



T.C.

**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**OKÜLER YÜZEY TOKSİSİTESİ NEDENİYLE OTOLOG
SERUM YA DA SUNİ GÖZYAŞI KULLANAN GLOKOM
HASTALARINDA OKÜLER YÜZEY ÖZELLİKLERİNİN
MULTİPARAMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MELEK KÖROĞLU CANLI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. GÖZDE ŞAHİN VURAL

BALIKESİR

2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez ile ilgili çalışmalarım süresince tecrübelerinden ve bilgilerinden her zaman faydalandığım her türlü desteği ile yanımda olan çok değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Gözde Şahin VURAL'a

Kliniğimizi bir aile ortamı haline getiren, uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde her türlü desteği ve imkanı sağlayan, kendisini daima saygıyla anacağım Ana Bilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Cenap GÜLER'e,

İyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren, üzerimdeki emeğini meslek hayatım boyunca gurur ve teşekkürle anacağım değerli hocam Doç. Dr. Eyüp KARAHAN'a

Kıymetli öğretim üyelerimiz sayın hocalarım Prof.Dr. Ahmet ERGİN'e, Doç. Dr.Mehmet Murat UZEL'e, Dr.Öğretim Üyesi Dr.Durgül AÇAN'a ve Dr.Öğretim Üyesi Hümeysra YILDIRIM'a sonsuz minnet ve saygılarımı sunarım.

Göz Hastalıkları asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarıma,

Ameliyathane, poliklinik ve serviste birlikte çalıştığımız tüm hemşire ve sekreter arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, bana her türlü desteği veren, oğullarımı gözüm kapalı emanet ettiğim canım anneme ve tüm aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Melek KÖROĞLU CANLI

Balıkesir -2023

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Glokom Tanımı	3
2.2. Glokom Sınıflandırması	4
2.2.1. Primer Konjenital Glokomlar	4
2.2.2. Primer Açık Açılı Glokomlar	5
2.2.3. Sekonder Açık Açılı Glokomlar	5
2.2.4. Primer Açık Kapanması.....	5
2.2.5. Sekonder Açık Kapanması	6
2.3. Aköz Hümör Dinamiği	6
2.3.1. Aköz Hümör Üretim ve Dışa Akım Mekanizması	6
2.3.2. Hümör Aköz Yapısı ve Fonksiyonları	8
2.3.3. Göz İçi Basıncı	8
2.4. Glokom Tedavisi	8
2.4.1. Glokomda Medikal Tedavi	9
2.5. Antiglokomatöz İlaçların Oküler Yüzeye Etkisi	14
2.5.1. Benzalkonyum Klorür (BAK)	14
2.5.2. Purite.....	16
2.5.3. Polikuad	16
2.5.4. SofZia	17
2.6. Oküler Yüzey	17
2.6.1. Kornea.....	18
2.6.2. Konjonktiva	19

2.6.3. Gözyaşı Filmi ve Gözyaşı.....	20
2.6.4. Göz Kapakları ve Göz Kırpma	23
2.7. Oküler Yüzey Hastalığı.....	24
2.7.1. Kuru Göz Tanımı.....	24
2.7.2. Kuru Göz Prevalansı ve İnsidansı.....	24
2.7.3. Kuru Göz Risk Faktörleri	25
2.7.4. Kuru Göz Patofizyolojisi	26
2.7.5. Kuru Göz Sendromunun Sınıflandırılması	28
2.7.6. Kuru Göz Tanısının Konulması.....	33
2.7.7. Kuru Göz Tedavisi.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1. Hasta Seçimi.....	50
3.2. Değerlendirme ve Takip	51
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	53
3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	53
3.5. İstatistiksel Analiz	53
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA	60
KAYNAKLAR	69
EKLER.....	83
Ek 1: Etik Kurul	83
Ek 2: Klinik Araştırma İzni	85

ÖZET

OKÜLER YÜZEY TOKSİSİTESİ NEDENİYLE OTOLOG SERUM YA DA SUNİ GÖZYAŞI KULLANAN GLOKOM HASTALARINDA OKÜLER YÜZEY ÖZELLİKLERİNİN MULTİPARAMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Topikal antiglokomatöz kullanımına bağlı oluşan oküler yüzeydeki toksisitenin otolog serumla ve preservansız suni gözyaşı ile tedavi edilerek, etkinliklerinin multiparametrik olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak planlanan bu çalışmada Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda takip edilen topikal antiglokomatözlere karşı oküler yüzey toksisitesi gelişen 31 hastanın 31 gözü dahil edilmiştir. Oküler yüzey hastalığı nedeni ile semptomları bulunan tüm hastaların topikal tedavileri sonlandırılıp oral antiglokomatöz tedavi başlanmıştır. Hastalar randomize iki gruba ayrılarak bir ay boyunca suni gözyaşı ya da otolog serum başlanmıştır. Hastaların ilk başvuruda ve bir aylık tedavi sonucunda demografik verileri, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği(EİDGK), göz içi basıncı, antiglokomatöz kullanım süresi, semptomların varlığı, biyomikroskopik muayene ile kayıt altına alınan bulguları ve gözyaşı kırılma zamanı(GYKZ), oküler yüzey boyanma skoru(OYBS), Schirmer testi, korneal duyarlılık ölçümü (Cochet Bonnet Estezyometri), oküler yüzey hastalık indeksi (OYHI) skorlaması, meibografi kayıp derecesi ve kayıp alanı, konjonktivada Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9)varlığı gibi oküler yüzey parametreleri kayıt altına alınmıştır. Verilerin analizi IBM SPSS 23.0 paket programında yapıldı ve $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Suni gözyaşı ile tedavi edilen 15 kişilik grupta ortalama yaş $62,4\pm6,1$ yıl, otolog serum ile tedavi edilen 16 kişilik grupta ortalama yaş $63,8\pm11,2$ yıl idi. Tedavi grupları arasında EİDGK ($p=0,534$), GİB ($p=0,798$),düzeltilmiş GİB ($p= 0,810$), antiglokomatöz kullanım süresi ($p= 0,176$) açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Semptomlarda her iki grupta da iyileşme olmasına rağmen otolog serumun suni gözyaşına üstünlüğü yanma($p= 0,043$) ve batma ($p= 0,039$) semptomlarında gösterilmiştir. Tüm bulgularda her iki tedavi grubunda iyileşme olmasına rağmen konjonktival hiperemi($p=0,044$), kemozis ($p= 0,025$), konjonktival yapışıklık($p=0,027$), korneal vaskülarizasyon-limbal yetmezlik($p=0,027$) açısından

otolog serumun suni gözyaşına daha etkili olduğu gösterilmiştir. Suni gözyaşı ile tedavi edilen grupta GYKZ ($p= 0,005$), OYBS ($p=0,006$), OYHİ ($p=0,004$) parametrelerinde iyileşme saptanmıştır. Otolog serum ile tedavi edilen grupta GYKZ($p=0,001$), OYBS($p=0,003$), OYHİ ($p=0,001$) ve korneal duyarlılık ($p= 0,016$)parametrelerinde iyileşme saptanmıştır. Bir aylık tedavi sonucunda otolog serum suni gözyaşına OYBS ($p=0,042$), OYHİ ($p= 0,061$) ve korneal duyarlılık ($p=0,029$) açısından istatistiksel üstünlük sağlamıştır. Schirmer testi, GYKZ, konjonktival MMP-9 pozitiflik yüzdesi, meibografi kayıp derecesi ve kayıp alan oranı açısından tedavi gruplarının birbirine üstünlükleri anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Otolog serum tedavisinin antiglokomatöz toksisitesine bağlı oküler yüzey sorunu olan hastalarda korneal duyarlılıkta iyileşme, inflamasyonu azaltıcı etkisi ve semptomları azaltıcı etkisi mevcutken, kısa süreli tedavide kronik bulguları iyileştirici etkisi ve inflamasyon üzerine suni gözyaşına üstünlüğü gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Antiglokomatöz Toksisitesi, Otolog Serum, Oküler Yüzey Hastalığı.

ABSTRACT

MULTIPARAMETRIC COMPARISON OF OCULAR SURFACE PROPERTIES IN GLAUCOMA PATIENTS USING AUTOLOGUE SERUM OR ARTIFICIAL TEARS DUE TO OCULAR SURFACE TOXICITY

Purpose: It was aimed to multiparametrically compare the treatment effectiveness of ocular surface toxicity caused by topical antiglaucomatous use by treating it with autologous serum and preservative-free artificial tears.

Materials and Methods: This prospectively planned cancer was included in 31 eyes of 31 patients who were followed up in the Department of Ophthalmology, Balikesir University Faculty of Medicine, using topical antiglaucomatous agents to eliminate the harmful effects on the ocular surfaces. In all patients scheduled for ocular surface disease, topical treatments were discontinued and oral antiglaucomatous treatment was started. The patients were randomly divided into two groups and either artificial pain or autologous serum was used for one month. Demographic data, best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, duration of antiglaucomatous use, lifespan, expenditure recorded by biomicroscopic examination and burst refraction time (BUT), ocular surface staining were recorded at the first admission and after one month of treatment. Cutting of the ocular surface such as score (OXFORD), Schirmer test, corneal images (Cochet Bonnet Estesimetry), ocular surface disease index (OSDI) scoring, meibography degree and area, presence of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) in the conjunctiva. Data analysis was performed using the IBM SPSS 23.0 package program, and results were considered significant for $p < 0.05$.

Results: The mean age in the group of 15 people treated with artificial tears was 62.4 ± 6.1 years, and the mean age in the group of 16 people treated with autologous serum was 63.8 ± 11.2 years. There was no statistically significant difference between the treatment groups in terms of BCVA ($p = 0.534$), IOP ($p = 0.798$), corrected IOP ($p = 0.810$), and duration of antiglaucomatous use ($p = 0.176$). Although there was improvement in symptoms in both groups, the superiority of autologous serum over artificial tears was demonstrated in burning ($p = 0.043$) and stinging ($p = 0.039$) symptoms. Although all findings improved in both treatment

groups, autologous serum was more effective than artificial tears in terms of conjunctival hyperemia ($p = 0.044$), chemosis ($p = 0.025$), conjunctival adhesion ($p = 0.027$), corneal vascularization-limbal insufficiency ($p = 0.027$). shown. In the group treated with artificial tears, an improvement was found in the parameters of BUT ($p = 0.005$), OXFORD($p=0.006$), and OSDI($p=0.004$). In the group treated with autologous serum, an improvement was detected in the parameters of BUT($p = 0.001$), OXFORD ($p=0.003$),OSDI ($p = 0.001$) and corneal sensitivity ($p = 0.016$). As a result of one-month treatment, autologous serum was statistically superior to artificial tears in terms of OXFORD ($p = 0.042$), OSDI($p = 0.061$) and corneal sensitivity ($p = 0.029$). The superiority of the treatment groups was not found to be significant in terms of Schirmer test, BUT, conjunctival MMP-9 positivity percentage, meibography loss degree and loss area ratio.

Conclusion: While autologous serum treatment has an improvement in corneal sensitivity, an inflammation-reducing effect and a symptom-reducing effect in patients with ocular surface problems due to antiglaucomatous toxicity, its healing effect on chronic findings in short-term treatment and its superiority over artificial tears on inflammation have not been demonstrated.

Keywords: *Antiglaucomatous Toxicity, Autologous Serum, Ocular Surface Disease.*

KISALTMALAR DİZİNİ

BAK	: Benzalkonyum Klorür
DEWS	: Dry Eye Workshop
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
GİB	: Göz İçi Basıncı
GYKZ	: Gözyaşı Kırılma Zamanı
IL	: İnterlökin
KAI	: Karbonikanhidraz İnhibitörleri
LASIK	: Laser-Assisted in Situ Keratomileusis
MBD	: Meibomius Bez Disfonksiyonu
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
OS	: Otolog Serum
OYBS	: Oküler Yüzey Boyanma Skoru
OYHI	: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi
SKK	: Santral Kornea Kalınlığı
SS	: Sjögren Sendromu
TFOS	: The Tear Film & Ocular Surface Society
TNF	: Tümör Nekroz Faktör

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Antiglokomatöz Ajanların BAK Konsantrasyonları	16
Tablo 2.2. Koruyucu Tipleri	17
Tablo 2.3. Kuru Göz Hastalığı Risk Faktörleri	25
Tablo 2.4. TFOS DEWS 2 Basamaklı Tedavi Algoritması.....	43
Tablo 4.1. Sunigözyaşı ile Tedavi Edilen Grupta Demografik Verilerin Değişimi	55
Tablo 4.2. Otolog Serum ile Tedavi Edilen Grupta Demografik Verilerin Değişimi	55
Tablo 4.3. Semptomlar Açısından Tedavi Etkinliklerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması Tablosu.....	56
Tablo 4.4. Tedavi Sonrasında Gruplardaki Bulguların Değişimi Tablosu	57
Tablo 4.5. Suni Gözyaşı Kullanılan Grupta Oküler Yüzey Parametrelerinin Değişim Tablosu	57
Tablo 4.6. Otolog Serum Kullanılan Grupta Oküler Yüzey Parametrelerinin Değişimi Tablosu	58
Tablo 4.7. Oküler Yüzey Parametreleri Açısından Tedavi Etkinliklerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması Tablosu	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Gözde Ön Kamara ve Çevre Yapılar	7
Şekil 2.2. Aköz Hümör ve Dışa Akım Yolakları	7
Şekil 2.3. Kuru Göz Patofizyolojisinde İnflamasyonun Yeri	27
Şekil 2.4. Kuru Göz Sınıflandırılması	28
Şekil 2.5. Meibomian Bez Disfonksiyonu Sınıflandırılması	31
Şekil 2.6. DEWS II Raporunda Belirtilen Kuru Göz Tedavi Algoritması.....	32
Şekil 2.7. TFOS 2017 Yılı DEWS II Raporundaki Tanı Algoritması	33
Şekil 2.8. OYHİ© (Allergan Inc, Irvine, Calif) (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi)....	35
Şekil 2.9. OYBS Şemasına Göre Oküler Yüzey Boyanma Paternleri.....	37
Şekil 2.10. TearLab Osmolarite Ölçüm Sistemi Ve Tearlab İle Gözyaşı Örneği Alınması	39
Şekil 2.11. Cochet-Bonnet Estezyometre İle Korneal Duyarlılık Ölçümü.....	39
Şekil 2.12. Örnek Alınması.....	41
Şekil 2.13. Sonuçların Okunması ve Yorumlanması	43

1. GİRİŞ

Glokom, yüksek göz içi basıncı (GİB) ve optik sinirde atrofi ile giden ve tedavi edilmediği takdirde kalıcı görme kaybına yol açan bir hastalıktır. Bir hastaya glokom tanısı konulduğunda tedavi için öncelikle topikal antiglokomatöz göz damlaları başlanarak, GİB kontrol edilir (1). Medikal tedavi alan glokom hastalarında %40-59 oranında oküler yüzey hastalığı görülmektedir (2).

Tedavide kullanılan antiglokomatöz göz damlaları uzun süreli kontamine olmadan kullanılabilsin diye içeriğinde Benzalkonyum Klorür (BAK), poliquad ya da purite gibi koruyucu maddeler eklenir. Bu koruyucu maddelerden BAK, oküler yüzeyde reaksiyon oluşturarak, konjonktiva hücrelerinde bozulma, displazi ve dejenerasyona yol açmaktadır (3). Bu koruyucu maddelerin yol açtığı toksik reaksiyon nedeniyle hastaların tedaviye uyumu azalmakta ve göz içi basıncının kontrolü sağlanamamaktadır. Medikal tedavi alan glokom olgularında oküler yüzey hastalığı bulgu ve semptomlarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada en az iki ilaç kullanan olgularda oküler yüzey hastalığı bulgu ve semptomu bulunma oranı sırası ile %39,5 ve %51 kontrol grubunda ise %5 ve %35 olarak saptanmıştır (4).

Glokom hastalarında oluşan bu toksisiteye bağlı oküler yüzey bozukluğu hem hastaların tedaviye uyumunu bozmakta hem de ileride gerekebilecek cerrahinin başarı şansını düşürmektedir.

Oküler yüzeydeki toksisite ne sebeple olursa olsun otolog serumlar tedavide kullanılabilir. Bu yüzden antiglokomatöz damlaların oküler yüzeydeki toksik etkisini araştırmak ve tedavi için kullanılan koruyucu içermeyen gözyaşı damlalarının ve otolog serumun etkinliğini araştırmak önemlidir. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda otolog serum ve suni gözyaşı kıyaslanmış ve otolog serum etkili bulunmuştur (5).

Biz bu çalışmada topikal antiglokomatöz kullanımına bağlı oluşan oküler yüzeydeki toksisitenin otolog serumla ve preservansız suni gözyaşı ile tedavi ederek tedavi etkinliklerini multiparametrik olarak karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Glokom Tanımı

Dünyada körlük sebepleri arasında kataraktlar birinci sırada, glokom ikinci sırada yer almaktadır (6). Glokom retina gangliyon hücre kaybı, optik sinir başı değişiklikleri görme alanı kaybıyla ilerleyen bir optik nöropatidir (7). Glokomatöz optik nöropati oluşumu ve ilerlemesinde en önemli önlenebilir risk faktörü artmış GİB'tir. Fakat düşük GİB'e rağmen glokomatöz hasar olabilirken(normotansif glokom), yüksek GİB'e rağmen optik sinirde hasar olmayabilir(intraoküler hipertansiyon). Bu yüzden glokom takibinde ve tanısının konmasında GİB önemli bir parametre olmasına rağmen optik sinir başının durumu, görme alanı, kornea kalınlığı, retina sinir lifi tabakası hasarı, gangliyon hücre kompleksi hasarı ile beraber değerlendirmek gerekir. Glokomatöz optik nöropati gelişiminde ortaya atılan teorilerden birincisi mekanik teoridir: aksonal liflere direk bası ile lamina kribroza düzleminde distorsiyonla beraber aksoplazmik akımın kesintiye uğraması ve sonuç olarak retina gangliyon hücre kaybının meydana gelmesidir. İskemik teori ise optik sinir perfüzyonunda azalma ile intranöral iskemi oluşumudur.

Glokom sessiz seyirle görme kaybına neden olduğu için hastalığın erken tanısı ve takibi çok önemlidir. Gelişmiş ülkelerde bile glokom hastalarının %50' sinden fazlası hastalığının farkında değildir. Glokom insidansı %0,47-8 arasında değişmektedir ve yaşla birlikte oran artmaktadır (8). Glokom için belirlenen risk faktörlerinden demografik özelliklerden yaş, cinsiyet, ırk; Oküler risk faktörlerinden; GİB, optik sinir başının durumu, miyopi ve hipermetropidir, sistemik risk faktörlerinden diyabet ve sistemik hipertansiyonken genetik risk faktörü olarak aile öyküsü önemli bir faktördür (9).

2.2. Glokom Sınıflandırması

Öncelikli olarak GİB'i oluşturan şey hümör aköz üretimi ve dışa akımı arasındaki dengedir (10). Hümör aköz siliyer cismin non pigmente epitel hücrelerinden salınmaktadır. Arka kamaraya salınan hümör aköz ön kamaraya geçmekte ve buradaki iridokorneal açı arasındaki trabeküler ağdan dışa akımı sağlamaktadır. Bu yolla hümör aközün %90'lık kısmı gözü terk etmektedir. Kalan %10'luk kısım ise uveaskleral yolla dışa salınmaktadır (11). Glokom sınıflandırılmasında anatomik, gonyoskopik, biyokimyasal, epidemiyolojik, genetik ve moleküler yöntemler kullanılabilir. En sık olarak ön kamara açısının gonyoskopik durumuna göre açık açılı glokom ya da açı kapanması glokomu olarak sınıflandırılır. Glokomlar primer ve sekonder olarak da sınıflandırılır. Primer açık açılı glokom en sık görülen glokom tipidir. Oküler ya da sistemik hastalıklarla ilişkisi yoktur. Sıklıkla bilateralidir. Sekonder glokomlarda GİB artışına sebep olacak sekonder bir sebep vardır. Genellikle tek taraflıdır (12).

