;45(5):523-8.
57. Bozdağ K, Bilgim İ. Epidemiology of pemphigus in the western region of Turkey: retrospective analysis of 87 patients. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012;31(4):280-5.
58. Orucoglu F, Akman M, Onal S. Analysis of age, refractive error and gender related changes of the cornea and the anterior segment of the eye with Scheimpflug imaging. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015 ;38(5):345-50.
59. Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea*. 2006 ;25(6):651-5.
60. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:27-35.
61. Aksoy B, Altaykan-Hapa A, Egemen D, Karagöz F, Atakan N. The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):719-25.
62. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018 ;66(2):255-270.
63. Gambato C, Longhin E, Catania AG, Lazzarini D, Parrozzani R, Midena E. Aging and corneal layers: an in vivo corneal confocal microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(2):267-75.

64. İrkeç M, Bozkurt B. İn vivo Konfokal Mikroskopi ile Korneanın Görüntülenmesi. Özçetin H, Baykara M (Editörler). Göz Hastalıklarında Görüntüleme. Ankara:Pozitif Matbaacılık. 2013
65. Erdélyi B, Kraak R, Zhivov A, Guthoff R, Németh J. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007;245(1):39-44.
66. Mathews S, Chidambaram JD, Lanjewar S, Mascarenhas J, Prajna NV, Muthukkaruppan V, et al. In vivo confocal microscopic analysis of normal human anterior limbal stroma. Cornea. 2015; 34(4):464–70.
67. Balcı KE, Mocan MC, Arslan U, İrkeç M, Orhan M. Sağlıklı Bireylerde Kornea İçi Hücre Yoğunluklarının İn Vivo Konfokal Mikroskopi ile Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol. 2010;19(1):5-12.
68. Lee OL, Tepelus TC, Huang J, Irvine AG, Irvine C, Chiu GB, Sadda SR. Evaluation of the corneal epithelium in non-Sjögren's and Sjögren's dry eyes: an in vivo confocal microscopy study using HRT III RCM. BMC Ophthalmol. 2018;4;18(1):309.
69. Hamrah P, Sahin A, Dastjerdi MH, Shahatit BM, Bayhan HA, Dana R, Pavan-Langston D. Cellular changes of the corneal epithelium and stroma in herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. Ophthalmology. 2012;119(9):1791-7.
70. Benítez-Del-Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45(9):3030-5.
71. Villani E, Magnani F, Viola F, Santaniello A, Scorza R, Nucci P, Ratiglia R. In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. Optom Vis Sci. 2013;90(6):576-86.
72. Yang J, Liu Y, Xu Y, Li X, Fu J, Jiang X, Chou Y, Ma J, Hao R, Zhang R, Qiu W, Li X. A new approach of ocular nebulization with vitamin B12 versus oxytocin for the

treatment of dry eye disease: an in vivo confocal microscopy study. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2381-2391.

73. Bektas M, Jolly P, Rubenstein DS. Apoptotic Pathways in Pemphigus. *Dermatol Res Pract.* 2010;2010:456841.

74. Song IS, Kang SS, Kim ES, Park HM, Choi CY, Tchah H, Kim JY. Heat shock protein 27 phosphorylation is involved in epithelial cell apoptosis as well as epithelial migration during corneal epithelial wound healing. *Exp Eye Res.* 2014;118:36-41.

75. Elsaie ML, Choudhary S. Updates on the pathophysiology and management of acne rosacea. *Postgrad Med.* 2009;121(5):178-86.

76. Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol.* 2012;61:1504-1510.

77. Prydal JI, Franc F, Dilly PN, Kerr Muir MG, Corbett MC, Marshall J. Keratocyte density and size in conscious humans by digital image analysis of confocal images. *Eye* 1998;12:337-342.

78. Bitirgen G, Özkağnıcı A. Sağlıklı İnsan Korneasında Hücre ve Sinir Liflerinin İn Vivo Konfokal Mikroskopi ile Değerlendirilmesi .*Turkiye Klinikleri J Med* .2014; 34(2):256-61.

79. Matsumoto Y, Ibrahim OMA. Application of In Vivo Confocal Microscopy in Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;1;59(14):41-47.

80. Zhivov A, Stave J, Vollmar B, Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of langerhans cell density and distribution in the corneal epithelium of healthy volunteers and contact lens wearers. *Cornea.* 2007;26(1):47-54.

81. Oppong E, Cato AC. Effects of Glucocorticoids in the Immune System. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:217-33.

82. Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Moscardelli F, Versura P, Campos EC. In vivo confocal microscopy morphometric analysis of corneal subbasal nerve plexus in dry eye disease using newly developed fully automated system. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(3):583-589.
83. Kheirkhah A, Satitpitakul V, Hamrah P, Dana R. Patients With Dry Eye Disease and Low Subbasal Nerve Density Are at High Risk for Accelerated Corneal Endothelial Cell Loss. *Cornea*. 2017;36(2):196–201.
84. Kheirkhah A, Saboo US, Abud TB, Dohlman TH, Arnoldner MA, Hamrah P, Dana R. Reduced Corneal Endothelial Cell Density in Patients With Dry Eye Disease. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(6):1022-1026.
85. Muscat S, McKay N, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(6):1791-5
86. Barabino S, Chen Y, Chauhan S, Dana R. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(3):271-85.
87. Iaccheri B, Torroni G, Cagini C, Fiore T, Cerquaglia A, Lupidi M, Cillino S, Dua HS. Corneal confocal scanning laser microscopy in patients with dry eye disease treated with topical cyclosporine. *Eye (Lond)*. 2017;31(5):788-794.
88. Suami M, Kato M, Koide K, Usami Y, Hata N, Machida H, Hotta Y, Matsumoto K, Takigawa M. Keratolysis in a patient with pemphigus vulgaris. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(10):1263-4.
89. Kozeis N, Tyradellis S, Dragiotis E, Eleftheriadis H. Triamcinolone acetonide for rare ocular manifestations of pemphigus vulgaris: a case report. *Clin Ophthalmol*. 2010;26;4:365-368.
90. Rötzer V, Egu D, Waschke J. Meibomian gland cells display a differentiation-dependent composition of desmosomes. *Histochem Cell Biol*. 2016;146(6):685-694.

91. Yaylali V, Ozyurt C. Comparison of tear function tests and impression cytology with the ocular findings in acne rosacea. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12(1):11-7.
92. Eckard A, Stave J, Guthoff RF. In vivo investigations of the corneal epithelium with the confocal Rostock Laser Scanning Microscope (RLSM). *Cornea.* 2006 ;25(2):127-31

ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı: Beyza Yavuzer

Doğum tarihi ve yeri: 13.07.1986/Yozgat

Yabancı dil bilgisi: İngilizce-İyi

Görev yeri: YYÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

İletişim bilgileri: dr_beyza@windowlive.com/05542769010

Mezun olduğu üniversite / fakülte: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi:2010

Akademik ünvan: Araştırma Görevlisi Doktor

Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşlar: Van istasyon sağlık ocağı, Van Yüksek İhtisas Hastahanesi, Van Başkale Eşmepınar Aile Sağlığı Merkezi

Selçuk Üniversitesi Dahiliye AD Konya Selçuklu Toplum Sağlığı Merkezi

Araştırmacı olarak katılan klinik araştırmalar: Katarakt Cerrahisi Sonrası Korneal Ödemli Hastalarda Göz İçi Basınçlarının Farklı Yöntemlerle Ölçülmesi

Erbil Seven, Serek Tekin, Muhammed Batur, Beyza Yavuzer, Tekin Yaşar

Ek 1: Etik Kurul Raporu

*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rozacea ve pemfigus hastalarında korneanın konfokal mikroskopi ile değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:11
	Tarih: 16.01.2019
Dr.Öğretim Üyesi Erbil SEVEN sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Oğuz TUNCER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Classter		Araştırma ile ilgili		Katılım *		İmza
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Süleyman KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Hacıyâ GÜDÜCÜOĞLU	Tıbbi Mikrobiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. A. Faruk KIROĞLU	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Abbas ARAS	Genel Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Celsaleddin SOYALP	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan ÜSTÜN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Oruç ALLAHYERDİYEY	Tıbbi Farmakoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Cihan AYDOĞAN	Ortodonti	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Lutfi POLAT	Eczacı	Van Polat Eczanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Nazlı AKTAŞ	Avukat	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Özge Bircan DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayici ve İş Kadınları Derneği	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr. Oğuz TUNCER
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

Ek 2. Tez Orijinallik Raporu

AKNE ROZASEA VE PEMFİGUS VULGARİS HASTALARINDA KORNEANIN KONFOKAL MİKROSKOPİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	% 8	% 6	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	Gülfıdan BİTİRGEN, Ahmet ÖZKAĞNICI. "In Vivo Confocal Microscopic Evaluation of Cells and Nerve Fibers of the Healthy Human Cornea", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2014 Yayın	% 1
4	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	www.ftrdergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	www.oftalmoloji.org İnternet Kaynağı	<% 1

7	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	tader.org İnternet Kaynağı	<% 1
9	www.solunum.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
10	kutuphane.pamukkale.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	openaccess.inonu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
12	www.gozhastaneleri.org İnternet Kaynağı	<% 1
13	acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
14	Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
15	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
16	www.e-ceo.org İnternet Kaynağı	<% 1
17	www.anakarder.com İnternet Kaynağı	<% 1
18	www.tard.org.tr İnternet Kaynağı	