2.2.1. Primer Konjenital Glokomlar

1. Primer Konjenital Glokom / Çocukluk Çağı Glokomu
2. Konjenital Anomaliler ile İlişkili Glokom
 - a. Gonyodisgenezi (Axenfeld-Rieger sendromu, Peter's anomalisi)
 - b. Sturge-Weber Sendromu
 - c. Aniridi
 - d. Nörofibromatozis
 - e. Marfan Sendromu
 - f. Pierre Robin Sendromu
 - g. Homosistinüri
 - h. Lowe Sendromu
 - i. Mikrosferofaki (Weill-Marchesani)
 - j. Mikrokornea
 - k. Rubella
 - l. Kromozomal Anomaliler
 - m. Geniş başparmak sendromu

n. Persistan hiperplastik primer vitreus

2.2.2. Primer Açık Açılı Glokomlar

1. Primer Juvenil Glokom
2. Primer Açık Açılı Glokom / Yüksek Basıncılı Glokom
3. Primer Açık Açılı Glokom / Normal Basıncılı Glokom
4. Primer Açık Açılı Glokom Şüphesi
5. Oküler Hipertansiyon

2.2.3. Sekonder Açık Açılı Glokomlar

1. Oküler Hastalıktan Kaynaklanan Sekonder Açık Açılı Glokomlar
 - a. Eksfoliyatif Glokom
 - b. Pigmenter Glokom
 - c. Lense Bağlı Sekonder Açık Açılı Glokom
 - d. İntraokuler hemorajiyle ilişkili glokom
 - e. Üveitik Glokom
 - f. İntraoküler tümörlere bağlı glokom
 - g. Retina dekolmanı ile ilişkili glokom
 - h. Oküler travmaya bağlı açık açılı glokom
2. İyatrojenik Sekonder Açık Açılı Glokomlar
 - a. Kortikosteroid tedavisine bağlı glokom
 - b. Oküler cerrahi ve lazere bağlı glokom
3. Göz Dışı Sebeplerin Neden Olduğu Sekonder Açık Açılı Glokomlar
 - a. Artmış episkleral venöz basınca bağlı glokom

2.2.4. Primer Açı Kapanması

1. Primer Açı Kapanması
 - a. Akut Açı Kapanması
 - b. İntermittan Açı Kapanması
 - c. Kronik Açı Kapanması
 - d. Post Akut Açı Kapanması Atağı

2. Kapanabilir Açı (Açı Kapanması Riski)

2.2.5. Sekonder Açı Kapanması

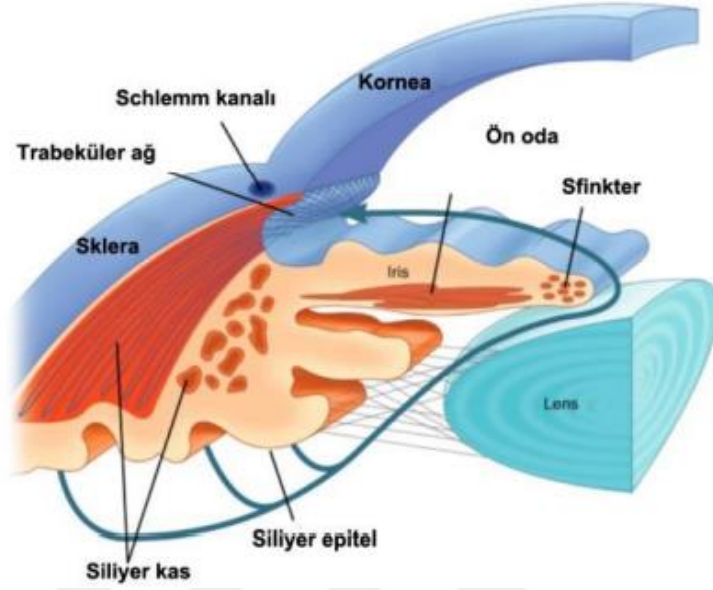
1. Pupil Bloğu ile Birlikte Sekonder Açı Kapanması
2. Pupil Bloğu Olmaksızın Öne “Çekme” Mekanizmalı Sekonder Açı Kapanması
3. Pupil Bloğu Olmaksızın Arkadan “İtme” Mekanizmalı Sekonder Açı Kapanması
 - a. Aköz yanlış yönlenme (Siliyer blok glokomu, malign glokom)
 - b. İris ve siliyer cisim kistleri, göz içi tümörleri
 - c. Vitre boşluğuna silikon yağı veya gaz verilmesi
 - d. Üveal efüzyon
 - e. Prematüre Retinopatisi (Eyre V)
 - f. Sekonder glokom ile ilişkilendirilebilen konjenital anormallikler

2.3. Aköz Hümör Dinamiği

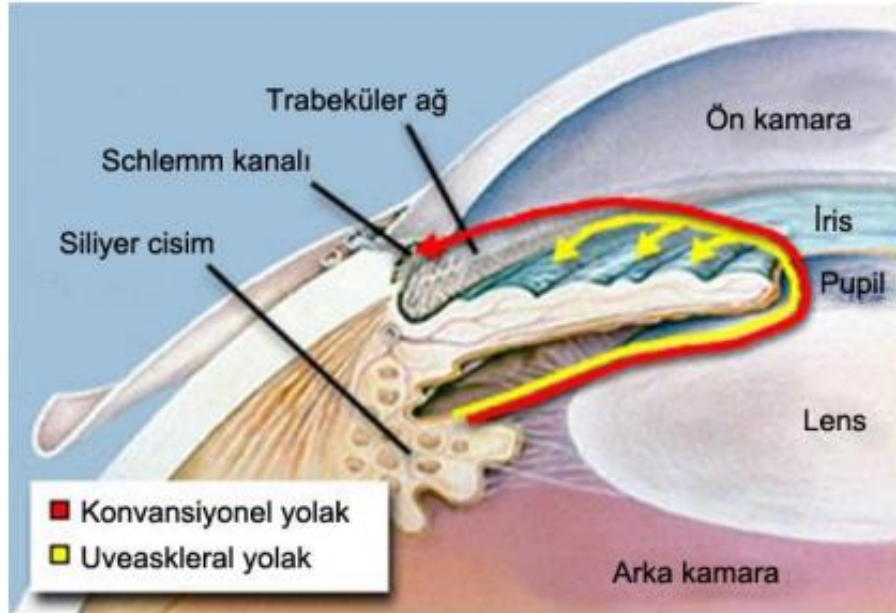
2.3.1. Aköz Hümör Üretim ve Dışa Akım Mekanizması

Aköz hümör non pigmente siliyer cisim hücrelerinden %80-90 oranında aktif sekresyonla üretilir. Üretim yeri arka kamara olup ön kamaraya pupil aralığından geçerek ulaşır. Aköz hümör üretimi diüurnal ritim göstermektedir. Uykuda 1.2 µl/dakika, gündüz 3.0 µl/dakika hızında salınmaktadır. Bu da ölçüm sonuçlarının zamana göre farklı olmasına sebep olmaktadır. Hümör aköz gözü %80 oranında iris kornea arasındaki trabeküler ağdan geçerek ya da konvansiyonel yolla terk eder. Uveal, korneoskleral ve jukstakanaliküler ağdan sırayla geçerek schlemm kanalına ulaşır. Ardından skleral venöz pleksusa ulaşır ve buradan episkleral ve konjonktival damarlar yoluyla ya da vorteks venler ve sistemik venöz dolaşım ile uzaklaştırılır. Bu dışa akım yolunda en büyük dirençle jukstakanaliküler yolda karşılaşılır. Hümör aközün %20’lik kısmı ise uveoskleral yolla uzaklaştırılır. Uveoskleral yolla drenaj yaş arttıkça azalmaktadır (13). Hümör aközün ulaştığı episkleral venlerdeki basınç 7-14 mmHg’dır. Episkleral venlerdeki 0,8 mmHg’lık değişim GİB’de 1 mmHg’lık

artıŖa neden olmaktadır. Bu değeri deęiŖtiren faktörler ise oturur pozisyondan yatar pozisyona geçmek, soğuk uygulama, vazoaktif ilaçların kullanımıdır (14).



Ŗekil 2.1. Gözde ön kamara ve çevre yapılar



Ŗekil 2.2. Aköz hümör ve dıŖa akım yolakları

2.3.2. Hümör Aköz Yapısı ve Fonksiyonları

Hümör aköz avasküler kornea, lens ve trabeküler ağın beslenmesinden sorumludur. Arka kamaradan salgılandıktan sonra irisle, lensle, kornea ve trabeküler ağ gibi yapılarla temas ettikçe yapısı plazmadan farklılaşmaktadır. Yapısında askorbat, hidrojen, klorid ve laktik asit daha yüksek glikoz, protein, sodyum ve bikarbonat oranı daha düşüktür. Yani plazmaya göre daha asidik ve hipertondiktir. Kan aköz bariyerindeki sıkı bağlantılardan dolayı hümör aközün yapısındaki protein plazmanın %1' inden azdır. İstisna olarak ferritin miktarı daha fazladır. Yapısında büyüme faktörleri de mevcuttur. Plazmaya göre 30 kat fazla askorbat bulunmaktadır. Bu da antioksidan özelliği ile lensi koruduğunu kanıtlamaktadır. Ön segmentteki metabolik artıkların uzaklaştırılmasından ve görme için gerekli saydam optik ortamın oluşturulmasına katkı sağlamaktadır (15).

2.3.3. Göz İçi Basıncı

Hümör aköz üretim ve drenajı arasındaki 'Goldman eşitliği' adı verilen bir denge mekanizması ile belirlenmektedir (6). GİB'in normal değerleri optik sinir başında değişikliğe yol açmayan değerlerdir. Ortalama GİB değeri $15,5 \pm 2,57$ mm Hg şeklinde tespit edilmiştir. 2 standart sapma üst ve alt değeri (10-21 mm Hg) normal GİB için alt ve üst sınır olarak kabul edilmiştir. GİB'deki günlük 10 mmHg ya kadar olan değişimler normal kabul edilebilir. Glokom hastalarında bu farklılık 30 mmHg' ya yükselebilmektedir. Bu yüzden glokom tanısı koyup tedavi başlamadan önce çoklu ölçümler almak gerekmektedir.

2.4. Glokom Tedavisi

Tedavideki amaç en az yan etki ile görme fonksiyonunu korumaktır. Esas risk faktörü olan GİB'i düşürmek hedeflenmelidir. Hedef GİB belirlenmeli ve ona ulaşmaya çalışılmalıdır. Hedef GİB tedavi ile elde edilen optik sinirdeki hasarın yani glokomun ilerlemesini durduracak en yüksek GİB düzeyidir. Tedavi medikal, laser ve cerrahi olarak gruplandırılabilir (16).

Medikal Tedavi

- a. Prostaglandin Analogları
- b. Beta Blokörler
- c. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri
- d. Hiperozmotik Ajanlar
- e. Parasempatomimetikler
- f. Sempatomimetikler

Lazer Tedavisi

- a. Argon Lazer Trabeküloplasti
- b. Selektif Lazer Trabeküloplasti
- c. NdYAG Lazer iridotomi
- d. Diod Lazer Trabeküloplasti
- e. Korpus siliyareye yönelik girişimler

Cerrahi Tedavi

- a. Non-penetrant ameliyatlar
- b. Filtrasyon ameliyatları
- c. Siklodestrüktif girişimler
- d. Seton Cerrahisi

2.4.1. Glokomda Medikal Tedavi

Hedef GİB'i belirledikten sonra glokomun tipi, şiddeti, hastanın yaşı, eşlik eden sistemik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sosyoekonomik durumu ve hastalık progresyon hızı tedavi belirlemede temel alınacak ölçütlerdir.

Primer açık açılı glokomda ilk tedavi seçeneği medikal tedavi, akut kapalı açılı glokom ve konjenital glokomda ise cerrahi olarak belirlense de değişen bu belirteçlere göre hasta için en doğru tedavi kararını hekimi vermelidir.

Uzun süreli medikal tedaviye rağmen hastaların birçoğunda glokom hasarı meydana gelebilmektedir. Ancak bu oran yetersiz tedavi görenlerde daha yüksektir.

Shields ve ark. (17) GİB'i 16 mmHg'nin altında olan hastalarda görme alanında kötüleşme saptamadıklarını, GİB'i 22 mmHg'nin üzerindeki hastalarda bozulmanın olduğunu ve GİB'i 17-21 mmHg arasında olanlarda ise %50 oranında kötüleşme olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların çoğunda ilk aşamada monoterapi yeterli olurken bazısında çoklu tedavi gerekmektedir.

2.4.1.1. Prostaglandin Analogları

Sıklıkla ilk tedavi ajanı olarak kullanılmaktadırlar. Bunun nedeni GİB'i düşüren en etkili ajan olmaları, günde yalnızca bir kere kullanılıyor olmaları ve sistemik yan etki profillerinin düşük olmasıdır (18). Temel olarak uveaskleral dışa akımı arttırmaktadırlar, bunu korpus siliyare kaslarında gevşeme ve siliyer kas demetleri arasındaki genişleme ve ilaveten siliyer kas hücrelerini çevreleyen ekstrasellüler matriks metabolizmasındaki değişikliklerle yapmaktadırlar (19). Prostaglandinlerin en önemli yan etkisi melanositlerdeki melanin sentezinin artması ile gerçekleşen iris pigmentasyonundaki artıştır. %10-20 hastada görülen bu yan etki ilacın kesilmesi ile geri dönmez. Diğer en sık görülen yan etkiler ise konjonktival hiperemi, yanma, batma, kaşıntı, bulanık görme, göz kapaklarında pigmentasyon artışı, baş ağrısı, yüzde kızarıklık, herpetik keratit nüksüdür (20). Afak veya arka kapsülü açılmış hastalarda bu ilaçların kullanımına bağlı olarak kistoid makula ödemi görülebilir (21).

Latanoprost: GİB'i %30 veya daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir. Akşam kullanımı sabah kullanımına göre daha etkili olup günde tek doz %0.005'lik solüsyon şeklinde uygulanmaktadır. BAK konsantrasyonu % 0.02'dir.

Travoprost: Soğuk zincire gerek duyulmadan günde tek doz uygulanmaktadır. Konsantrasyonu % 0.004'tür. BAK konsantrasyonu ise %0.015'tir. Etkinliği latanoprost'a benzerdir. Daha fazla konjonktival hiperemi yapabilir.

Bimatoprost: Trabeküler dışa akımı %35, üveoskleral dışa akımı %50 arttırırlar (22). %0.03 konsantrasyonda günde bir kez kullanılırlar. BAK konsantrasyonu %0.005'tir. Bu da soğuk zincire ihtiyaç duymaz.

Tafluprost: Prezervan içermeyen prostoglandin analogudur. Latanoprost'a göre GİB düşürücü etkisi daha fazla ve melanozisi artırıcı etkisi daha düşüktür (23). Diğer prostoglandin analoglarına toksisitesi gelişen hastalar için ideal bir tedavi seçeneği haline gelebilir (24).

2.4.1.2. Beta Blokerler

GİB'i hümor aköz yapımını azaltarak düşürürler (25). Ortalama %20 oranında düşüş sağlarlar (26).

Non-selektif Ajanlar: Timolol, metipronolol, karteolol, propranolol, levabutanol ve nadolol'dür. Beta 1 ve 2'yi beraber bloke eder.

Selektif Ajanlar: Betaksolol, atenolol, proktolol gibi ajanlar ise sadece beta 1 reseptörlerini bloke ederler.

Timolol: Timolol glokom tedavisinde kullanılan ilk beta bloker ajandır. Etkisi zamanla azalsa da ilk kullanımda GİB'i %40 oranında düşürür. Tek ajan olarak ya da kombinasyonlarda da sıklıkla kullanılır. Konsantrasyonları % 0.25 ve %0,5'tir. Konjonktival hiperemi, yanma, batma gibi tolere edilebilir yan etkilerinin yanında sistemik olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH), astım, sinüs bradikardisi, 2 ve 3. derece kalp bloğu ve kalp yetmezliği gibi ciddi yan etkileri de bulunmaktadır(27).

Levobunolol: %0,5 konsantrasyonda günde 2 kez kullanılır uzun etkili olmasının yanında oküler yüzey problemi olan hastalarda tercih edilebilir.

Karteolol: Daha az kardiyovasküler sistemik yan etkisi bulunmaktadır çünkü intrinsek semptomimetik etkilidir. Dolayısıyla sempatik sistemi inhibe etmez. %1 ve %2'lik konsantrasyonlarda günde iki kez kullanılır (27).

Betaksolol: Selektif beta 1 reseptör blokeri olduğu için astım hastalarında tercih edilebilir. GİB düşürme etkisi diğerlerine göre daha az olmasına rağmen nöroprotektif etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden normotansif glokom

hastalarında ve GİB'i ılımlı yüksek hastalarda tercih edilebilir bir ajandır. %0.25 ile %0,5'lik konsantrasyonlarda günde iki kez kullanılmaktadır (27).

2.4.1.3. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ)

Siliyer cismin non pigmente siliyer hücreleri üzerine etki ederek buradaki karbonik anhidraz enzimini bloke ederler ve hümör aköz yapımını azaltırlar (28). Uveasklral dışa akımda etkileri yoktur. Hümör aköz üretimini %50 oranında azalttıkları bildirilmiştir (29).

Sistemik KAİ: Asetozolamid, metazolamid ve diklorfenamiddir. GİB i %30-40 oranında düşürüler.

Topikal KAİ: Dorzolamid ve brinzolamiddir. GİB'i %20 düşürüler.

Asetozolamid: Esas olarak hipertansiyon tedavisinde diüretik etkisinden dolayı kullanılmaktadır. GİB düşürme mekanizması ise hümör aköz yapımını azaltmaktır. 250 mg lik tabletlerden günde 4 kez olacak şekilde kullanılır. GİB'i akut olarak düşürür. Bunu yanında sistemik yan etkileri de çok fazladır. Bunlardan bazıları: Baş ağrısı, el ve ayaklarda uyuşma, tinnitus, işitme azalması, ağızda acı tat, depresyon, hipopotasemidir (29). Böbrek ve karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Dorzolamid: Tüm topika KAİ olduğu gibi endotel sayısı az olan hastalarda korneal ödeme neden olabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. %2'lik konsantrasyonda günde 2 ya da 3 kez kullanılabilir. GİB'i %18 oranında azaltmaktadır. Yanma batma gibi iritasyon bulgularına neden olabilir.

Brinzolamid: %1'lik konsantrasyonda günde iki kez kullanılmaktadır. Oküler iritasyona neden olabilmektedir (29).

2.4.1.4. Hiperozmotik Ajanlar

Kan ve vitreus arasında osmotik basınç farkı oluşturarak vitreusta sıvı kaybını, ön kamaranın derinleşmesini ve iris-lensin geri doğru çekilerek açının genişlemesini sağlar (30).

İntravenöz ajanlar: mannitol ve üre

Oral ajanlar: gliserol ve izosorbiddir.

2.4.1.5. Parasempatomimetikler (Kolinergikler)

Asetilkolin gibi sinaptik kavşakta muskarinik reseptörleri uyararak siliyer cisimde miyozis yapar ve trabeküler ağın ve açının açılmasını sağlar. GİB'i %10-20 oranında düşürür.

Direk etkili parasempatomimetikler: Asetilkolin, asiklidin, pilokarpin, karbakol

Pilokarpin: Glokom tedavisinde en çok kullanılan parasempatomimetik ajandır. %2-4'lük konsantrasyonlarda günde 4 kez kullanılır. Gözde ağrı, konjonktival hiperemi, punktum stenozu, bulantı, kusma, bronkospazm gibi yan etkileri vardır (29).

İndirek etkili parasempatomimetikler: Sinaptik kavşaktaki kolinestereazı inhibe ederek asetilkolinin artmasını sağlarlar. Fizostigmin, ekotiyofat, demakaryum. Bu ajanlar etki süreleri uzun ve ciddi yan etkileri olduğu için glokom tedavisinde kullanılmaz.

2.4.1.6. Sempatomimetikler(adrenerjik reseptör agonistleri):

Alfa ve beta adrenerjik reseptörleri uyararak etki gösterirler. Alfa-2 reseptör uyarımı ile hüümör aköz yapımı azalırken, beta reseptör uyarımı ile hem aköz üretimi

azalır hemde dışarı atılımı artar (29). %15-20 oranında GİB düşüşü sağlayabilirler ancak santral sinir sistemi depresyonu, uykuya meyil, hipotansiyon ve apne riski nedeniyle bebeklerde ve çocuklarda tercih edilmemelidir.

Brimonidin: %2'lik konsantrasyonlarda günde iki kez olacak şekilde kullanılır. BAK konsantrasyonu %0.005'tir. Selektif alfa-2 reseptör agonistidir. Hayvanlarda nöroprotektif etkinliği de gösterilmiştir. İnsanlarda ise görme alanındaki iyileşme kanıtlanmıştır (31) (32).

2.5. Antiglokomatöz İlaçların Oküler Yüzeye Etkisi

Çeşitli çalışmalarda glokom hastalarında artmış yaşla beraber oküler yüzey hastalığı görülme oranı artmaktadır. Medikal tedavi alan glokom hastalarında %40-59 oranında oküler yüzey hastalığı görülmektedir (2). Glokom için kullanılan topikal preparatların oküler yüzeye yaptıkları hasar ilacın aktif etken maddesinden çok koruyucu maddelerden kaynaklanmaktadır (33). Mikrobiyal üremeyi durdurması ve aktif ilacın bozulmasını engellemesinden dolayı koruyucu maddeler oftalmik solüsyonlar için mutlak bir bileşendir. Multidoz kullanımı olan şişeler açıldıktan sonra preparatların sterilitesinin ve yapısının korunması için koruyucu maddeler gerekmektedir. Aksi halde multidoz içeren şişeler açıldıktan sonra günde iki kez kullanım ile 1-2 hafta içerisinde kontamine olmaktadır (34).

2.5.1. Benzalkonyum Klorür (BAK)

BAK kuaterner amonyum türevi oldukça etkili bir antimikrobiyal ajandır. Hücre zarını parçalayarak ve proteinlerin yapısını değiştirerek etki gösterir. Artan dozlarda oküler dokularda birikim yaparak hücre ölümüne neden olabilir (35). Oftalmik preparatlarda en sık kullanılan ajandır. En sık kullanım dozu %0,01 olmakla birlikte %0,004 ile %0,02 arasında farklı miktarlarda da kullanılabilir. BAK'ın sitotoksik etkisi doz bağımlı olduğu için artan dozlarda ve uzun süreli kullanımda bu etkisi artmaktadır (36).

En sık görülen yan etkileri konjonktival hiperemi, gözyaşı üretiminde azalma, yüzeysel punktat keratopati, epitelyal erozyonlar, kuruluk, yanma ve oküler irritasyon gibi subjektif yakınmalardır. Bu yan etkiler göz kuruluğu ve inflamatuvar irritasyona neden olarak oküler rahatsızlık hissine yol açmaktadır.

BAK'ın deterjan benzeri özelliği nedeni ile gözyaşının lipid tabakası zarar görmekte ve aköz yapısı bozulmaktadır. Bu da gözyaşı kırılma zamanında kısalmaya neden olmaktadır. BAK aynı zamanda goblet hücrelerini de hasara uğratarak müsin yapısını da bozmaktadır. Bu da gözyaşı film tabakasında düzensizliğe neden olmaktadır. Tüm bunlar glokom hastalarında azalmış bazal gözyaşı üretiminin üzerine eklenerek oküler yüzey hastalığı bulgularına neden olmaktadır.

BAK tipi deterjanlar oküler yüzeyde insan hücreleri tarafından nötralize edilemezler ve irritant etki ile alerjik yanıtı uyarırlar. BAK primer olarak oküler yüzeyde alerjik ve inflamatuvar yanıtı uyandırırken, direk toksik etki ile hücre ölümü ve oküler yüzeyde soyulmalara neden olmaktadır. Konjonktivada subepitelyal kollajen birikimini artırdığı, kornea stromasına inflamatuvar hücrelerin göçüne neden olduğu ve proapoptotik etki oluşturduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. BAK'ın tek doz uygulanmasından bir hafta sonra bile konjonktival dokularda tespit edilmiş. Bu yüzden uzun süreli kullanımında ortaya çıkan inflamatuvar yanıtı bağlı olarak fibroblast artışı ve subkonjonktival fibrozis görülmektedir. Buna örnek olarak uzun süreli BAK içeren topikal kullanımı olan hastaların filtran cerrahi sonrası blep yetmezliğinin sık görülmesi gösterilebilir (37). BAK sitotoksik etkileri ile kornea üzerine de hasar vermekte epitel disfonksiyonuna ve kornea epitelinde bariyer hasarına neden olmaktadır (37). Bunun avantajlı yönü ise aktif etken maddenin derin dokulara nüfuzunu kolaylaştırır ve düşük dozların bile etkili olmasını sağlar. BAK'ın ön kamaradaki birikimi de toksik etkilere katkı sağlamaktadır. Kısa süreli kullanımda bile ön kamarada inflamatuvar reaksiyon gelişmektedir. Uzun süreli kullanımında ise glokom patogenezinde rol alan Matriks Metalloproteinaz-9 seviyesinde artışa neden olarak glokom seyrinin daha kötüye gitmesine neden olabileceği gösterilmiştir (38).

Tablo 2.1. Antiglokomatöz ajanların BAK konsantrasyonları

Etken Madde	BAK Konsantrasyonu
Brinzolamid/Brimonidin	%0.003
Dorzolamid	%0.0075
Dorzolamid/Timolol	%0.0075
Timolol	%0.01
Betaksolol	%0.01
Brinzolamid	%0.01
Brinzolamid/Timolol	%0.01
Latanoprost	%0.02
Bimatoprost	%0.02
Latanoprost/Timolol	%0.02

BAK'ın ciddi yan etkilerinden dolayı farklı koruyucu madde içeren ajanlara ya da prezervansız tek kullanımlık ajanlara eğilim artmıştır.

BAK içeren damlalar koruyucu içermeyen damlalar ile değiştirildiğinde oküler yüzey hastalığına ait semptomların azaldığı gözlenmiştir (34).

2.5.2. Purite

Tam mekanizması bilinmesede doymamış yağ asitlerini ve glutasyonu okside ederek antimikrobiyal özellik göstermektedir (39). Fungisid, virusid ve bakterisid etkilidir. Göze damlatıldığında sodyum, klor, su ve oksijen gibi doğal gözyaşı bileşenlerine dönüşmektedir. Bu yüzden oküler yüzeyde BAK'a göre daha kolay tolere edilir. Brimonidin tartarat içeren preparatlarda bulunmaktadır.

2.5.3. Poliquad

BAK'a alternatif ve oküler yüzeyde kullanımı güvenli bir koruyucudur. Travoprost ve travoprost – timolol maleat kombinasyonu, bazı lens solüsyonları ve suni gözyaşı preparatlarının içeriğinde bulunmaktadır (40).

2.5.4. SofZia

Deterjan etkisi olmayan BAK'a benzeyen koruyucudur. Travaprost içinde bulunmaktadır (40).

Tablo 2.2. Koruyucu tipleri

Kimyasal Sınıfı	Bileşikler	Etki Mekanizması
Kuarterner amonyumlar	Benzalkonyum klorür(BAK)	Deterjan
	Setrimide	Deterjan
	Polikuaterniyum-1	Deterjan
Civa Türevleri	Tiyomersal veya timerosal	Protein çökmesi
Oksidatif Kompleksler	Sodyum perborat	Oksidatif
	S.O.C	Oksidatif
	(Stabilize Oksikloro Kompleksi)	
Yumuşak koruyucular	S.C.P(Stabilize Klorit Peroksit)	Oksidatif
	SofZia iyonik tampon sistemi	
Amidinler	Klorheksidin	Deterjan
Alkoller	Klorobütanol	Deterjan
	Feniletanol	Sinerjistik etki

Bu maddelerin kullanımı oküler yüzey iritasyon bulgularına ilave olarak kontakt dermatit, ektropiyon, alt fornikte kısılma ve psödopemfigoid benzeri lezyonların oluşumuna neden olmaktadır. Avrupa Glokom Birliği/ European Glaucoma Society(EGS) Kılavuzuna göre oküler yüzey hastalığını azaltmak için terapötik öneriler: koruyucu ve BAK içermeyen ilaç kullanımı, koruyucu içeren göz damlası sayısının azaltılması (sabit kombinasyonların kullanılması), göz yüzeyinin koruyucu içermeyen gözyaşı ikameleri ile tedavi edilmesi ve lazer ya da cerrahinin daha erken gerçekleştirilmesidir (41).

2.6. Oküler Yüzey

Oküler yüzeyde lakrimal fonksiyonel ünite; kornea, konjonktiva, gözyaşı bezleri, göz kapakları, meibomian bezler ile duyu ve motor sinirlerden oluşmaktadır (42).

2.6.1. Kornea

Gözün ön kısmında konveks ve asferik yapıda saydam bir tabakadır. Gözü hem dış etmenlere karşı korurken hem de görmede refraktif rolü vardır. Çapı ortalama olarak vertikal ekseninde 11,5 mm horizontalde 12,0 mm dir. Perifere doğru kalınlığı gittikçe artan kornea santralde ortalama 540 nm kalınlığa sahiptir. Beslenmesini ve metabolik aktivasyonunu sağlayan gözyaşı film tabakası ön yüzey ile akör hümoz ise arka yüzey ile temas halindedir. Avasküler bir yapı olmasına rağmen nöronal innervasyonu en yoğun olan dokudur.

Kornea epitel, stroma ve endotel olmak üzere 3 farklı hücre tabakasından Descemet ve bowman olmak üzere 2 ara yüzeyden oluşmaktadır (43).

2.6.1.1. Kornea Epiteli

Nonkeratinize çok katlı squamöz hücrelerden oluşmaktadır (44). En alt tabakada çoğalma yeteneği olan bazal hücreler vardır. Bu hücreler bazal membran ile ilişkilidir. Yüzeyel tabakadaki hücreler apoptozise uğrayıp döküldüğünde bazal hücreler çoğalarak 7-14 gün içinde bu döngüyü tamamlar (45). Bazal tabakanın üzerinde 2-3 katlı kanat hücreler bulunmaktadır. En üstte bulunan yüzey hücrelerinin düzensiz mikropalikaları ve villusları gözyaşı tabakası ile birleşince düzensiz bir yüzey meydana gelir.

2.6.1.2. Bowman Tabakası

Tip 1-3 kollajen ve proteoglikanların düzensiz dağılımından oluşan asellüler bir tabakadır. Rejenerasyon yeteneği yoktur.

2.6.1.3. Stroma (Substansia Propria)

Stroma volümünün %2-3 ünün keratosit hücreleri oluşturur. Geri kalan volümü ekstrasellüler matriks elemanları oluşturmaktadır. Kornea kalınlığının %90' ını oluşturan bu tabaka düzenli kollejen dizilimi ve büyük çoğunluğunun sudan oluşması dolayısı ile saydam yapıdadır (45).

2.6.1.4. Descemet Membranı

Kornea stromasının arka yüzeyine yapışık kollajen liflerin kafes şeklinde dizildiği bir yapıdır. Stromadaki değişiklikleri yansıtır. Rüptürü sonucu stromaya sıvı sızması stromada ödeme neden olmaktadır. Esas fonksiyonu endotel tabakanın bazal membranı olmasıdır. Descemet membranının ön tabakası prenatal dönemde oluşmuştur. Arka tabaka ise yaşam boyunca endotel tarafından üretilmektedir (45). Arka tabakanın hasarında rejenerasyon gösterir (44).

2.6.1.5. Endotel Tabakası

Tek katlı hücrelerden oluşur. Genç erişkinlerde hücre yoğunluğu 3500/mm²' dir. Hücre yoğunluğu yaşla beraber yılda %0,6 oranında azalır. Bu tabaka fazla sıvıyı stroma dışına pompalayarak kornea saydamlığını sağlar. Hücre sayısı 2000/mm²' altına düştüğünde korneal ödem oluşmaya başlar (43). Endotel tabakasının rejenerasyon yeteneği yoktur.

Kornea nervus trigeminusun oftalmik dalından gelen uzun arka silier sinir ile innerve olur. Korneaya saat 3 ve 9 hizasından girerken miyelinini kaybeder ve dallara ayrılır. Tekrarlayan dallanmalar ile subepitelyal ve midstromal pleksus oluşur (46). Endotel seviyesinde sinir lifi yoktur. Korneal sinirler epitelin bütünlüğün devamında, hasarların tamirinde rol alırken, gözyaşı üretimini ve kırpmma refleksinin oluşmasını da tetikler (47).

2.6.2. Konjonktiva

Korneoskleral limbustan, göz kapaklarının mukokütanöz bileşke noktasına kadar uzanan müköz bir membrandır. Gözyaşının aköz ve müköz componentini salgılayan, immünitede rol oynayan aynı zamanda bariyer görevi gören bir yapıdır (48).

Konjonktival dokunun anomalileri göz hareketlerinde kısıtlanmaya, enfeksiyonlara yatkınlığa ve gözyaşının yapısının bozulmasına neden olmaktadır (49). Yapısal olarak 3 kısımdan oluşmaktadır.

Palpebral konjonktiva: Kapak kenarındaki mukokutanöz bileşkeden arka tarsal plaklara uzanan kısımdır.

Bulber konjonktiva: Limbusa kadar uzanan sklerayı örten kısımdır. Limbus hariç diğer alanlarda tenon ile gevşek bağlıdır.

Forniks konjonktiva: Tarsal konjonktivanın bulber konjonktiva ile birleşiminden oluşan kısımdır.

Konjonktiva histolojik olarak epitel tabaka ve substansia propria denilen stromadan oluşur. Konjonktiva ilişkili lenfoid doku her iki tabakada da bulunur. Gözyaşı film tabakasının müköz komponentinin üretiminde önemli görev alan goblet hücreleri sadece epitel tabakada bulunmaktadır. Kornea epitel tabakasında olduğu gibi mikrovillus ve mikropili yapıları gözyaşı komponenti ile bağlantılıdır ve düzenli bir yüzey oluşturmaktadır (50). Krause ve Wolfring gibi aksesuar gözyaşı bezleri bu stromanın derinlerine yerleşmiştir (51).

2.6.3. Gözyaşı Filmi ve Gözyaşı

2.6.3.1. Gözyaşı Bezleri

Frontal kemikte orbita üst lateral duvarında bulunan lakrimal fossa içerisinde ana gözyaşı bezi bulunur. Orbital lob ile palpebral lob olarak iki kısımdan meydana gelir. Lakrimal bez üst fornikse drene olur (48). Tübuloasiner seröz bir bez olan lakrimal bez asiner, duktal ve miyoepitelyal hücrelerden oluşur. Asiner hücreler; gözyaşının su, elektrolit, protein ve mün komponentini salgılar. Duktal hücreler ise, su ve elektrolit düzeyini değiştirerek ilk yapılan gözyaşının yapısını değiştirir. Lakrimal bez sempatik ve parasempatik sinir sistemi ile uyarılır. Nazal mukozadan

trigeminal sinir vasıtasıyla gelen uyarılar ve oküler yüzeyden kaynaklı nöral refleks ile salgının salgılanması uyarılır. Oftalmik arterin lakrimal dalı gözyaşı bezini besler. Gözyaşı bezinin venleri ise superior oftalmik vene drene olur (48). Aksesuar bezlerden Wolfring bezleri sadece üst fornikte bulunur ve daha büyüktür. Alt fornikte yaklaşık altı ile sekiz adet Krause bezi bulunur. Aksesuar gözyaşı bezleri toplam gözyaşı bezinin %10 kadarıdır. Salgı üretimi refleks uyarı ile gerçekleşmektedir. Gözyaşının aköz komponentinin %95 üretimi ana lakrimal bezden kalanı aksesuar bezlerden gerçekleşir (51).

2.6.3.2. Gözyaşı Film Tabakası

Gözyaşı film tabakası müsin, aköz ve lipid tabaka olmak üzere üç kısımdan meydana gelmektedir (52).

Müsin tabaka: Transmembran ya da sekretuar yapıdaki yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinlerden oluşur. Transmembran glikoproteinler hücre dışı yüzeyi kaplayan glikokaliksi oluşturan kornea ve konjonktiva yüzeyel epitel hücrelerinden sentezlenen maddelerdir (51). Epitel hücrelerini enfeksiyon ve dış etkenlerden korurlar (53). Oküler yüzey üzerinde hidrofilik bir yüzey oluşturan ve oküler yüzeyin nemliliğini sağlayan sekretuar glikoproteinler konjonktival goblet hücrelerinden ve lakrimal bezden salgılanır (53).

Aköz tabaka: Büyük kısmı ana lakrimal bezde, bir kısmı ise Krause ve Wolfring aksesuar bezlerinde üretilen su, elektrolit, çözünmüş müsin ve antimikrobiyal proteinlerden oluşan orta tabakadır(51). Gözyaşı osmolaritesini belirler. Oküler yüzeyde kayganlığı sağlar. Antimikrobiyal ajanlar ve oksijen geçişini sağlayıp koruyucu rol oynarken metabolik artıkların oküler yüzeyden uzaklaştırılmasında da görevlidir (51) (54).

Lipid tabaka: En dıştaki lipid ve glikolipidlerden oluşan tabakadır (55). İki kısımdan oluşmaktadır. Polar lipid tabaka aköz ile bağlantılı iken nonpolar lipid tabaka ise hava ile temas halindedir (51). Nonpolar tabakada daha kalındır ve su buhar geçirgenliği düşük olduğundan alttaki aköz tabakanın buharlaşmasını önler.

Polar tabaka ise nonpolar tabakanın aköz üzerinde düzgün yayılımını sağlar(55). Lipid tabaka kapak kenarındaki Meibomian ve Zeis bezlerden salgılanır. Meibomian bezlerindeki salgı göz kırpması ile oküler yüzeye dağılmaktadır. Oküler yüzey üzerinde bir gerilim oluşturmakta ve aköz tabakanın eşit dağılımına yardım etmektedir. Buna ilave olarak gözyaşı hacmini aközün buharlaşmasını önleyerek korumaktadır (51). Son yapılan çalışmalarda da gösterildiği üzere lipid ve aköz tabaka hem yapı hem fonksiyon olarak iç içedir ve mukoaköz jel tabaka olarak adlandırılmaktadır (51). Göz açık iken gözyaşı; prekorneal gözyaşı filmi, gözyaşı menisküsü ve forniks olmak üzere üç kısma dağılır. Prekorneal gözyaşı filmi; 40-80 nanometrelik lipid tabaka, 3-8 mikrometrelik aköz tabaka ve 20-40 nanometrelik müköz tabakadan oluşmaktadır (56)(57). Ortalama gözyaşı menisküs yüksekliği ise sağlıklı gözlerde 250-330 mikron arasındadır. (58)(59)

2.6.3.3. Gözyaşı Filmi Üretimi ve Dağılımı

Her dakikada gözyaşının %16'sı değişmektedir ve 1,2µl/dakika şeklinde salgılanmaktadır. Buharlaşma hızı 0.14µl/dakika'dır ve ortalama hacmi 6,2µl'dir (50).

Kornea ile lakrimal bezde salgılanmayı uyaran bir refleks arkı vardır. Kornea ve konjonktivanın uyarılması ile afferent duyuşal sinirler aktive olur. Korneadan trigeminal sinir ile beyin sapına iletilen uyarı fasiyal sinir tarafından lakrimal beze iletilir. Efferent parasempatik ve sempatik lifler lakrimal bezi uyatarak salgılanmayı sağlar (53). Gözyaşı üretiminden sonra oküler yüzey üzerine dağılımında iki aşama mevcuttur. İlk aşamada üst göz kapağı hareketi ile kornea üzerine bir gözyaşı tabakası yayılır. İkinci aşamada ise lipid tabaka yukarı doğru sürüklenir. Beraberinde aköz tabaka sürüklenmesi de olabilir. Gözyaşı menisküsü içinde oluşan negatif hidrostatik basınç göz kırpması ile göz yaşının tekrar dağılımını sağlar. Gözyaşı sıvısını çekerek prekorneal kısmı menisküsten ayırır.

4 çeşit gözyaşı salgılanması vardır. Bazal gözyaşı oküler yüzeyi kaplar. Oküler yüzey ya da refleks olarak uyarım ile refleks gözyaşı salgılanır. Emosyonel

duruma bağılı olarak duyusal gözyaşı üretilir. Uykudan sonra üretilen gözyaşı kapalı gözyaşıdır. Nöral uyarım ile bazal, refleks ve emsoyonel gözyaşı üretilse bile bunlar içerik olarak farklıdır (53).

2.6.4. Göz Kapakları ve Göz Kırpma

Göz kapakları; gözyaşı filminin salgılanmasını, oküler yüzey üzerinde dağılımını, gözyaşının lakrimal sisteme drenajını ve göz küresinin korunmasını sağlamaktadır. Göz kırpma istemli ya da otonomik olarak gerçekleşir. Otonomik göz kırpma spontan ya da refleks kırpma şeklinde gerçekleşir. Spontan göz kırpmayı kaudal nükleus düzenler. Refleks göz kırpmada oküler yüzeyin uyarımı ile trigemial sinirin serbest uçları uyarılır. Uyarı retiküler formasyon alanına iletilir. Buradan her iki fasial sinir motor nükleusuna taşınır. Fasial sinir ile orbikularis okuli kasının kasılması sağlanır (60).

2.6.5. Meibomian Bezler

Meibomian bezler, göz kapaklarının tarsal plaklarında bulunan büyük sebace bezlerdir.

Üst kapakta 20-45 kadar alt kapakta yaklaşık 20-30 kadar meibomian bez tarsal plağa dik şekilde tek sıra halinde uzanmıştır (61). Bezler merkezi bir kanal ve etrafında asinüslerden oluşmuştur. Kanallara meibum iletimi kapak hareketi sırasındaki kas kontraksiyonu ile gerçekleşir ve göz kırpma ile gözyaşı film tabakası üzerinde dağılır (61).

Diğer sebace bezlerin tersine, meibomian bezlerin kıl folikülleriyle doğrudan bağlantısı yoktur. Bezlerden aktif olarak lipid ve protein senzetlenip salgılanır. Bu da gözyaşının buharlaşmasını önleyip stabilizasyonunu sağlamaktadır (62). Bezin işlevi duyusal, sempatik ve parasempatik sinirlerin yanında androjen, östrojen, progestin gibi hormonlar, retinoik asit ve büyüme faktörleri ile nörotransmitterler ile düzenlenmektedir (62).

2.7. Oküler Yüzey Hastalığı

2.7.1. Kuru Göz Tanımı

Sağlıklı bir gözyaşı oküler yüzeyin nemlenmesi, beslenmesi korunması ve refraktif açıdan düzgün yüzeyin oluşturulması açısından çok önemlidir. Gözyaşı üretimi ve dağılımında meydana gelebilecek herhangi bir bozukluk oküler yüzey inflamasyonuna ve daha sonra görme kaybı ile sonuçlanabilecek ciddi oküler yüzey hasarına neden olabilmektedir (63). (National Eye Institute, NEI / Industry Dry Eye Workshop, DEWS) kuru göz tanımını gözyaşı hiperozmolaritesinin ve oküler yüzey inflamasyonunun öneminin anlaşılması ile 2007 yılında “Gözde rahatsızlık hissi, görme bozukluğu ve gözyaşı tabakasının hasarı ile birliktelik gösteren, oküler yüzeyde hasara neden olma potansiyeli bulunan, gözyaşı hiperozmolaritesinin ve oküler yüzey inflamasyonunun da eşlik ettiği gözyaşı ve oküler yüzeyin multifaktöryel bir hastalığı” olarak değiştirmiştir(4). 2017 yılında yayınlanan DEWS2 raporunda ise nörojenik etiyoloji ve homeostazisin önemi vurgulanarak kuru göz tanımı gözyaşı filminin homeostazı kaybıyla karakterize ve gözyaşı filminde dengesizlik ve hiperosmolaritenin, oküler yüzey iltihabı ile hasarının ve nörosensöriyel anormalliklerin etiyolojik rol oynadığı oküler semptomların eşlik ettiği oküler yüzeyin çok faktörlü bir hastalığı olarak güncellenmiştir (63).