		<%1
19	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
20	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
21	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
22	cocukergen2020.com İnternet Kaynağı	<%1
23	Gokturk Dere, Ibrahim Halil Yavuz, Goknur Ozaydin Yavuz, Yasemin Bayram, Serap Gunes Bilgili, Murat Ozturk. "Assessment of HLA-A, HLA-DR, and HLA-DQ alleles in patients with pemphigus vulgaris from eastern of Turkey", Journal of Cosmetic Dermatology, 2020 Yayın	<%1
24	acikerisim.pau.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
25	ÇETİN NEVİN, Ebru, YAYLALI, Volkan, YALDIZKAYA, Filiz, ŞANLI, Berna, KAÇAR, Nida and BİR, Ferda. "Sistemik isotretinoin tedavisi alan hastalarda gözyaşı ve oküler yüzey değişiklikleri", Galenos, 2013. Yayın	<%1

26	Submitted to University of Exeter Öğrenci Ödevi	<% 1
27	www.kbb.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
28	Submitted to Inonu University Öğrenci Ödevi	<% 1
29	Submitted to Bozok Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
30	www.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
31	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
32	rusanesth.com İnternet Kaynağı	<% 1
33	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
34	www.turkosteoporozdergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
35	Submitted to Celal Bayar Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
36	NEPHAN, Gülay, KARABULUT, Sezin, BOLKENT, Sema and COŞKUN, Zeynep Mine. "Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü-sitagliptin uygulanan Tip 2 diyabetik sıçan mide ve	<% 1

duodenumundaki kolesistokinin ve kannabinoid
1 reseptör değişimleri", Pamukkale Üniversitesi,
2017.

Yayın

37	www.sputtr.com İnternet Kaynağı	<%1
38	www.ulusalcerrahidergisi.org İnternet Kaynağı	<%1
39	oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<%1
40	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<%1
41	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
42	Submitted to Recep Tayyip Erdogan University Öğrenci Ödevi	<%1
43	ejfm.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
44	repositorio.ufpe.br İnternet Kaynağı	<%1
45	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<%1
46	www.jmedupdates.org İnternet Kaynağı	<%1

47	ÖZTÜRK YAZICI, H. Zerrin, SARICAOĞLU, Hayriye, YAZICI, Serkan, HACIOĞLU, Şenay, KARADOĞAN KÖRAN, Serap, BAŞKAN BÜLBÜL, Emel and AYDOĞAN, Kenan. "İlaç reaksiyonu tanısıyla yatırılan olguların değerlendirilmesi: retrospektif çalışma", Uludağ Üniversitesi, 2010. Yayın	<%1
48	Submitted to Ataturk Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
49	99qk.com İnternet Kaynağı	<%1
50	AYDIN, Rukiye, SÖYLEMEZOĞLU ÖZBEK, Zeynep and DURAK, İsmet. "Geleneksel hidrojel ve silikon hidrojel kontakt lens kullanıcılarında kuru göz gelişiminin karşılaştırılması", Galenos, 2013. Yayın	<%1
51	Neslihan Tokmak, Umit Yılmaz, Nesibe Yılmaz, Leman Melis Yurdum et al. "Association between polymorphisms of DNA repair genes and risk of type 2 diabetes mellitus in the Turkish population", Turkish Journal of Biochemistry, 2018 Yayın	<%1
52	Submitted to Yildirim Beyazıt Universitesi	

53 docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

54 Submitted to Istanbul Aydın University

Öğrenci Ödevi

55 BULUT, Müntehe, YILMAZ, Ayça, CİNEL, Leyla, ÇAMDEVİREN, Handan, ARGİN, Atilla, ÖZ, Özay and YILDIRIM, Özlem. "Antihipertansif ilaçların gözyaşı fonksiyonlarına etkisi", MEBAS Medikal Basın, 2006.

Yayın

56 F. Anzengruber, J. Czernielewski, C. Conrad, L. Feldmeyer et al. "Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea", Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2017

Yayın

57 KAYA, Emine, YILMAZ GÜVEN, Suzan, ONAY PALAMAR, Melis, EĞRİLMEZ, Sait and YAĞCI, Ayşe. "Amiodarona bağlı kornea vertisillatalı gözlerde biyomikroskopik bulguların konfokal mikroskop ile korelasyonu", Galenos, 2014.

Yayın

58 Submitted to Gaziantep Aniversitesi

Öğrenci Ödevi

59	Submitted to Mehmet Akif Ersoy Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
60	Submitted to Medizinischen Universität Wien Öğrenci Ödevi	<%1
61	"EUROANAESTHESIA 2006: Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Madrid, Spain, June 3–6, 2006", European Journal of Anaesthesiology, 06/2006 Yayın	<%1
62	eprints.nottingham.ac.uk İnternet Kaynağı	<%1
63	acikerisim.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
64	Submitted to University of KwaZulu-Natal Öğrenci Ödevi	<%1
65	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<%1

Alıntılan çıkart

Kapat

Eğleşmeleri çıkar

< 7 words

Bibliyografyayı Çıkart

Üzerinde