2.7.2. Kuru Göz Prevalansı ve İnsidansı

Kuru göz tanısı için standart kriterlerin yokluğundan sıklığı ile ilgili sonuçlar değişiklik göstermektedir. Kuru göz bulguları, kuru göz semptomlarından daha sık görülmektedir. Birçok çalışmanın sonucu olarak toplumda kuru göz prevalansı % 6,5 ile % 52,4 arasında değişmekle birlikte ortalama yaklaşık %20 olarak bulunmuştur (64).

2.7.3. Kuru Göz Risk Faktörleri

Gözyaşı Ve Oküler Yüzey Birliği /The Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) DEWS II raporunda kuru göz ile ilişkili risk faktörleri değiştirebilir ve değiştiremez olarak aşağıdaki tablodaki gibi listelenmiştir.

Tablo 2.3. Kuru göz hastalığı risk faktörleri

Kesin	Olası	Tartışmalı
Yaşlanma	Diyabet	Hispanik ırk
Kadın cinsiyet	Rozasea	Menapoz
Asya ırk	Viral enfeksiyonlar	Akne
Meibomian bez disfonksiyonu	Tiroid Hastalığı	Sarkoidoz
Bağ dokusu hastalığı	Psikiyatrik hastalıklar	
Sjögren sendromu	Pterijyum	
Androjen Eksikliği	Düşük yağ asidi alımı	Sigara kullanımı
Bilgisayar kullanımı	Refraktif cerrahi	Alkol kullanımı
Kontakt lens kullanımı	Allerjik Konjonktivit	Hamilelik
Hormon replasman tedavisi	Antikolinerjikler, diüretikler, beta blokerler	Botulinum toksin enjeksiyonu
Kemik iliği nakli		Demodex enfestasyonu
Hava kirliliği, düşük nem		
Antihistaminikler, anksiyotikler, antidepresanlar, isoretinoin		

Tablonun üstündekiler değiştirilemez risk faktörleri, alttakiler değiştirilebilir risk faktörleridir.

Kuru göz için en önemli risk faktörlerinden biri yaş diğeri ise kadın cinsiyettir (64). Özellikle ilerleyen yaşlarda kadınlarda kuru göz görülme oranı ciddi artmaktadır (65). Bağ dokusu hastalıkları, Sjögren sendromu, diyabet, tiroid bezi bozuklukları gibi sistemik hastalıklar ve geçirilmiş cerrahiler kuru göz görülme oranını arttırmaktadır (56). Glokom ilaçları da aynı zamanda içerisindeki koruyucu maddelerden dolayı multifaktöriyel yönden kuru göze ve oküler yüzey hastalığına sebep olmaktadır.

2.7.4. Kuru Göz Patofizyolojisi

Kuru göz hastalığı oluşumunda esas mekanizmalar gözyaşı osmolaritesinde artış, inflamasyonun artışı ve gözyaşı film tabakasının stabilizasyonun bozukluğudur (66).

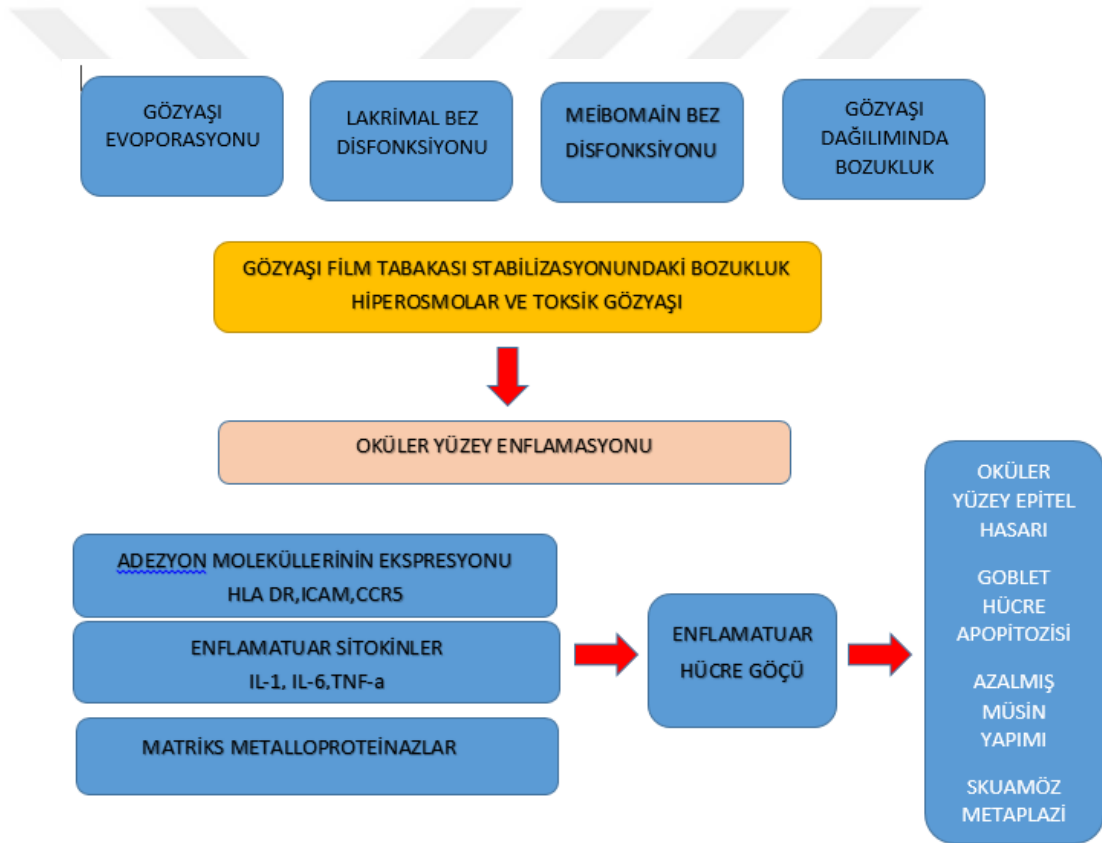
2.7.4.1. Gözyaşı Osmolaritesinde Değişiklik

Kronik oküler yüzey enflamasyonuna yol açan en önemli mekanizma gözyaşı osmolaritesindeki artıştır. Gözyaşındaki elektrolitlerin artışı ve buharlaşma ile hiperosmolarite olmaktadır. Hiperosmolar gözyaşı ile karşılaşan hücrelerde su kaybı ve dehidratasyon olmakta ve oluşan osmotik stres mitojenle uyarılmış protein kinaz sinyal yollarını etkinleştirir ve bazı proinflamatuvar mediyatörlerin ve matriks metalloproteinaz denilen enzimlerin yapımını ve ortama salınımını artırır. Il-1 ve Tümör nekroz faktör- a (TNF-a) gibi sitokinlerin salınımı ile inflamatuvar süreç başlar. Oküler yüzey epitelinde sağlıklı gözlerde bulunmayan sınıf 2 uyumluluk kompleks antijenleri ve adhezyon molekülleri, interselüler adhezyon molekül-1 ve vasküler adhezyon molekülü ortaya çıkar. Bunlar inflamasyonu daha da şiddetlendirir.

2.7.4.2. İnflamasyon

Kuru göz sendromunda görülen inflamasyon primer, sekonder ve nörojenik kaynaklıdır. Primer inflamasyon lakrimal bezin otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarından kaynaklanır. Sjögren buna verilebilecek en güzel örnektir (67). Yaşa bağlı olarak androjen düzeylerindeki azalma lakrimal bezde dejenerasyona ve primer inflamasyona sebep olmaktadır. Androjenlerin azalması ile lakrimal ve meibomian bezlerin salgı yapımı, konjonktivadaki goblet hücre sayısı, mukozal bağışıklığın en önemli bileşenlerinden IgA yapımı, anti inflamatuvar özellikteki mediatörlerden Tümör büyüme faktör- β (TGF- β) salınımı azalır. Oküler yüzey için östrojen proinflamatuvar özelliğindedir. Postmenopozal dönemde tek başına replasmanının aköz üretimi üzerinde olumsuz etkisi vardır (68). Sekonder

inflamasyon gözyaşı osmolaritesindeki artış, proinflamatuvar sitokinlerin oküler yüzeyde birikmesi, gözyaşı yıkanmasında gecikme veya bizzat konjonktiva kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin ortama salgılanması ile gelişir. Oluşan inflamasyon kornea duyarlılığında ve aköz üretiminde bozulmaya neden olmaktadır. Sonuç olarak konjonktival hiperemi, epitel yüzey düzensizliğine bağlı yanma, batma şikayetleri oluşmaktadır (45). Nörojenik inflamasyon, stres hormonlar ve çevresel faktörlerle refleks arkının fazla uyarımının sebep olduğu hasar kaynaklıdır. Aktif dönemde trigeminal uyarımın artması göz kırpması ve fazla gözyaşı üretimine neden olurken aynı zamanda artmış inflamatuvar süreç hücre apoptozisini uyarmakta ve korneal duyarlılığı ve sinir uyarımını azaltmaktadır. Bu da gözyaşının daha da fazla azalmasına neden olmaktadır (69).



Şekil 2.3. Kuru göz patofizyolojisinde inflamasyonun yeri

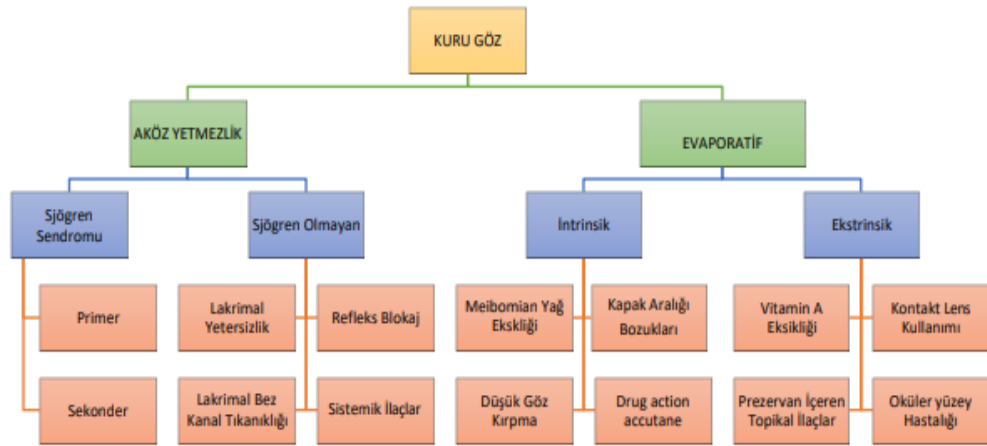
2.7.4.3. Stabil Olmayan Gözyaşı

Meibomian disfonksiyonlarında lipid komponentlerin eksikliği, goblet hücre bozukluklarında müsin eksikliği ve aköz eksikliğinde göz yaşı hacim kaybına bağlı stabilizasyon bozukluğu ile gözyaşı film tabakası kolay bozulur. Oküler yüzeyde

kuru kalan alanlarda hasar meydana gelir. Hasar kronik inflamasyonu tetikleyerek süreci bir kısır döngüye sokar (70).

2.7.5. Kuru Göz Sendromunun Sınıflandırılması

2007 DEWS raporunda kuru göz temel olarak aköz tabaka yetmezliği ve evaporatif olarak iki sebebe ayrılmıştır. Çevresel faktörler ise, ayrı bir grup olarak bahsedilmiştir (63).



Şekil 2.4. Kuru göz sınıflandırılması

A. Aköz Yetmezliğe Bağlı Kuru Göz

1. Sjögren Sendromu
2. Sjögren Olmayan Durumlar
 - a. Primer Göz Yaşı Yetmezliği
 - b. Sekonder Gözyaşı Yetmezliği
 - c. Gözyaşı Kanalları Obstrüksiyonu

B. Evaporasyon Artışına Bağlı Kuru Göz

1. İntrensek Faktörler
 - a. Meibomius Bez Disfonksiyonu
 - b. Geniş Oküler Yüzey- Gözkapağı Glob Uyumsuzluğu
 - c. Göz Kırpma Sıklığının Az olması
2. Ekstresek Nedenler
 - a. Oküler Yüzey Bozuklukları

A. Aköz Yetmezliğe Bağlı Kuru Göz

Gözyaşı bezlerinden yetersiz gözyaşı salgılanması nedeni ile oluşmaktadır. Düşük gözyaşı volümü hiperosmolaritenin artmasına neden olmaktadır. Bu da inflamasyonu tetiklemekte ve semptomların şiddeti artmaktadır.

1. Sjögren Sendromu(SS)

Primer SS'da gözyaşı ve tükürük bezlerinin lenfosit infiltrasyona bağlı otoimmün olarak gelişen kuru göz ve kuru ağız (sicca) semptomları bulunmaktadır. Sekonder SS ise primerdeki bulgulara ilave olarak ek bağ dokusu hastalığı bulunmaktadır.

2. Sjogren Sendromuna Bağlı Olmayan Aköz Yetmezlik

a) Primer Gözyaşı Bezi Yetmezliği

Gözyaşı bezinde gelişen fibrozis, asiner hücre atrofisi normal popülasyonda yaşla beraber görülen fizyolojik değişikliklerdendir. Buna bağlı olarak yaşla beraber gözyaşı üretimi de azalmaktadır (71).

Doğumsal gözyaşı bezi yokluğu (Konjenital Alakrima) ise genç yaşta görülen kuru göz tablosunun nadir sebeplerindendir (72).

Familiyal Disotonomi (Riley Day Sendromu) azalmış gözyaşı üretimi ve korneal duyarlılık ile artmış oküler yüzey bozuklukları ile seyreden nadir bir sendromdur (73).

b) Sekonder Gözyaşı Bezi Yetmezliği

Gözyaşı bezinin sarkoidoz, lenfoma, AIDS, greft versus host hastalığı gibi durumlarda tümör hücreleri ya da lenfositlerle infiltrasyonu ile fibrozis gelişir ve bez yeterli fonksiyon gösteremez. İyatrojenik ablasyonda benzer mekanizma ile bez yetmezliğine bağlı kuru göze sebep olmaktadır.

c) Gözyaşı Kanallarının Obstrüksiyonu

Trahom, skatrisyel pemfigoid, eritema multiforme, kimyasal ve termal yanıklar inflamasyona sekonder fibrozis oluşturarak gözyaşının kanallardan oküler

yüzeye geçişini engelleyen obstrüksiyon oluşturur. Bu hastalarda ek olarak görülen kapak şekil bozukluğu semptomların şiddetini arttırmaktadır.

Gözyaşı salgısı için refleks ark, duyuşal afferent ve motor efferent sinir lifleri ile yönetilir. Bu iki yoldan birindeki hasar gözyaşının azalmasına neden olmaktadır.

B. Evaporasyon Artışına Bağlı Kuru Göz

Gözyaşının oküler yüzeyden fazla buharlaşmasına bağli olmaktadır. Lipid ve müsin komponent eksikliğinde buharlaşma artmaktadır. Buharlaşmanın fazla olması ile osmolarite artmakta ve inflamasyon tetiklenmektedir. En sık sebebi meibomian bezlerde işlevsel bozukluk olmasıdır.

İntrensek ve ekstrensek olacak şekilde 2 gruba ayrılabilir:

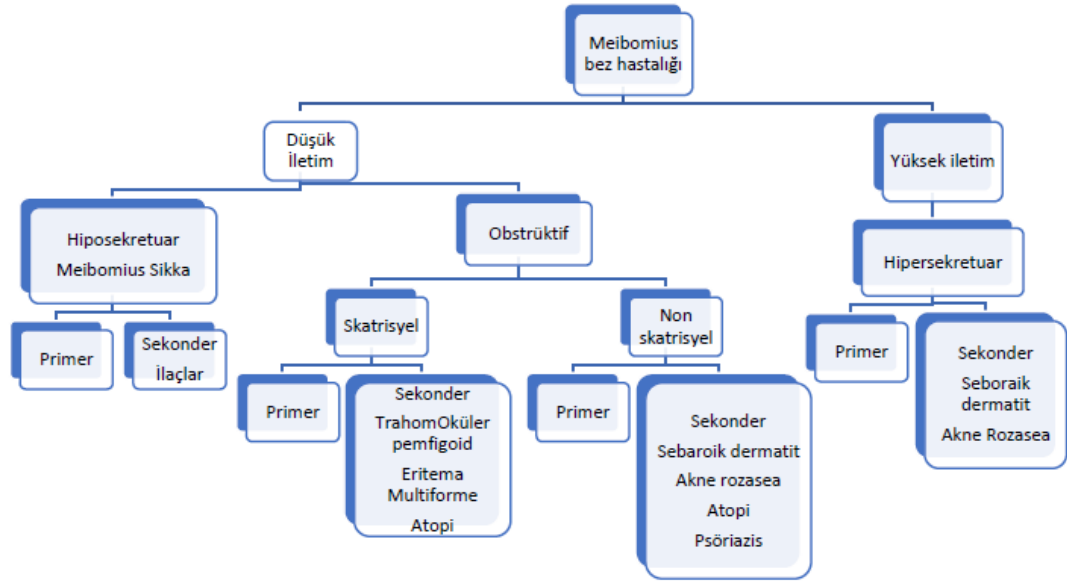
1. İntrensek Durumlar

a) Meibomius Bezi Disfonksiyonu (MBD-Posterior Blefarit)

Gözyaşı tabakasında değışikliklerle tetiklenen inflamasyon, iritasyon bulguları ve oküler yüzey hastalığı ile sonuçlanan kronik bir hastalıktır. Sıklıkla terminal duktusta tıkanıklık ve/veya glandüler sekresyonda salgı değışikliği ile karakterizedir. MBD ilerleyici bir süreci kapsar ve salgının yüksek veya düşük olmasına göre ikiye ayrılmaktadır.

Salgı miktarının düşük olması hiposekresyona veya obstrüktif duruma bağlanabilir. Primer hiposekresyon bez atrofisi nedenlidir. MBD en sık obstrüksiyon nedenlidir. Obstrüktif MBD ise sikatrisyel nedenlerden trahom, oküler sikatrisyel pemfigoid, eritema multiforme ve atopik göz hastalığı ile beraber görülebilmektedir. Nonsikatrisyel obstrüktif MBD ise Sjögren sendromu, seboreik dermatit, akne rozasea, atopi ve psoriasis ile birlikte karşımıza çıkmaktadır.

Tarsa uygulanan basınç ile kapak kenarına yüksek miktarda meibomian lipid salınımı meydana gelmesi durumunda salgı miktarının yüksekliğinden bahsedilebilir. Bu olguların tamamı seboreik dermatit ile ilişkilendirilse bile bu hastalarda akne rozasea ve atopide alta yatabilir (74).



Şekil 2.5. Meibomian bez disfonksiyonu sınıflandırılması

b) Geniş oküler yüzey ve gözkapığı-glob uyumsuzluğu

Ektropiyon ya da diğer kapak deformitesi olan durumlarda ya da yüksek miyop gözler, ekzoftalmus, propitozis olgularında açıkta kalan oküler yüzey arttığı için evaporatif tip kuru göz görülmektedir (75).

c) Göz kırpma sıklığının az olması:

Göz kırpma sayısı genel olarak ortalama 17/dk iken okuma esnasında 3,5/dk'dır. Yüksek konsantrasyon gerektiren işlerde göz kırpma sayısı azalmaktadır. Parkinson hastalığında da dopaminerjik yollardaki aksaklık göz kırpma sayısını azaltmıştır (76). İki göz kırpma arasındaki sürenin artması evaporatif tipte göz kuruluğuna neden olmaktadır.

2. Ekstresek Durumlar

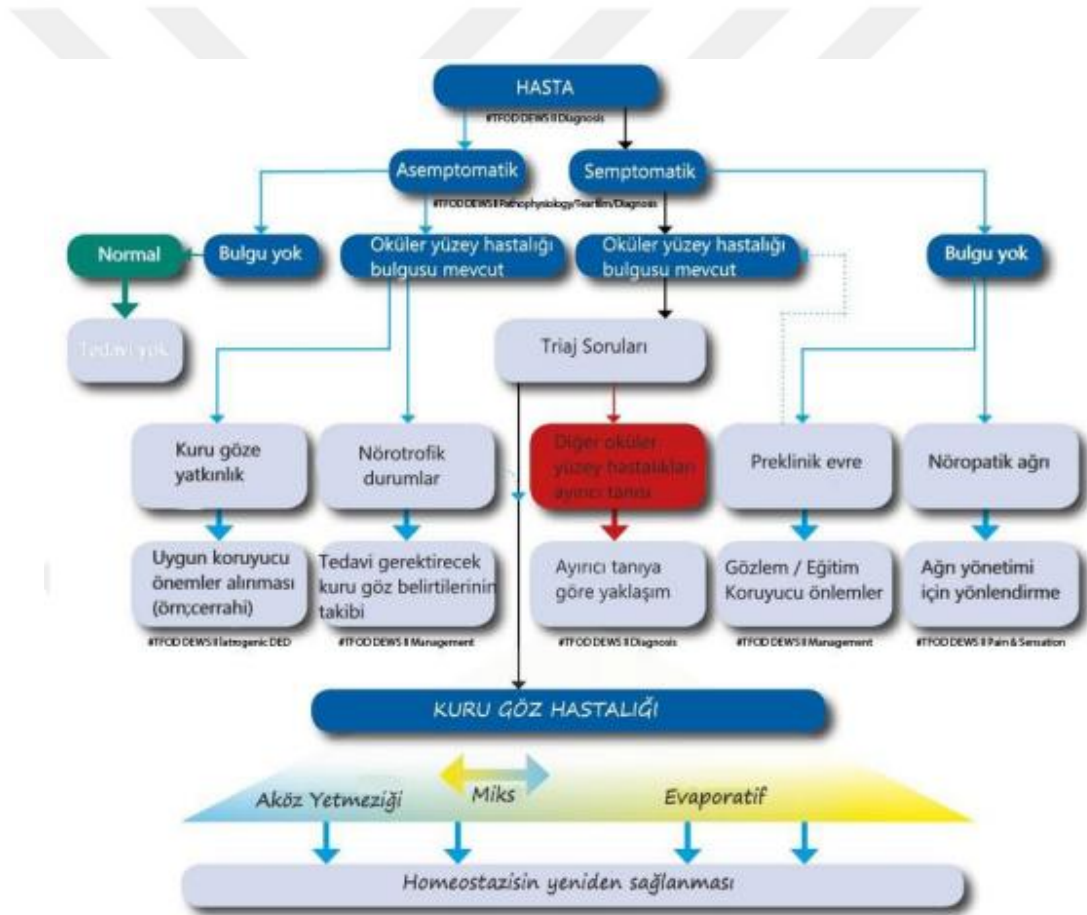
a) Oküler Yüzey Bozuklukları

Prezervan içeren damlaların kullanımı sitotoksik etki ile hücrelerde geçirgenlik artışına, kronik kullanımı ile inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile inflamasyon artışı ve oküler yüzey bozukluklarına neden olurlar.

Topikal anestezi damlalar, duyuşal sinir blokajı yaparak, göz kırpma sıklığını azaltırlar. Bunun yanında lakrimal ve aksesuar gözyaşı bezlerini innerve

eden sinirlerde de blokaj yaparak aköz salgıyı da azaltırlar (77). Vitamin A eksikliğinde kuru göz (kseroftalmi) müsin ve aköz tabakaların eksikliğinden kaynaklanır. Çünkü müsin üreten goblet hücre aköz tabakayı üreten gözyaşı bezindeki asiner hücrelerin gelişimi için A vitamini elzemdir (78). Kontakt lens kullanımı ve alerjik konjonktivitte kuru göz sebepleri içerisinde yer almaktadır.

Kuru Göz Sendromu hakkında 2017 yılında ise Gözyaşı Ve Oküler Yüzey Birliği (Tear Film & Ocular Surface Society / TFOS) DEWS II raporu yayımlanmıştır. Önceki çalışmalardan farklı olarak kuru göze hiperosmolarite, inflamasyon ve nörosensoryel değişikliklerin katkısından bahsedilmiştir. DEWS II raporunda bir klinik algoritma yayınlanmıştır.



Şekil 2.6. DEWS II raporunda belirtilen kuru göz tedavi algoritması

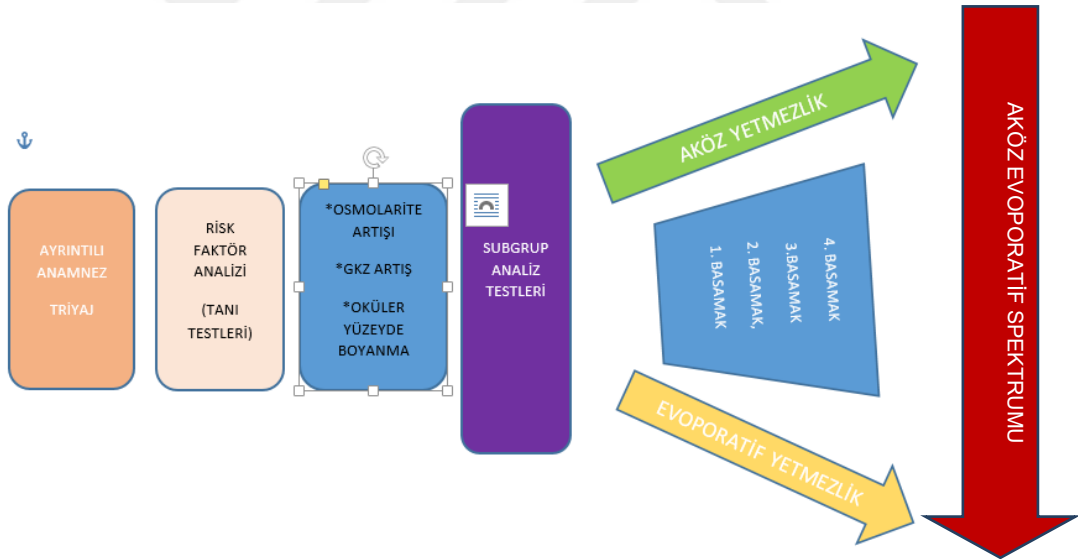
Asemtomatik grupta oküler yüzey hastalığı bulgusu gösterenler kuru göze yatkınlığı olan grup ve nörotrofik durumları içeren grup olarak ikiye ayrılmaktadır.

Semptomatik grupta oküler yüzey hastalığı bulgusu göstermeyenlerde prelinik kuru göz ve nöropatik ağrı olarak iki gruba ayrılmaktadır. Semptomatik olup bulgu göstermeyen prelinik grubun yakın takibi, hastaların eğitimi ve gerekirse koruyucu tedavilerin verilmesi önerilmektedir.

Semptomu olup bulgu gösteren hastaların ise ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Tüm bu aşamalardan sonra kuru göz tanısı alan grubun etyolojik açıdan evaporatif ya da aköz yetmezliğin hangisinde daha baskın olduğuna karar verilerek tedavi başlanmalıdır (63).

2.7.6. Kuru Göz Tanısının Konulması

Kuru göz tanısının konması için altın standart bir yöntem olmadığı için anamnez, klinik bulgular ve uygulanan testlerin sonuçları ile tanı konulmaktadır.



Şekil 2.7. TFOS 2017 yılı DEWS II raporundaki tanı algoritması

Kuru göz sendromunu taklit edebilen hastalıklar klavuzda belirtilen triyaj soruları ile dışlanır. Ardından Kuru Göz Anketi-5 veya Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OYHI) anketleri doldurulmalıdır. Bu anketlerde pozitif bir semptom skoruna ulaşıncaya kadar daha ayrıntılı olarak non invaziv gözyaşı kırılma zamanı süresinin

azalması; osmolaritede artış veya oküler yüzey boyanması durumunda kuru göz sendromu tanısı doğrulanmış olmaktadır.

Kuru göz sendromu tanısı için yapılan anketlerde pozitif sonuç var fakat tüm ileri testlere ulaşamadığı durumda mevcut tek bir ileri tanı testinin pozitifliği tanının konulması için yeterlidir. Fakat pozitif anket sonuçlarına rağmen tanı testlerindeki negatiflik tanının tekrar gözden geçirilmesini gerektirmektedir.

Kuru göz sendromu tanısı konduktan sonra tedaviyi şekillendirmesi açısından evaporatif mi yoksa aköz yetmezliğe bağlı mı diye belirlemek ya da hastalık şiddetini belirlemek için meibografi, impresyon sitolojisi ve gözyaşı hacim ölçümü gibi ayrıntılı testler yapılmalıdır.

2.7.6.1. Semptomların Varlığını Sorgulayan Kuru Göz Anketleri

- Mcmonnies Kuru Göz Anketi,
- Oküler Yüzey Hastalık İndeksi(OYHI),
- Canadian Dry Eye Epidemiology Study 32 Questionnaire (CDEDSQ),
- Dry Eye Questionnaire, Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü Görme İşlevi Ölçeği (NEI-VFQ – 25),
- Contact Lens Dry Eye Questionnaire
- Dry Eye Epidemiology Projects Questionnaire bu anketler Türkçeye çevrilerek geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır.

Oküler yüzey hastalık indeks klinikte en sık kullanılan ankettir. OYHI anketi, kuru gözün tedaviye cevabının değerlendirilmesinde, hastalığın takibinde, hastalığın şiddetinin derecelendirilmesinde de kullanılmaktadır (71).

OSDİ ANKETİ						
Aşağıdaki 12 soruyu hastanızla sorunuz ve hastanızın verdiği her cevap için uygun rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Daha sonra yanlarındaki yönlendirmeyi dikkate alarak A, B, C, D ve E kurallarını doldurunuz.						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?						
	Her Zaman	Sıklıkla	Ara Sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
1. Gözler ışığa hassas	4	3	2	1	0	
2. Gözlerde batma hissi	4	3	2	1	0	
3. Gözlerde ağrı ya da yanma	4	3	2	1	0	
4. Görmenin bulanıklaşması*	4	3	2	1	0	
5. Görme azlığı*	4	3	2	1	0	
1-5 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						
* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapmalıdır						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNÜZDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?						
	Her Zaman	Sıklıkla	Ara Sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okumuyor
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanmıyor
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanmıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor
6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?						
	Her Zaman	Sıklıkla	Ara Sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
10. Rüzgarda	4	3	2	1	0	Rüzgarda bulunmuyor
11. Düşük nemli (çok kuru) yerlerde	4	3	2	1	0	Düşük nemli yerde bulunmuyor
12. Klimalı yerler	4	3	2	1	0	Klimalı yerde bulunmuyor
10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						C:
D için A, B ve C'yi toplayınız (D = Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)						D:
Cevaplanan toplam soru sayısı (Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)						E:
$OSDİ = (D \times 25) / E$						

Şekil 2.8. OYHI© (Allergan Inc, Irvine, Calif) (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi)

3 basamaklı sorulardan oluşmaktadır. Birinci basamakta hastalığın semptomları, ikinci basamakta semptomların görsel fonksiyona etkileri, üçüncü basamakta ise çevresel faktörlerin semptomlara etkisi sorgulanmaktadır.

2.7.6.2. Gözyaşı Film Tabakası Stabilesinin Değerlendirilmesi

1. Gözyaşı kırılma zamanı (GYKZ):

Klinikte stabil olmayan gözyaşının değerlendirilmesinde kullanılan en pratik yöntem gözyaşı kırılma zamanıdır. Oküler yüzeyin boyanması için Florosein damla ya da Florosein emdirilmiş strip kullanılır. Hastadan 3-4 kez gözünü kırpması istenir. Biyomikroskopta mavi kobalt ışığı altında hastanın son göz kırpmasından kornea yüzeyinde kuru alan oluşana kadar geçen süre kayıt altına alınır. Ortalama 3 ölçüm alınır ve bu ölçümlerin ortalaması 10 sn altında ise gözyaşı stabilesinin azalmış olduğu söylenir (79).

Alternatif olarak noninvazif diğ er bir y ontemle kornea üzerine yansıtılan imajın göz kırpmanın ardından kırılmasına kadar geçen s urenin kayıt altına alınması ile belirlenir.

Gözyaşı mukus fering testi ile de gözyaşı film stabilitesi değerlendirilir. 0,5 µl gözyaşı  rneği lam üzerine alınır ve oda sıcaklığında kurutulur. Gözyaşı mikroskop lamı üzerinde kurutulduğunda g zyaşındaki çeşitli elektrolitler ile proteinlerin etkileşimine bağlı olarak karakteristik eğreli otu paterni oluştuğu görülür. Bu görüntü ışık mikroskopunda 10'luk büyütmede görülür. Evre I de fering paterni izlenir. Evre IV de ise dejenere mukus tabakası izlenir (80).

2.7.6.3. Oküler Yüzey Boyanmasının Değerlendirilmesi

Kuru gözde oküler yüzeydeki epitel hasarı, Floresein, Rose Bengal ve Lissamin yeşili ile değerlendirilebilmektedir.

1. Floresein:

Floresein sıkı bağlantıları bozulmuş ya da glikokaliks tabakası defekti olan hasarlı yüzeyel epitel hücrelerini boyar. Floresein emdirilmiş stripler ya da damla ile oküler yüzey boyanır. Mavi ışık altında incelenir. Kornea ve konjonktivadaki defektler net şekilde görülebilir. En sık punktat boyanma görülür. Kuru göz hastalığında hem tanı hem de tedavi cevabının takibinde yararlıdır. Kuru gözde interpalpebral veya inferior boyanma paterni görülmektedir (81). Boyanma paternlerinin incelenmesinde çeşitli şemalar kullanılmaktadır (82). Pratikte en sık OYBS şeması kullanılmaktadır. Panellerde A dan E ye gidildikçe hastalık şiddeti artmaktadır (81).

PANEL	EVRE	SÖZEL KARŞILIĞI
A 	0	Boyanma Yok
B 	I	Minimal Boyanma
C 	II	Hafif Boyanma
D 	III	Orta Boyanma
E 	IV	Belirgin Boyanma
>E	V	Şiddetli Boyanma

Şekil 2.9. OYBS şemasına göre oküler yüzey boyanma paternleri

2. Rose Bengal (Tetraiodotetraklorofloresein):

Rose Bengal in floresein ile boyanmaya üstünlüğü, keratinize konjonktiva epitelinin de boyanmasıdır. Kuru gözde, tipik olarak boyanma paterni, konjonktivada tabanları limbusa dönük iki üçgen oluşmasıdır (83). Fazla iritasyona sebep olabildiği için pratikte pek kullanılmamaktadır.

3. Lissamin Yeşili:

Floreseine benzer fakat beyaz ışık altında incelenir ve iyi tolere edilmektedir. Boyanma paterni olarak Rose Bengale benzer.

2.7.6.4. Gözyaşı Miktarının Belirlenmesi

1. Schirmer Testi:

Kuru göz tanısını koymak için tek başına yeterli değildir. 5x35 mm boyutlarındaki filtre kağıtları, alt kapağın 1/3 orta ile 1/3 dış hattının birleştiği bölgeye, alt konjonktival fornikse yerleştirilerek yapılır ve 5 dk sonra kağıttaki

ıslaklık miktarı not alınır. Schirmer 1 testi anestezişiz yapıldığında bazal gözyaşı ile birlikte refleks gözyaşı salgısını ölçer. 5 dk sonraki ölçümün 10 mm altında olması kuru göz yönünde anlamlıdır (82). Anestezi ile yapıldığında bazal gözyaşı salgısını ölçer. 5 dk sonra kâğıttaki ıslaklık 5 mm altında ise kuru göz yönünde anlamlıdır. Schirmer II testi refleks gözyaşını ölçer. Nazal mukozanın uyarılması ile gözyaşı refleksi tetiklenir. Beş dakika sonra ölçülen değerin 15 milimetrenin altında olması patolojiktir (51).

2. Fenol Kırmızısı Testi:

Test için fenol kırmızısı emdirilmiş pamuk iplik Schirmer testindeki gibi bir kısmı alt gözkapagının iç kısmına yerleştirilir. Fenol kırmızısı iplik gözyaşının nötre yakın pH'sı ile temas edince, sarı renkten kırmızıya döner. 15 sn sonraki ölçümde ıslak pamuk alanı 6 mm altında ise kuru göz lehine değerlendirilir. Bireyler arasındaki farklılık Schirmer'e göre daha azdır o yüzden daha güvenilirdir.

3. Menisküs Hacminin Hesaplanması:

Gözyaşı miktarının kantitatif ölçümü için kullanılır. Ölçüm için biyomikroskopi, konvansiyonel video meniskometri, optik koherans tomografi meniskometri kullanılabilir. Bu cihazlarla gözyaşı menisküs yüksekliği, alanı, derinliği ve genişliği ölçülebilir (84).

2.6.6.5. Gözyaşı Osmolaritesinin Tayini

Kuru göz patogenezindeki önemi anlaşıldıktan sonra osmolarite ölçümü daha da değer kazanmıştır. Gözyaşı osmolaritesinin artmış olması kuru göz hastalığı tanısı için en değerli sonuçlardandır. Kuru göz şiddeti arttıkça osmolarite değeri de artmaktadır (85). TearLab Osmolarity System, TearLab yardımıyla 50 nanolitre gözyaşında ölçüm alınır. Sonuç değerin >308 mOsm/L ya da iki göz arasındaki osmorite farkının >8 mOsm/l olması kuru göz lehine değerlendirilir.



Şekil 2.10. TearLab osmolarite ölçüm sistemi ve TearLab ile gözyaşı örneği alınması

2.7.6.6. İmpresyon Sitolojisi

Selüloz asetat kâğıtları özellikle üst 1/3 konjonktiva epiteli üzerine değdirilerek yüzeyel hücreler toplanır. % 96 alkol içinde tespit edilip Hemotoksilen Eozin boyası (HE) ve Periodik Asit Schiff's (PAS) ile boyanarak inceleme yapılır. Sonuçların sınıflandırılması hücre yoğunluğu, hücre morfolojisi, sitoplazmik boyanma afinitesi, nükleus/sitoplazma oranını içeren Nelson klasifikasyonu kullanılarak yapılmaktadır (82).

2.7.6.7. Oküler Yüzey Duyarlılığı

Cochet-Bonnet ya da non kontakt estezyometre ile kornea duyarlılığı ölçülmektedir. Kuru göz hastalığındaki oküler yüzeyde oluşan hasarın takibinde kullanılmaktadır.



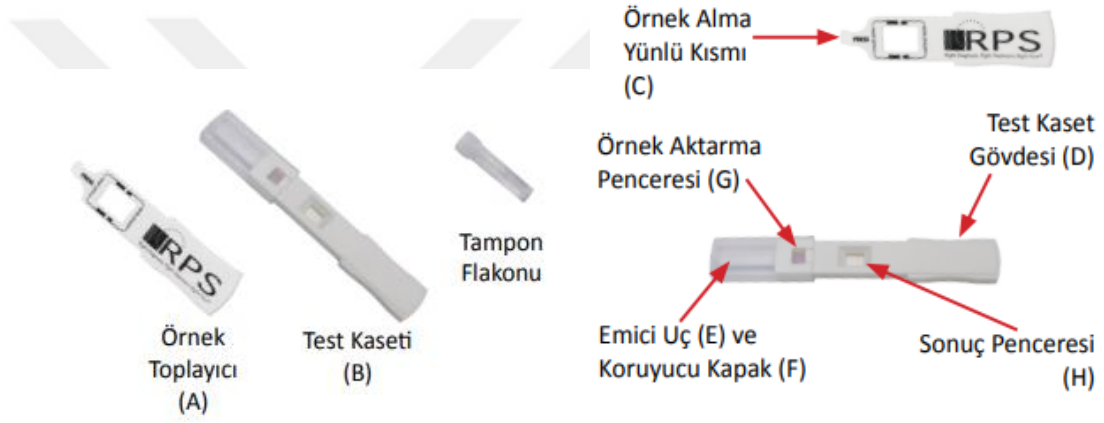
Şekil 2.11. Cochet-bonnet estezyometre ile korneal duyarlılık ölçümü

2.7.6.8. Oküler Yüzeyde İnflamasyonun Ölçülmesi

Kuru göz patogeneğinde önemli yer tutan inflamasyon varlığının ve şiddetinin tespitinde matriks metalloproteinaz, çeşitli sitokin ve kemokinler kullanılmaktadır.

InflammaDry, kuru göz durumu olduğu şüphelenilen hastalarda gözyaşında MMP-9 proteininin artmış seviyelerinin in vitro olarak saptanması için görsel ve kalitatif hızlı bir immünoassay testidir. InflammaDry, kuru göz tanısında diğer klinik değerlendirme yöntemleriyle birlikte kullanılmaktadır.

MMP-9 kuru gözlü hastaların gözyaşlarında tutarlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş nonspesifik bir enflamatuvar işarettir. MMP-9'un insan gözyaşlarında normal seviyeleri (ng/ml) 3 ng/ml ile 40 ng/ml arasındadır. Orta derece ile şiddetli kuru gözü olan hastalarda artmış MMP-9 seviyeleri klinik muayene bulgularıyla korelasyon gösterir. Kuru göz durumunda oküler tahriş ve görsel morbiditenin nedeni korneal epitelyal bariyer işlevinin değişmesidir. MMP-9 korneal epitelyal deskuamasyonu düzenlemekte fizyolojik bir rol oynuyor gibidir. Kuru gözlerde artmış MMP-9 aktivitesi bozulmuş korneal epitelyal bariyer işlevi, artmış korneal epitelyal deskuamasyon ve kornea yüzeyi düzensizliğine katkıda bulunabilir. InflammaDry, kuru göz hastalığının tanısını doğrulamak için gözyaşlarında artmış yani ≥ 40 ng/ml MMP-9 seviyelerini saptar. MMP-9 eğer gözyaşı örneğinde mevcutsa ≥ 40 ng/ml konsantrasyonlarda MMP-9'a spesifik monoklonal ve poliklonal antikorlar arasında yakalanır.



Şekil 2.12. Örnek alınması

1. Örnek toplayıcının (A) altında yer alan örnek alma yünlü kısmı(C) bulunmalıdır.

2. Göze oküler anestezi veya başka herhangi bir topikal ilaç uygulanmışsa bir örnek almadan önce en az iki (2) saat beklenmelidir. Alt kapağın iç kısmını (palpebral konjonktiva) ortaya çıkarmak için hastanın göz kapağı yavaşça indirilmelidir.

3. Örnek alma yünlü kısmını hastanın alt göz kapağının iç kısmı (palpebral konjonktiva) boyunca birkaç yere altı ila sekiz (6-8) kez yavaşça dokundurulmalıdır.

Yeterli gözyaşı örneği toplamayı sağlamak için:

- Örnek alma yünlü kısmını palpebral konjonktiva boyunca temporalden nazal yöne giderek dokundurulmalıdır.

- Hastanın göz kırpmasına izin vermek üzere her iki ila üç (2-3) dokunuşta bir göz kapağı bırakılmalıdır.
 - Altı ila sekiz (6-8) dokunuşu tamamladıktan sonra örnek toplayıcıyı beş (5) saniye daha inferior nazal palpebral konjonktivada bırakılmalıdır.
 - Numuneyi toplarken yavaşça dokunulmalıdır.

Testin kurulması

1. Test kaseti gövdesi (D) ve koruyucu kapak (F) ile test kasetini (B) bulup koruyucu kapak (F) testten çıkarılmalıdır. Açılmış test kaseti bir (1) saat içinde kullanılmalıdır.
2. Testi örnek toplayıcının (A) örnek alma yünlü kısmını (C) test kaseti gövdesinin (D) örnek aktarma penceresine (G) yavaşça yerleştirerek kurulmalıdır.
3. Test sağlam hissedilinceye kadar belirtilen yere sıkıca bastırılmalıdır.

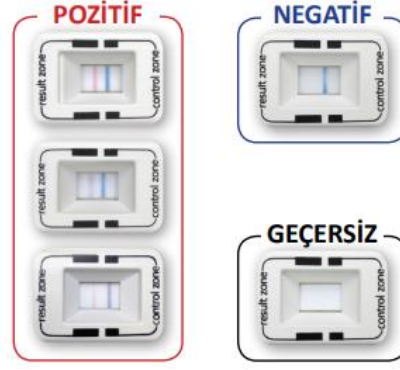
Testin Çalıştırılması

1. Emici ucu (E) tampon flakonuna, emici ucun herhangi bir şekilde bükülmediğinden emin olarak en az 20 saniye batırılmalıdır.
2. Emici ucu (E) tampon flakonundan çıkarıp, koruyucu kapağı (F) tekrar takıp, testi 10 dakika boyunca yatay bir yüzeyde düz olarak bırakılmalıdır.

Sonuçların Okunması ve Yorumlanması

Pozitif Sonuç: Kontrol bölgesinde mavi bir çizgi ile birlikte sonuç bölgesinde kırmızı bir çizgi pozitif bir sonuca işaret eder. Pozitif bir sonuç $\text{MMP-9} \geq 40 \text{ ng/ml}$ varlığına işaret eder.

Negatif Sonuç: Kontrol bölgesinde sadece bir mavi çizginin bulunması negatif bir sonuca işaret eder. Negatif bir sonuç $< 40 \text{ ng/ml}$ altında MMP-9 seviyesine işaret eder.



Şekil 2.13. Sonuçların okunması ve yorumlanması

2.7.7. Kuru Göz Tedavisi

TFOS DEWS 2 raporunda hastalığın şiddetine göre çeşitli yönetim ve tedavi seçeneklerinin uygulanmasına yönelik basamaklı tedavi algoritması yayınlanmıştır.

Tablo 2.4. TFOS DEWS 2 basamaklı tedavi algoritması

1.basamak	- Hastalığın durumu, tedavi yönetimi ve prognozu açısından hasta eğitimi verilmesi - Oral yağ asidi takviyesi gibi olası diyet değişikliklerinin belirlenmesi - Hastaların iş ve çalışma ortamlarında yapılabilecek değişikliklerin belirlenmesi - Hastalığın şiddetlenmesine sebep olan sistemik ya da topikal ilaçların belirlenip değiştirilmesi - Oküler kayganlaştırıcıların kullanımın, özellikle meibomian bez hastalığı varlığında lipid içeriklilerin önerilmesi - Kapak hijyeninin sağlanması ve sıcak kompres yapılması için önerilerin sunulması
2.basamak	- Prezervansız oküler yüzey kayganlaştırıcıların kullanılması - Demodex varlığında çay ağacı yağı içeren ürünlerin kullanılması - Gözyaşının korunması, puntum oklüzyonu - Nemlendirmeyi sağlayacak merhemlerin cihaz veya gözlüklerin kullanılması - LipidFlow gibi cihaz destekli tedaviler ile meibomian glandların ısı ile ekspresyonunun sağlanması - Anterior blefarit gibi enfeksiyona yatkın durumlarda topikal antibiyotik veya antibiyotik/steroid kombinasyonu, topikal kortikosteroid ,topikal sekretagoglar,topikal glukokortikoid olmayan immünomodülatör ilaçlar (örn.siklosporin) - Oral makrolid veya tetrasiklin kullanılması

Tablo 2.4.- devamı

3.basamak	• Oral sekretagogların • Otolog/allojenik serum göz damlasının • Terapötik kontakt lenslerin • Yumuşak bandaj lenslerin • Sert skleral lenslerin kullanılması
4.basamak	• Daha uzun süreli topikal kortikosteroidlerin kullanılması • Amniyotik membran greftlerinin örtülmesi • Cerrahi punktal oklüzyon sağlanması • Diğer cerrahi yaklaşımların (örn. tarsorafı, tükürük bezi nakli) uygulanması

2.7.7.1. Hasta Eğitimi

Kuru göz hastalığı tedavisinin uzun süreli olabileceği, hastalık sürecinin kronik olduğu hastalara söylenmelidir. Kuru göze sebep olabilecek ortamlardan uzak durarak, sıvı tüketiminin artırılması, ortamın neminin artırılması, ekran kullanımının kısıtlanması ve göz kırpması sıklığının artırılması hastalara önerilmelidir. Kuru göze sebep olabilecek altta yatan ek hastalığın primer olarak tedavisinin yapılması için hasta gerekli branşlara yönlendirilmelidir (86).

2.7.7.2. Suni Gözyaşı İle Lubrikasyon

Kuru göz tedavisi için her aşamada kullanılmaktadır. Gözyaşı osmolaritesini azaltarak, gözyaşı film stabilitesinin artırarak, oküler yüzey hasarını iyileştirerek düzgün optik sahanın oluşmasına katkı sağlar. Suni gözyaşları farklı içeriklerden oluşmaktadır. Polivinil alkol, povidon, hyalüronik asit, hidroksipropil guar, karbomer, selüloz deriveleri sık kullanılır. Lipid eksikliğine sebep olan meibomian bez fonksiyon bozukluğu için trigliseridler, fosfolipidler, hint yağı içeren suni gözyaşları kullanılır (87). Multidoz kullanımı olan ajanlar prezervan içermektedir. Bu yüzden günde 4 olacak şekilde kullanımı kısıtlanmalıdır. Prezervansız tek dozluk ajanlar ise daha sık şekilde kullanılabilir.

2.7.7.3. Antiinflamatuvar Tedavi

1.Topikal Steroidler:

Kuru gözde inflamasyonun rolü ortaya çıktıktan sonra topikal kortikosteroidlerin tedavide etkinliği anlaşılmıştır. Akut alevlenmelerde 2-4 hafta kadar kısa süreli prezervansız olarak kullanımı önerilmektedir (88).

2.Topikal Siklosporin A:

Kalsinörin fosfataz yolağını inhibe ederek IL-2 gibi T hücre aktivasyonu yaratan sitokinlerin salınımını engelleyen bir antiinflamatuvardır. İnflamasyonu azaltmasının yanında goblet hücrelerini arttırdığı ve epitel hücre apoptozisini ve metaplazisini engellediği gösterilmiştir (89).

Topikal %0.05'lik siklosporin A 2002 yılında FDA onayı almıştır. 877 hastalık bir klinik çalışmada orta ve ciddi kuru göz hastalarında siklosporin A'nın % 0,1 ve %0.05'lik konsantrasyonları kullanılmış ve her iki konsantrasyonun da tedavide objektif ve subjektif sonuçlar açısından önemli düzeyde etkili ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (90). Kullanımı açısından aktif oküler enfeksiyon ve oküler herpes simplex enfeksiyonu haricinde kontrendikasyon oluşturan bir durum yoktur. %0.05'lik siklosporin A, topikal kullanımı ile sistemik dolaşımda saptanmaz. Sistemik dolaşıma geçmesinde gebelerde yeterli çalışma yapılmadığından C kategorisindedir. Siklosporin A topikal %0.05'lik kullanımında ortaya çıkan şikayetler yanma batma ve kızarıklığıdır (91).

3.Tetrasiklinler:

Özellikle kuru göz etyolojisi altında blefarit yatıyor ya da tabloya blefarit eşlik ediyorsa tetrasiklin türevi antibiyotik ajanlar tedaviye eklenmelidir. Antiinflamatuvar etkilerinin yanında antibakteriyel ve antianjiyogenik etkileride bulunmaktadır (92). Doksisisiklin, 4 haftaya kadar günde 2 kere 20–50 mg dozunda uygulandığında en iyi tolere edilen ajandır (93).

2.7.7.4. Gözyaşı Retansiyon Tedavisi

1. *Punktum tıkaçları:*

Absorbabl ve nonabsorbabl olarak iki tip punktum tıkaçı bulunmaktadır. Bunlar kuru göz tedavisinde etkilidir. Fakat inflamasyonun baskın olduğu durumlarda önce inflamasyon tedavisi yapılarak tıkaç takılmalıdır. Çünkü inflamatuvar sitokinleri fazla gözyaşının oküler yüzeyle temasının artması semptomları şiddetlendirebilir (92). Bunun yanı sıra materyale karşı alerji geliştirenlerde, punktal ektropiyonu olanlarda ve nasolakrimal yolda enfeksiyonu olanlarda kullanılmamalıdır. Punktum tıkaçı kullanımına bağlı komplikasyonlardan en sık görülenleri epifora, tıkaçın spontan çıkması, piyojenik granülom ve enfeksiyonlardır (92).

2. *Cerrahi punktal oklüzyon*

Punktum tıkaçları ile klinik iyileşme sağlanan hastalarda ya da direk ciddi kuru gözü olanlarda punktumun elektrokoter, lazer veya yapıştırıcı ile oklüde edilmesidir. Punktoplasti ile geri döndürülebilir bunun yanında tıkaçla bağlı komplikasyon riskleri de görülmez.

2.7.7.5. Terapötik Kontakt Lensler

Oküler yüzey hasarının iyileşmesinde terapötik kontakt lensler de tercih edilebilir. Silikon hidrojel lensler yüksek oksijen geçirgenlikleri ve rölatif düşük su içeriklerinden dolayı kuru göz tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Sklera üzerine tümüyle yaslanıp korneayı örtmesi ve sıvıyla dolu bir prekorneal boşluk oluşturması sebebi ile skleral lenslerde tedavide uygulanmaktadır. Bu sayede sıvı bir bandaj olduğu için buharlaşma engellenip, hiperosmolarite azaltılır ve kornea için koruyucu bir bariyer oluşturulmuş olur (92). Enfeksiyon ve korneal vaskülarizasyon gibi komplikasyonlar göz ardı edilmemelidir (94).

2.7.7.6. Tarsorafi

Geçici veya kalıcı olarak uygulanabilir. Kapak açıklığı fazla olan vakalarda şiddetli kuru gözü önlemek amacıyla sıklıkla lateral kısımlara uygulanır böylece buharlaşma azaltılmış olur. Açık kalan kısımlar için medikal tedavi uygulanır.

Trikiyazis, piyojenik granülom, kapak kenarı deformiteleri ve keloid oluşumu gibi komplikasyonlar oluşabilir (92). Fasial paralizi gibi iyileşmesi beklenen durumlarda geçici tarsorafiler açılabilir.

2.7.7.7. Gözyaşı Sekresyonunun Uyarılması (Sekretagoglar)

Aköz veya müköz sekresyonu ya da ikisini de uyaran ajanlar için araştırmalara devam etmektedir.

Topikal ajanlar: diquafosol; rebamipid, gefarnat, ecabet sodyum (müköz sekresyon uyaranları).

Oral ajan olarak antikolinerjiklerde pilokarpin ve cevimelelin de kullanılmaktadır.

2.7.7.8. Biyolojik Olarak Gözyaşına Benzeyen Maddeler

1.Otolog serum

Otolog serum (OS) hastanın kendi kanından hazırlanan büyüme faktörleri, vitaminler, fibronektin gibi önemli bileşenleri olan bir tedavi aracıdır. Yapılan çalışmalarda kuru gözle ilişkili oküler yüzey hastalıkları, superior limbik keratokonjonktivit, Graft-Versus-Host hastalığı, oküler skatrisyel pemfigoid, rekürren veya persistan korneal erozyonlar, Stevens-Johnson sendromu, nörotrofik keratopati ve Mooren ülseri gibi hastalıkların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yapısı gereği doğal gözyaşına en çok benzeyen tedavi aracıdır (95).

2.Otolog Serum Etkileri

Epitel hücre kültürü ile yapılan çalışmalarda hücre bütünlüğünü sağlamada suni gözyaşına göre daha etkin olduğu kanıtlanmıştır.

Esqueanzi ve ark. tavşan gözlerinde laser in situ sonrası oluşan epitel hasarlarında otolog serumun hücre ölümünü azalttığı, yara yerine fibroblast ve myofibroblast göçünü artırdığını göstermişlerdir (96).

3.Otolog Serum Hazırlama Teknikleri

Antekubital venden 20-40 cc kanın antikoagülansız tüplere alınır. Otolog serum yapım aşamalarının birinci basamağı pıhtılaşmadır. Pıhtılaşma için beklenen süre yapılan çalışmalarda 2-72 saat arasında değişmektedir. Liu ve arkadaşları en üst düzeyde serum elde etmek için 22 derecede dik pozisyonda kan tüplerinin 120 dakika bekletilmesi gerektiğini göstermişlerdir (97). Bu bekleme süresinin büyüme faktörlerinde artış sağladığı kanıtlanmıştır.

İkinci basamakta kan santrifüj edilerek serum kısmı ayrıştırılır. 1500 devirde 5 dakika santrifüj önerilmektedir. Üçüncü basamakta steril şartlarda serum ayrılarak %0,9 NaCl izotonik sodyum çözeltisi yada dengeli tuz solüsyonu(BSS plus) ile sulandırılmaktadır. Maksimum etkinlik için dilusyonun %12,5-25 arasında olması önerilmektedir. Dördüncü basamakta hazırlanan otolog serum steril damlalıklara(2 cc) aktarılmalıdır. Şişeler +4 derecede buzdolabında saklanmalı 24 saat sonra şişe yenilenmelidir. Açılmamış damlalıklar -20 derecede 3 ay, +4 derecede 1 ay kadar saklanabilmektedir.

2.7.7.9. Tükrük Bezi Ototransplantasyonu

Punktal oklüzyon ve saat başı suni gözyaşı tedavisine rağmen geçmeyen şiddetli kuru göz tedavisinde ya da sadece aköz yetmezliği olan ciddi kuru göz hastalarında submandibuler tükrük bezi transplantasyonu uygulanabilmektedir. Komplikasyon olarak tükrük bezinin osmolaritesi gözyaşına göre daha düşük olduğu için geçici korneal ödem görülebilir (98).

2.7.7.10. Diğer Tedaviler

1.Esansiyel yağ asitleri

Yapılan çalışmalarda Omega-3'ten zengin diyetle beslenmenin kuru göz riskini azalttığı gösterilmiştir. Omega-6 yağ asidi ile kuru göz arasında direkt bir ilişki bulunamamasına rağmen yüksek Omega-6/Omega-3 oranının kuru göz riskinin arttığı gösterilmiştir. Çünkü Omega-6 yağ asidi proinflamatuvar sitokin ve araşidonik asidin öncüsü iken Omega-3 yağ asidi antiinflamatuvar özellik göstermektedir (99).

2.Hormon Tedavisi

Oküler yüzey, gözyaşı ve meibomian bezler üzerinde androjen reseptörleri bulunmaktadır. Gözyaşı salgılanmasında ve inflamasyonun baskılanmasında bu androjen reseptörlerinin etkili olduğu gösterilmiştir (100). Androjenlerin topikal uygulamaları ile ilgili klinik çalışma bulunmamasına rağmen klinikte kullanımının yararlı olabileceği düşünülmektedir. Östrojenin de hem sistemik hem de topikal kullanımının kuru göz semptomlarını gerilettiği gösterilmiştir (101).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif olarak planlanan bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda takip edilen ve glokom tanısı konmuş ve topikal antiglokomatözlere karşı oküler yüzey toksisitesi gelişen 33 hastanın 33 gözü dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ikisinin takip süresi olan bir ay içerisinde GİB'i regule edilememesi nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalar topikal antiglokomatözleri tolere edemeyen glokom cerrahisi planlanan ve cerrahi öncesi oküler yüzeyi rahatlatılmaya çalışılan hastalardan oluşmaktadır. Çalışma aşamaları Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak planlandı. Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' u onayı (karar no:2021-194) (Ek-1) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu onayı (Ek-2) (karar no:E-66175679-514.04.01-555592, tarih:04.10.2021) alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Tüm hastalardan aydınlatılmış gönüllü onam formları alınarak arşivlendi. *Çalışma aynı zamanda Bilimsel araştırma Projesi niteliğinde Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir.(karar no:2021-025, tarih:17.05.2021, bütçe:18.915,40 tl)*

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya topikal antiglokomatözlere karşı oküler yüzey toksisitesi gelişen hastalar dahil edilmiştir. Oküler yüzey toksisitesi hastaları sadece Brimonidin %0,15 (Alphagan-P®), Dorzolamid %2+Timolol %0,5 (Tomec®) ve Latanaprost %0,005 (Xalatan®) preparatlarını kullanan hastalardan seçilmiştir. Burda amaç farklı marka ve firmalar tarafından üretilen preparatlarda muadil olmasına rağmen farklı miktarlarda BAK bulunabilmektedir. BAK düzeyini standardize edebilmek için sadece bu üç antiglokomatöz preparatı kullanan hastalar dahil edilmiştir. Bunların hepsi topikal antiglokomatözleri kesilip oral karbonik anhidraz kullanımında sakınca olmayan hastalardan oluşmaktadır. Hastalar iki gruba randomize edilmiştir. Tüm hastaların bir ay boyunca topikal antiglokomatözleri kesilmiştir. Oral karbonikanhidraz (Diazomid® 250 mg) ajanı 4x1 şeklinde tedaviye eklenmiştir.

Aynı zamanda oluşabilecek sistemik yan etkileri azaltabilmek için günde 1x1 Kalinor® efervesan tablet verilmiştir. 1.gruptaki hastalara prezervansız suni gözyaşı verilirken 2. gruptaki hastalara otolog serum verilmiştir. Suni gözyaşı preperatı olarak Refresh® tek dozluk damla günde 8 kez hasta göze kullanılmak üzere hastalara reçete edilmiştir. Otolog serum hazırlanması için hastalardan sarı kapaklı jelli kan tüplerine(jelli serum ayırma tüpü) iki tüp venöz kan alınmıştır, 30 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra 4000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilerek serum kısmı ayrıştırılmıştır. Bu serum daha sonra %0.9'lık NaCl ile %20 konsantrasyonda olacak şekilde steril göz damlası şişelerine hazırlanmıştır. Otolog serum kan ürünü olması nedeniyle buzdolabında saklanması ve soğuk olarak günde 8 defa uygulanması hastalara öğütlenmiştir.

3.2. Değerlendirme ve Takip

Tedavi bir ay süre ile uygulanmıştır. İlk tedavi başladıktan iki hafta sonra göz içi basıncı kontrolü amacı ile hastalar kontrole çağırılmıştır. Göz içi basıncı değerleri istenen değerler içinde olan hastalarla tedaviye devam edilmiştir. Tüm hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, EİDGK, GİB, antiglokomatöz kullanım süresi not alınmıştır. Hastaların GİB değerlerini santal kornea kalınlığına(SKK) göre optimize etmek için 'Düzeltilmiş GİB = Ölçülen GİB – (SKK –545)/50x2,5 mm Hg' formülünü kullanarak tekrar hesaplanmıştır (102). Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yanma, batma, çapaklanma, kızarıklık gibi semptomları ve kemozis, folliküler reaksiyon, kapak kenarında keratinizasyon, kapak kenarında telenjiyektazi, punktat boyanma, konjonktival sineşi, köpüklü gözyaşı, limbal vaskülarizasyon, perioküler egzema gibi klinik semptomları kayıt altına alınmıştır. Hastanın biyomikroskopik olarak görüntüleri kayıt altına alınarak tedavi öncesi ve sonrası kıyaslanarak azalma olup olmadığı not alınmıştır. Tüm hastaların tedavi başlangıcında ve tedavinin sonundaki 1. ayda GYKZ, OYBS, Schirmer testi, korneal duyarlılık ölçümü (Cochet Bonnet Estezyometri), OYHİ, meibografı kayıp derecesi ve kayıp alanı, konjonktivada MMP-9 varlığı ölçümleri yapılmıştır. Sonuçların birbirini etkilememesi için aşağıda belirtilen sırayla ve testler arasında 10 dk beklenerek yapılmıştır.

Ön segment fotoğrafı(TOPCON Slit Lamp, SL-D701-TOPCON IMAGEnet-i base)yarıklı lamba biyomikroskopuna eklenen ön segment kamerası ile kayıt ettiğimiz hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulgularını karşılaştırdık.

Meibografi testi için kornea topografisi (CSO, Sirius Korneal Topografi, İtalya) cihazı içerisinde bulunan meibografi modülü ile alt ve üst göz kapağının fotoğraflarını çekerek infrared görüntülerden bez kaybı derecesini ve kayıp alan oranını belirledik.

OYHI: Oküler yüzey semptom skorlaması olan bu 10 soruluk anketi tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm hastalarımıza uyguladık.

Cochet–Bonnet estezyometri ile korneal duyarlılık testi: Estezyometri cihazı uzunluğu 6 cm'ye kadar uzanan ince, geri çekilebilir naylon bir monofilaman içeren bir cihazdır. Cihaz uzunluğu ayarlanarak değişken basınç uygulanabilir. Kornea üzerine uygulanan basınç ile kornea duyarlılığını ölçtük.

InflammaDry testi: Alt göz kapağından yeterli miktarda gözyaşını toplayan kit ucu ölçüm aletine yerleştirilerek konjonktivadaki MMP-9 seviyesinin ≥ 40 ng/m olması ile pozitiflik vermektedir.

Gözyaşı kırılma zamanı: Floresein damla uygulanmasından sonra hastanın üç kez gözünü kırpması ve daha sonra gözlerini açık tutarak bakmasını istedik. Kobalt mavisi altında korneadaki kuru noktanın oluşma süresini kayıt altına aldık.

Oküler yüzey boyanma skoru: Floresein damla ile boyanmış korneal yüzeydeki punktat boyanmaları kobalt mavisi ışık altında değerlendirerek OYBS şemalarına göre boyanma şeklini derecelendirdik.

Schirmer testi: Topikal anestezi uygulanmadan Schirmer kâğıdı (BioSchirmer, Biotech) bir uçtan 5 mm kıvrılarak alt göz kapağının orta ve üçte bir lateral kısmının kesişimine yerleştirdik. Schirmer kâğıdı yerleştirildikten sonra hastadan karşıya bakması ve normal şekilde göz kırpmasını istedik. Schirmer kâğıdı yerleştirildikten beş dakika sonra alınarak çıkan sonucu kayıt ettik.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş üstü hastalar
2. Topikal antiglokomatözlere toksisitesi gelişen hastalar
3. Oral karbonik anhidraz tedavisini tolere edebilen hastalar
4. Topikal tedavisi kesilip oral tedavi ile göziçi basıncı regülasyonu sağlanabilen hastalar

3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. 2.hafta kontrolünde göz içi basıncı oral karbonikanhidrazlarla regule edilemeyen hastalar
2. Gebelik ve emzirme
3. Geçirilmiş ciddi oküler travma öyküsü
4. Son altı ay içerisinde antiglokomatöz göz damlası dışında göz damlası kullanımı
5. Aktif oküler enfeksiyon veya allerji varlığı
6. Gözyaşı fonksiyon testleri sonuçlarını etkileyebileceği düşünülen kapak, kirpik deformitesi, nazolakrimal kanal tıkanıklığı bulunması
7. Son bir yıl içerisinde intraokuler cerrahi veya refraktif cerrahi öyküsü
8. Kontakt lens kullanımı
9. Oküler yüzeyi etkilemesi muhtemel sistemik hastalıklar
10. Oküler yüzeye etkisi olabilecek sistemik ilaç kullanımı olması (antihistaminik, antidepresan, diüretik, kortikosteroid, immunmodülatörler ve oral kontraseptifler.)

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc.) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama $\pm$ standart sapma belirtildi. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizi yapıldı. (Q-Q Plot) Hasta verilerinin istatistiksel anlamlı fark gösterip göstermediğini belirlemek için tek örneklem t testi ve bağımlı gruplar t testi kullanıldı. Veriler arası korelasyonu

göstermek için Pearson Korelasyon Analizi yapıldı. P 0.05 anlamlılık düzeyi kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler ile gösterildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 31 hastanın 31 gözü dahil edildi. Yaş ortalaması $63,16 \pm 9,04$ yıl idi. Tüm hastalar antiglokomatöz kullanımına bağlı oküler yüzey toksisitesi oluşturan hastalardan oluşmaktadır. Suni gözyaşı kullanılan grupta ortalama yaş $62,4 \pm 6,1$ yıl ve otolog serum kullanılan grupta ortalama yaş $63,8 \pm 11,2$ yıl idi. Yaşın homojen dağılımı tedavi sonuçlarını etkileyecek bir faktör oluşturmamaktadır. Erkek hastaların sayısı 27 (%77,4), kadın hastaların sayısı 4(%22,6) idi. Kadın hastaların iki gruba dağılımı eşitti. Hastaların ortalama ilaç kullanım süresi $7,16 \pm 5,29$ yıl idi. Bu süre suni gözyaşı kullanılan grupta $6,8 \pm 6,2$ yıl; otolog serum kullanılan grupta $7,5 \pm 4,4$ yıl idi.

Hastalarımızın tümünde tedavi öncesi ve 1. ay tedavi sonrası fundus bakılarında fundus bulguları ve optik disk morfolojisinde değişiklik olmamıştır. 0.vizit c/d oranı $0,71 \pm 0,21$ dir. 1.ay vizitinde c/d oranı $0,71 \pm 0,21$ ölçülmüştür.

Tablo 4.1. Sunigözyaşı ile tedavi edilen grupta demografik verilerin değişimi

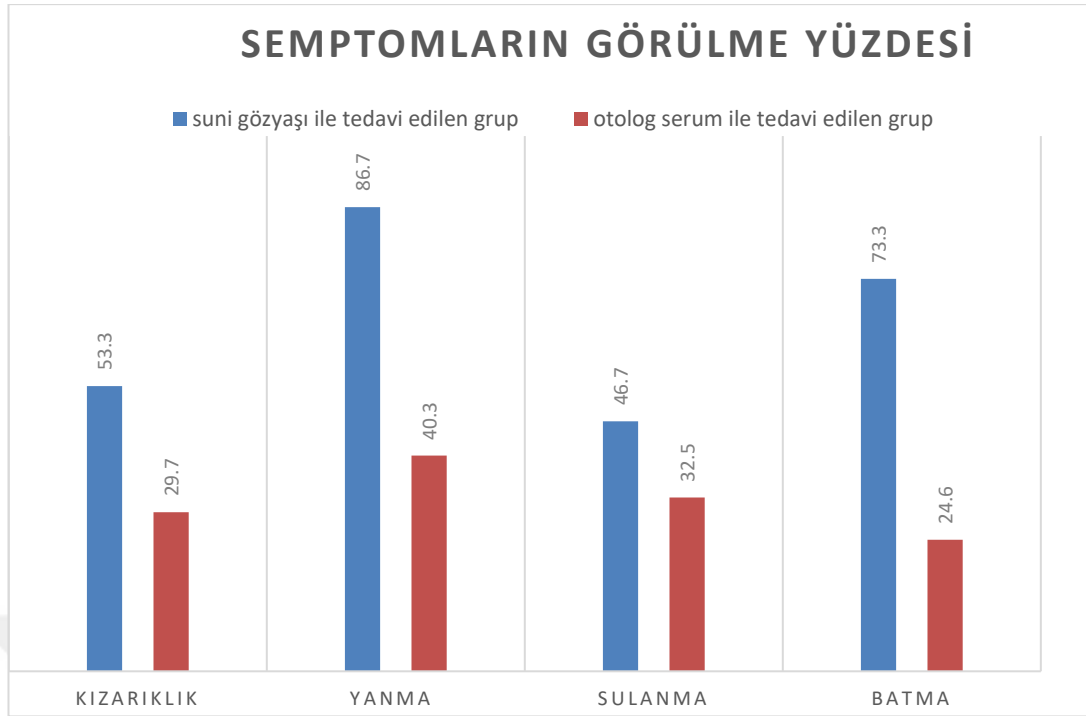
	0.vizit	1.ay vizit	P değeri
EİDGK (Snellen)	$0,56 \pm 0,34$	$0,56 \pm 0,34$	-
Göz içi basıncı (mmHg)	$16,07 \pm 6,35$	$19,33 \pm 7,60$	0,001
Düzeltilmiş GİB	$15,01 \pm 6,69$	$18,27 \pm 7,12$	0,001

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği GİB: Göz içi basıncı

Tablo 4.2. Otolog serum ile tedavi edilen grupta demografik verilerin değişimi

	0.vizit	1.ay vizit	P değeri
EİDGK (Snellen)	$0,48 \pm 0,37$	$0,48 \pm 0,37$	-
Göz içi basıncı (mmHg)	$15,88 \pm 5,21$	$18,69 \pm 6,29$	0,001
Düzeltilmiş GİB	$14,83 \pm 6,46$	$17,46 \pm 7,27$	0,001

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği GİB: Göz içi basıncı



Şekil 4.1. Semptomların görülme yüzdesi grafiği

Kızarıklık, yanma, batma, sulanma ve çapaklanma şikayetleri ile başvuran hastalarımızın 1. ay sonunda suni gözyaşı ile tedavi edilen grupta kızarıklık şikayeti %55,3' e, yanma %86,7, sulanma % 46,7, batma %73,3 ve çapaklanma şikayetleri %33,3 oranına gerilemiştir. Otolog serum ile tedavi edilen grupta ise 1. ay sonunda şikayetler kızarıklık %29,7, yanma %40,3, sulanma %32,5, batma %24,6 ve çapaklanma ise %14,6 oranına gerilemiştir. Her iki tedavi de tüm semptomlarda orantısal olarak iyileşme sağlamış görünmektedir.

Tablo 4.3. Semptomlar açısından tedavi etkinliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması tablosu

Semptomlar	Suni gözyaşı grubunda tedavi etkinliği p değeri	Otolog serum grubunda tedavi etkinliği p değeri	Gruplar arası tedavi etkinliğinin kıyaslanması p değeri
Kızarıklık	0,024	0,018	0,680
Yanma	0,832	0,047	0,043
Sulanma	0,020	0,029	0,722
Batma	0,647	0,012	0,039

Semptomların iyileşme oranlarını istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde ise suni gözyaşı ile tedavi edilen grupta kızarıklık ($p= 0,024$), sulanma ($p=0,020$) şikayetlerinde anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir. Otolog serum kullanılan grupta ise kızarıklık ($p= 0,018$), yanma ($p= 0,047$), sulanma ($p= 0,029$) ve batma ($p= 0,012$) semptomlarında anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir. Otolog serumun suni gözyaşına üstünlüğü yanma ($p= 0,043$) ve batma ($p=0,039$) semptomlarında görülmüştür.

Tablo 4.4. Tedavi sonrasında gruplardaki bulguların değişimi tablosu

	Suni gözyaşı tedavi grubu	Otolog serum tedavi grubu	P değeri
Konjonktival hiperemi (%)	53,3	18,75	0,044
Kemozis (%)	40	6,25	0,025
Follüküler reaksiyon (%)	53,3	25	0,106
Kapak kenarlarında keratinizasyon (%)	0	0	-
Kapak kenarlarında telenjektazi (%)	40	12,5	0,080
Puntat boyanma (%)	13,3	0	0,131
Konjonktival yapışıklıklar (%)	26,6	0	0,027
Köpüklü gözyaşı (%)	0	0	-
Korneal vaskülarizasyon, limbal yetmezlik (%)	26,6	0	0,027
Kapak kenarında egzema (%)	0	0	-

Tablo 4.5. Suni gözyaşı kullanılan grupta oküler yüzey parametrelerinin değişim tablosu

Bulgular	0. vizit	1. ay vizit	P değeri
Schirmer's testi(mm)	9,20±6,18	8,26±4,75	0,546
GYKZ(sn)	8,46±6,12	10,46±7,02	0,005
OYBS	1,60±1,18	0,87±1,30	0,006
Korneal Duyarlılık(mm)	4,38±5,66	3,64±4,19	0,164
MMP-9 Pozitifliği(%)	100	73,3	0,120
OYHİ	64,86±23,01	60,41±21,40	0,004
Meibografi derecesi	2,40±0,91	2,40±0,91	-
Meibografi kayıp alan oranı(%)	49,53±19,16	49,53±19,16	-

GYKZ: Gözyaşı kırılma zamanı OYBS: Oküler yüzey boyanma skoru

MMP-9: Matris metalloproteinaz-9 OYHİ: Oküler yüzey hastalık indeksi

Suni gözyaşı ile tedavi edilen grupta hastaların GYKZ (p= 0,005), OYBS (p=0,006) ve OYHİ (p= 0,004) anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir. Fakat Schirmer testi(p= 0,546), korneal duyarlılık (p=0,164) ve konjonktivadaki MMP-9 pozitiflik yüzdesinde(p=0,120) anlamlı iyileşme gösterilememiştir

Tablo 4.6. Otolog serum kullanılan grupta oküler yüzey parametrelerinin değişimi tablosu

Bulgular	0.vizit	1.ay vizit	P değeri
Schirmer's testi (mm)	13,25±11,25	15,31±8,63	0,140
GYKZ (sn)	4,25±3,56	8,56±3,52	0,001
OYBS	0,63±0,71	0,01±0,01	0,003
Korneal Duyarlılık (mm)	2,10±3,29	1,16±1,01	0,016
MMP-9 Pozitifliği (%)	100	63,78	0,082
OYHİ	55,51±20,77	44,33±18,72	0,001
Meibografi derecesi	2,06±0,57	2,06±0,57	-
Meibografi kayıp alan oranı (%)	36,91±12,33	36,91±12,33	-
<i>GYKZ: Gözyaşı kırılma zamanı</i>		<i>OYBS: Oküler yüzey boyanma skoru</i>	
<i>MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9</i>		<i>OYHİ: Oküler yüzey hastalık indeksi</i>	

Otolog serum ile tedavi edilen grupta tedavi sonrasında GYKZ (p=0,001), OYBS (p= 0,003) ve OYHİ (p=0,001) anlamlı iyileşme saptanmıştır. Schirmer testi (p= 0,140), MMP-9 pozitiflik yüzdesi (p= 0,082) ve korneal duyarlılık (p=0,164) anlamlı bir iyileşme gösterilememiştir.

Tablo 4.7. Oküler yüzey parametreleri açısından tedavi etkinliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması tablosu

Suni Gözyaşı Ve Otolog Serum Gruplarının Tedavi Etkinliklerinin Karşılaştırılması p Değeri	
Schirmer's testi (mm)	0,240
GYKZ (sn)	0,464
OYBS	0,042
Korneal Duyarlılık (mm)	0,029
MMP-9 Pozitifliği (%)	0,474
OYHİ	0,061
Meibografi derecesi	0,391
Meibografi kayıp alan oranı (%)	0,415
<i>GYKZ: Gözyaşı kırılma zamanı; OYBS: Oküler yüzey boyanma skoru</i>	
<i>MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9; OYHİ: Oküler yüzey hastalık indeksi</i>	

Her iki tedavi grubunu ele aldığımızda oküler yüzey parametreleri açısından tedavi sonucunda otolog serum grubunda OYBS ($p= 0,042$) ve korneal duyarlılık ($p=0,029$) açısından suni gözyaşına göre anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Tedavi sonuçlarına göre Schirmer testi($p=0,240$) , GYKZ ($p=0,464$), OYHİ ($p=0,061$), MMP-9 pozitiflik yüzdesi($p= 0,474$) , meibografi kayıp derecesi($p= 0,391$) ve meibografi kayıp alan oranı ($p= 0,415$) açısından tedavi gruplarının birbirine üstünlükleri anlamlı bulunmamıştır.



5. TARTIŞMA

Glokom, kronik, ilerleyici, potansiyel olarak körlüğe sebep olan bir optik nöropatidir (103). Glokom patogeneğinde kanıtlanmış ve görme alanında kayıp oranını azaltan en önemli mekanizma olarak GİB'in düşürülmesidir. Dolayısıyla glokom tedavisinde öncelikli olarak tekli topikal antiglokomatöz damlalar kullanılmaktadır (104). Fakat glokom hastaları hedef GİB'e ulaşmak için çoğunlukla çoklu ilaçlar kullanmaktadır. Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması hastaların %50-75 oranında hedef göz içi basınçlarına ulaşmak için iki veya daha fazla ilaca ihtiyaç duyduğunu bildirmiştir (105). Bu da hastaların maruz kalmış oldukları prezervan miktarını arttırmakta ve oküler yüzey hastalıkları prevelansını arttırmaktadır (106). Glokom hastalarında oküler yüzey hastalığı %40-59 oranında bildirilmiştir (107). Glokom toksisitesinde mekanizma ilacın etken maddesinden çok koruyucu maddelerden kaynaklandığı kanıtlanmıştır. Özellikle BAK'ın kornea epiteli, konjonktiva ve trabeküler ağ gibi birçok yapıda sitotoksik etkisi olduğu aynı zamanda lipid yapısı da bozduğu gösterilmiştir, moleküler yapı olarak deterjan benzeri nitelikler sergileyen bir kuarterner amonyum türevidir. (2). BAK, apoptozu ve nekrozu indükler ve kornea epitelindeki okludin miktarını azaltır (108). Ayrıca, BAK'ın proinflatuar sitokinler interlökin-1 (IL-1), IL-10, IL-12, C-reaktif protein ve tümör nekroz faktörünün in vitro upregülasyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir (109). BAK'ın hem in vitro hem de çeşitli insan hayvan deney çalışmalarında oküler yüzeye toksik etkisi kanıtlanmış olduğu için BAK yerine kullanılabilecek sofzia poliquad gibi koruyucularla daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir (110).

Rossi ve ark. glokom hastalarında kuru gözün etkilediği yaşam kalitesi çalışmasında 2 ve daha fazla etken maddeli ilaç kullanan hastalarda %40, tek ilaç kullanan grupta %11, kontrol grubunda ise oküler yüzey hastalık oranını %5 olarak bulmuştur (111). Zemba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubunda kuru göz prevelansı %23, glokom hastalarının bulunduğu grupta kuru göz prevelansı %63 bulunmuştur(112). Sahlu ve ark. 320 hasta ile yaptığı çalışmada 160 glokom hastasında OYHI skoru ile hafif düzeyde kuru göz semptomları %86, kontrol

grubunda %76 oranında bulunmuştur. Hasta grupta %66 korneal boyanma, %49 GYKZ'da uzama,%57 Schirmer pozitifliği görülürken, kontrol grubunda bu oranlar sırası ile %50,%45,%52 bulunmuştur. Korneal boyanma ve GYKZ'da bozulma kullanılan damla adedi ve doz miktarı ile korele bulunmuştur (113).

2006'da Tsai ve ark. şiddetli oküler yüzey hastalığı olan hastalarda glokom prevalansının %66 olduğunu gözlemlemiştir (114).2015'de Ramli ve ark. topikal antiglokomatöz ilaçları kullananlarda oküler yüzey hastalığının sık görüldüğü ve anormal GYKZ, artan sayıda göz damlası ve Benzalkonyum Klorür içeren göz damlası ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (115).2008' de Leung ve arkadaşları glokom hastalarının %59'unun oküler yüzey hastalığı olduğunu bildirmişlerdir.

Leung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada her ilave BAK içeren göz damlası, lissamine yeşili boyama testinde anormal sonuçlar gösterme olasılığının yaklaşık 2 kat artmasıyla ilişkilendirdiği sonucunu çıkarmıştır (2). Aynı zamanda 2012' de Skalicky'nin hafif, orta, şiddetli glokom hastası ve kontrol grupları ile yapmış olduğu çalışmada çıkan glokom şiddeti arttıkça artan oküler yüzey hastalığı sonucunu doğrular niteliktedir(116) . Bunu glokomun şiddeti arttıkça artarak kullanılan topikal ve prezervan maruziyetine bağlayabiliriz. Çalışmamızda kullanılan BAK konsantrasyonlarını standardize edebilmek için tüm hastaların aynı preparatları ve benzer dozlarda kullanmış olmasına dikkat ettik.

Kuru gözün erkeklere kıyasla kadınlarda daha çok olduğu ve yaşla beraber bu oranın arttığı belirtilmiştir (117). Literatürden farklı olarak biz glokom toksisitesine bağlı oküler yüzey hastalığını erkeklerde daha yüksek oranda saptadık.

Tedavi sürecinin sonunda her iki grupta GİB artış göstermiştir. Ama bu artış görme keskinliğinde ve optik diskte morfolojik değişikliklere yol açmamıştır. Takip süresinin kısalığı bu değişikliklerin olmamasının sebebi olabilir. Tüm hastalar oftalmolojik açıdan bir kayıp yaşamadan oküler yüzeyi rahatlatılarak glokom cerrahisine alınmıştır. Biz hastalarımızın GİB ölçümlerini değerlendirirken SKK'na göre düzenlenmiş GİB değerlerini de elde ettik. Doughty ve Zaman tarafından SKK'nın GİB ölçümleri üzerindeki etkisi üzerine yapılan bir meta-analizde özetlendiği üzere birçok çalışmada SKK ve GİB'in birbiriyle ilişkili veya birbirine

bağımlı olduğu gösterilmiştir (118). Daha ince kornea kalınlığının GİB değerini yanlış düşük, daha kalın kornea kalınlığının ise GİB değerini yanlış yüksek gösterdiği kanıtlanmıştır. Bizde GİB değerlerini optimize etmek için ‘Düzeltilmiş GİB = Ölçülen GİB – (SKK –545)/50x2,5 mm Hg’ formülünü kullandık (102). GİB değerlendirilmesinde önemli parametrelerden olan SKK’ına BAK etkisi henüz bilinmemektedir. Kornea kalınlığına etkisinden dolayı GİB yanlış değerlendiriliyor olabilir. Bu nedenle glokom hastalarında GİB takibi yapılırken SKK’a göre düzeltilmiş GİB daha güvenilir sonuçlar verecektir.

Topikal olarak tedavi edilen glokomlu hastalar, benzer bir kontrol grubuna göre daha sık oküler yüzey hastalığı gösterdiği sonucu çok farklı klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu durumun hastaların yaşam kalitesini çok ciddi etkilediği düşünülecek olursa göz yüzeyindeki patolojik bulguların zamanında tespiti ve tedavisi için glokomlu hastalarda oküler yüzey durumu düzenli olarak değerlendirilmelidir sonucuna varabiliriz.

Soriano ve ark. 2021 yılında yaptıkları çalışmada glokom hastalarında meibomian bezlerdeki yapı ve fonksiyonların etkilenecek kaybın daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (119). Arita ve ark.’nın glokom hastaları ve kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hastalar üst ve alt göz kapaklarının meibomian bezleri gözlemlenerek ve temassız meibografi (meiboskor) kullanılarak skorlanmıştır. Arita meibografide kayıp derecesini, derece 0’dan (meibom bezleri kaybı yok) derece 3’e (toplam meibom bezi alanının >2/3 kaybı) kadar her göz kapağı için puanlanmıştır. Kapak kenarı anormalliği, meiboskor ve meibomian skorları, glokom hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(P < 0.001) (120).

Çalışmamızdaki tedavi sonucunda meibografi kayıp alan derecesi ve kayıp alan oranındaki istatistiksel anlamlı olmayan değişiklikleri, meibomian bezlerindeki geri dönüşümü olmayan değişikliklere ya da tedavimizin kısa süreli olmasına bağlayabiliriz. Aynı zamanda yüksek kayıp derecesi ve kayıp alan oranı hastalarımızda ciddi derecede etkilenecek meibomian fonksiyonları olduğunu kanıtlamaktadır.

Çalışmamızda test sonuçlarımızı değerlendirirken Cochet-Bonnet estezyometre ile korneal duyarlılık ölçümü yaptık. Bu ölçümlerde 1. grupta tedavi öncesi ve sonrasında korneal duyarlılıkta anlamlı bir artış olmazken, 2. grupta tedavi öncesi ve sonrası bir iyileşme saptanmıştır. Aynı zamanda glokom toksisitesine bağlı oküler yüzey sorunu olanlarda otolog serum kullanımının da prezervansız suni gözyaşı kullanımına istatistiksel olarak üstünlüğü olduğu kanıtlanmıştır. Martone ve ark. glokom hastalarında azalmış sub-bazal korneal sinir yoğunluğu olduğunu, azalan sinir sayısının ve alt bazal liflerin kıvrımlılığının artmasının korneal hipoesteziye sebep olduğunu göstermişlerdir (121). Azalmış korneal duyarlılık gözyaşı sekresyonunu da azaltmakta ve glokom hastalarında oküler yüzey toksisitesini pekiştirmektedir. Bizim çalışmamızda da azalmış korneal duyarlılık bunu desteklemektedir.

Walker ve ark. OYHI kullanılarak kuru göz değerlendirmesinin zorluklarından birinin korneal hipoestezi olabileceğini çalışmalarında vurgulamışlardır (122).

Leon ve ark. 2016 yılında glokom hastaları ve kontrol grubu içeren 182 göz ile yaptıkları çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa kronik topikal antiglokomatöz kullananlarda korneal ve konjonktival hassasiyetin azalmış olduğunu göstermişlerdir. Bunun da glokom veya oküler hipertansiyon için tedavi edilen hastalarda tipik olarak bulunan belirti ve semptomlar arasındaki korelasyon eksikliğini açıklayabileceğini vurgulamışlardır (123).

Kuru gözle ilgili belirti ve semptomları hafifletmek için en yaygın tedavilerden biri, elektrolitler, sürfaktanlar ve hiyalüronik asit gibi çeşitli viskozite ajanları ile hipotonik veya izotonik tamponlu çözeltiler içeren kayganlaştırıcıların kullanılmasıdır. Hiyalüronik asit, mükemmel bir su tutma ve kayganlaştırıcı özelliklerinin yanı sıra, göz kırpmalar sırasında görmeye yardımcı olan ve göz kırpmalar arasında oküler yüzeyin hidrasyonunu ve kayganlığını koruyan viskoelastik etkilere sahip, doğal olarak oluşan bir polisakkarittir. Kuru göz tedavisi için klinik uygulamada genellikle %0,1 ile %0,4 arasındaki daha yüksek hiyalüronik asit konsantrasyonları kullanılır (124).

Teorik olarak, otolog serum(OS) göz damlaları, OS'nin sadece yağlama sağlamak için lakrimal bir ikame işlevi görmediği, aynı zamanda doğal gözyaşlarını daha yakından taklit etmelerine izin veren diğer biyokimyasal bileşenleri içerdiği varsayımıyla geleneksel tedavilere göre potansiyel bir avantaj sunar. OS uygulaması, kuru göz hastalarında üçüncü basamak tedavi olarak popülerlik kazanmıştır. Bu konuda yayınlanmış çalışmalar, otolog serumun kuru göz tedavisinde etkili olabileceğini göstermektedir (5).

Bizim çalışmamızda da amaçladığımız otolog serum ve prezervansız suni gözyaşı kullanımının oküler yüzeye etkilerini kıyaslayan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Çelebi ve ark. yaptığı şiddetli kuru göz hastalarında otolog serum ve prezervansız suni gözyaşını kıyasladıkları prospektif çift kör randomize çapraz çalışmada otolog serum OYHİ skorunda ve GYKZ'da daha yüksek düşüş sağlamıştır. Schirmer ve OYBS derecelendirmesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. (125).

Kojima ve ark. ise şiddetli Sjögren sendromu olan ve Sjögren sendromu olmayan tüm kuru göz hastalarına iki haftalık tedavi aralığında günde 6 defa 1'er damla olacak şekilde prezervansız suni gözyaşı tedavisi uygulamıştır. 10 kişilik rastgele gruplara ayrılan hastalardan grubun biri prezervansız suni gözyaşı tedavisine devam ederken diğer gruptakiler ise %20'lik otolog serum ile tedavi edilmiştir. Bu gruplar kıyaslandığında otolog serumun 2 haftalık tedavi süreci sonunda OYHİ, GYKZ, Florosein ve Rose Bengal boyanma skorlarında anlamlı iyileşme sağladığı kanıtlanmıştır (126).

Tsuruya ve ark. 27 erkek hastanın 54 gözü ile yaptıkları LASIK sonrası otolog serum ve prezervansız suni gözyaşı verdikleri çalışmada post op değerlerde otolog serumun GYKZ ve Rose Bengal boyanma skorlarında otolog serumun üstünlüğü gösterilmiştir. Schirmer ve Florosein ile boyanma değerleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Otolog serum göz damlası grubunda preoperatif değerlere göre sırasıyla LASIK sonrası 3. ayda GYKZ'ı artmıştır. 1. ayda Rose Bengal skoru ve 3. ayda

Florosein skoru daha düşük, 1. ayda Florosein skoru daha düşük bulunmuştur. Yapay gözyaşı grubunda tüm değerler (Schirmer testi, gözyaşı GYKZ, Rose Bengal skoru ve floresein skoru) LASIK öncesi ve sonrası arasında fark göstermemiştir. Otolog serum göz damlası ve suni gözyaşı grupları arasında kuruluk için subjektif skorlarda hiçbir fark kaydedilmemiştir (127).

Tananuvat ve ark. bilateral şiddetli kuru göz hastaları ile yaptıkları çalışmayı prospektif olarak yürütmüş ve bir göze otolog serum diğer göze plasebo amacı ile salin solüsyonu vermişlerdir. Hastaların 2. ay kontrollerinde her iki gözünde rahatsızlık, yabancı cisim hissi, kuruluk ve fotofobi gibi subjektif semptomları iyileşmiştir. Her iki gözde de Schirmer, Florosein ve Rose Bengal boyanma skoru, GYKZ, konjonktival impresyon sitolojisinde iyileşme görülürken bu oran otolog serum ile tedavi edilen grupta daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu iyileşme farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (128).

Urzua ve ark. erişkin şiddetli kuru göz sendromlu hastalarda %20'de seyreltilmiş otolog serum göz damlaları ile kısa süreli (iki hafta) topikal tedaviyi geleneksel yapay gözyaşı tedavisiyle karşılaştıran çift kör, randomize, çapraz geçişli bir klinik çalışma yürütmüşler. Otolog serum tedavisi, geleneksel tedaviye (%22) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek OYHI düşüşü (%50) göstermiştir. Hedef parametrelerinde OYBS ve GYKZ da önemli bir değişiklik olmamıştır (129).

Wang ve ark. 267 hastalık 7 randomize kontrollü çalışmayı derledikleri meta analizin sonuçlarına göre otolog serum tedavisinden sonra OYHI'nin suni gözyaşı tedavisinden daha düşük olduğunu göstermişlerdir; ortalama farkı -10,75 puan hesaplanmış. Tedaviden sonra iki grup arasında Schirmer I testinde fark yokken; ortalama fark 1,68 bulunmuş. Otolog serum grubunun GYKZ'ı; ortalama farkı -4.53 ile suni gözyaşı grubununkinden daha uzun saptanmış. Otolog serum grubu ile suni gözyaşı grubu arasında oküler yüzeyin Florosein boyama skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken; ortalama farkı -2,53 puan hesaplanmış. Tedaviden sonra otolog serum grubunun Rose Bengal boyama skoru gözyaşı grubununkinden biraz daha düşük ve ortalama farkı -0,78 puan hesaplanmıştır. Bu meta analizin sonucuna bakacak olursak otolog serum OYHI, GYKZ ve Rose Bengal boyanma skorlarında anlamlı iyileşme sağlarken şiddetli kuru göz için etkili tedavi seçeneği

olabileceği vurgulanmıştır fakat kesin rolünü belirlemek için daha büyük örneklemler ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (130).

Bizim çalışmamızda incelediğimiz bir diğer parametre gözyaşı kırılma zamanıdır (GYKZ). Her iki tedavi grubunda da GYKZ’ da anlamlı bir iyileşme saptanmıştır. Otolog serumun GYKZ üzerinde iyileştirici etkisinin suni gözyaşı grubuna istatistiksel üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızla benzerlik gösteren Tananuvat 2001, Tsuruya 2006 ve Urzua 2012 GYKZ ile ilgili benzer sonuçlar raporlanmışken Çelebi 2014 ve Kojima 2005 çalışmalarında otolog serumun GYKZ üzerinde üstünlüğü gösterilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre Oxford evreleme sistemi kullanılarak ölçülen oküler yüzey boyanma skoru suni gözyaşı kullanılan grupta ve otolog serum kullanılan grupta iyileşme göstermiştir. Oküler yüzey boyanma skoru üzerindeki iyileşme oranı suni gözyaşına göre otolog serum kullanılan grupta anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Oküler yüzey boyanma skoru üzerine sadece Kojima 2005 çalışması ile benzer şekilde otolog serumun üstünlüğü gösterilirken; Çelebi 2014, Tsuruya 2006, Tananuvat 2001 ve Urzua 2012 çalışmalarında otolog serumun üstünlüğü gösterilememiştir.

Schirmer testi çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametredir. Suni gözyaşı kullanılarak tedavi edilen 1. grupta da; otolog serum kullanılarak tedavi edilen 2. grupta da Schirmer testinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Benzer şekilde Kojima 2005, Çelebi 2014, Tsuruya 2006, Tananuvat 2001 ve Urzua 2012 Schirmer testinde otolog serumun suni gözyaşına üstünlüğünü kanıtlayamamışlardır.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametre olan OYHİ suni gözyaşı ile tedavi edilen 1. grupta da; otolog serum ile tedavi edilen 2. grupta da iyileşme gösterirken bu iyileşme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki grup arasında suni gözyaşının otolog serumla üstünlüğü gösterilememiştir. Çalışmamıza benzer şekilde Tsuruya 2006 ve Tananuvat 2001 çalışmalarında OYHİ üzerine otolog serumun etkinliği gösterilememiştir. Burada dikkate alınması gereken konu ise kuru göz semptomlarının gün içerisinde dalgalanmalar göstermesidir. Diğer

bir olası sebep olarak korneal duyarlılığın azalmasına bağlı semptomlarla kuru göz şiddetinin korele olmaması şeklinde düşünülebilir.

Oküler yüzey hastalıkları patofizyolojisine baktığımızda inflamasyonun en önemli etken olduğunu görmekteyiz. Kuru göz gibi oküler yüzey hastalıklarında MMP-9 gözyaşlarında sürekli yükseldiği gösterilen inflamatuvar bir belirteçtir. Kuru göz teşhisinde MMP-9 düzeyinin klinik belirtilerden daha hassas olduğu tartışılmaktadır.

Sambursky ve arkadaşları LASIK hastaları ile yaptıkları çalışmada cerrahi öncesi yüksek MMP-9 düzeyinin cerrahi sonrası artmış komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (125). VanderMeid ve arkadaşları 30 sağlıklı denek ile yaptıkları çalışmada MMP-9 düzeyini Schirmer, GYKZ, osmolorite ve OYHI ile karşılaştırmışlar. OYHI ve GYKZ ile korelasyon bulamazken; Schirmer ve osmolorite ile korele bulmuşlardır (131). Schargus ve arkadaşları semptomatik kuru göz hastalarında %11, hafif kuru göz hastalarında %14 oranında MMP-9 düzeyi pozitif saptamışlardır. MMP-9'un semptomları hafif olan kişilerde nadir sentezlenen kuru göz için geç evre belirteci olabileceği sonucuna varmışlardır (132). Tedavi ile MMP-9 düzeyinin değişimini inceleyen çalışmalardan biri olan Gürdal ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid orbitopatili 13 hasta 2 ay boyunca topikal siklosporin ile tedavi edilmiş. Konjonktival epitel hücrelerinin MMP-9 ekspresyonunun 48.12 ± 28.58 'den 26.66 ± 25.13 'e düştüğü ($P=0.005$) sitoplazmik boyama ile belirlenmiştir (133).

De Paiva ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kuru gözü olan fareler ya tedavi edilmeden bırakılmış ya da günde dört kez topikal doksisisiklin, tetrasiklin veya salin solüsyonu ile tedavi edilmiştir. MMP-9 ekspresyonu, tetrasiklin veya doksisisiklin ile tedavi edilen farelerde, tedavi edilmeyen farelere kıyasla önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir ($P < 0.001$). Salinle tedavi edilen farelerde de MMP-9 ekspresyonunda bir azalma görülmüş, ancak bu azalma daha düşük bir düzeyde tespit edilmiştir ($P < 0.05$) (134).

Konu özellikle antiglokomatözlerle bağlı oküler yüzey toksisitesi olunca inflamasyonun rolü yadsınamaz. Bizde çalışmamızda bunu kanıtlamak ve

karşılaştırdığımız tedavilerin inflamasyon üzerine etkisini değerlendirmek için konjonktivada MMP-9 düzeyini ölçtük. Her iki grupta hastaların %100'ün de MMP-9 düzeyi yüksek çıkmıştır. Bu hastalarımızdaki glokom toksisitesine bağlı oluşan inflamasyonun yoğunluğunun kanıtıdır. Suni gözyaşı ile tedavi sonucunda bu oran %73,3'e; otolog serum ile tedavi sonucunda %68,75 oranına gerilemiştir. Her iki tedavi grubunda da konjonktival MMP-9 düzeyi anlamlı düşüş göstermemiştir. Her iki tedavinin konjonktival MMP-9 düzeyi açısından birbirlerine üstünlükleri de ispat edilememiştir. Konjonktival MMP-9 düzeyinin dolayısıyla inflamasyonun yeterince azalmaması tedavi süremizin kısa olmasına bağlayabiliriz. Bunu kanıtlamak için daha uzun süreli ve büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç duymaktayız. Örneklem büyüklüğümüzün tüm hastaların aynı preparatları kullanma zorunluluğundan dolayı yeterli büyüklükte olmaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Glokom cerrahisi öncesi oküler yüzeyi rahatlatılan bu hastaların GİB artışına neden olmamak ve prognozu kötüleştirmemek için kısa süreli takip etmek zorunda kaldık. Uzun süre oral karbonikanhidrazların tolere edilememesi de bir diğer takip süremizin kısalık nedenidir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı çift kör olmamasıdır.

Sonuç olarak otolog serum tedavisinin antiglokomatöz toksisitesine bağlı oküler yüzey sorunu olan hastalarda korneal duyarlılıkta iyileşme, inflamasyonu azaltıcı etkisi ve semptomları azaltıcı etkisi mevcutken, kısa süreli tedavide kronik bulguları iyileştirici etkisi ve inflamasyon üzerine suni gözyaşına üstünlüğü gösterilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Tierp ECP of open-angle glaucoma in central ST, 107-12 GSAOS 1996. 74(2): No Title.
2. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients. J Glaucoma [Internet]. 2008; 17: 350–5. Available from: <https://journals.lww.com/00061198-200808000-00003>
3. Barabino S, Antonelli S, Cimbolini N, Mauro V, Bouzin M. The Effect of Preservatives and Antiglaucoma Treatments on the Ocular Surface of Mice With Dry Eye. Invest Ophthalmology Vis Sci [Internet]. 2014; 55: 6499. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.14-14548>
4. The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). Ocul Surf [Internet]. 2007; 5: 75–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012412700812>
5. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017; 2017. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009327.pub3>
6. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol [Internet]. 1996; 80: 389–93. Available from: <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjo.80.5.389>
7. Ekström C. Prevalence of open-angle glaucoma in central Sweden. Acta Ophthalmol Scand [Internet]. 2009; 74: 107–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0420.1996.tb00052.x>
8. Bengtsson BO. Incidence of manifest glaucoma. Br J Ophthalmol [Internet]. 1989; 73: 483–7. Available from: <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjo.73.7.483>
9. Fraser S WR. Epidemiology of Glaucoma. In: Epidemiology of Glaucoma. 2004. p. 1413–7.
10. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. Lancet [Internet].

- 2004; 363: 1711–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604162570>
11. Fautsch MP, Johnson DH. Aqueous Humor Outflow: What Do We Know? Where Will It Lead Us? *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2006; 47: 4181. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.06-0830>
 12. Stamper RL, Lieberman MF DM. Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. In: *Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*. 2009.
 13. Reeder DJ, Stuart WD, Witte DP, Brown TL, Harmony JAK. Local synthesis of apolipoprotein J in the eye. *Exp Eye Res* [Internet]. 1995; 60: 495–504. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483505800648>
 14. Toris CB, Tafoya ME, Camras CB, Yablonski ME. Effects of Apraclonidine on Aqueous Humor Dynamics in Human Eyes. *Ophthalmology* [Internet]. 1995; 102: 456–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642095310007>
 15. Llobet A, Gasull X, Gual A. Understanding Trabecular Meshwork Physiology: A Key to the Control of Intraocular Pressure? *Physiology* [Internet]. 2003; 18: 205–9. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/nips.01443.2003>
 16. Dogma S. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. In: *European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma*. 2008. p. 93–111.
 17. Yang CB, Myers JS, Herndon LW, Allingham RR, Shields MB. Rate of Progression in Open-angle Glaucoma Estimated From Cross-sectional Prevalence of Visual Field Damage. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1997; 123: 426–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414701540>
 18. Boland M V., Ervin A-M, Friedman DS, et al. Comparative Effectiveness of Treatments for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013; 158: 271. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00008>
 19. Bill A. Uveoscleral drainage of aqueous humor: physiology and

- pharmacology. *Prog Clin Biol Res* [Internet]. 1989; 312: 417–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2678147>
20. Camras CB. Comparison of Latanoprost and Timolol in Patients with Ocular Hypertension and Glaucoma. *Ophthalmology* [Internet]. 1996; 103: 138–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642096307495>
 21. Kaufman PL MT. Medical therapy of glaucoma. *Glaucoma Textbook of Ophthalmology*. In: Medical therapy of glaucoma. *Glaucoma Textbook of Ophthalmology*. 1994. p. 9–24.
 22. Woodward D., Krauss AH-P, Chen J, et al. The Pharmacology of Bimatoprost (Lumigan™). *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2001; 45: S337–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625701002247>
 23. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2009; 88: 329–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x>
 24. Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Exp Eye Res* [Internet]. 2004; 78: 767–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483504000053>
 25. Coakes RL. The Mechanism of Timolol in Lowering Intraocular Pressure. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1978; 96: 2045. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.1978.03910060433007>
 26. Levobunolol. A beta-adrenoceptor antagonist effective in the long-term treatment of glaucoma. The Levobunolol Study Group (Appended). *Ophthalmology* [Internet]. 1985; 92: 1271–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2865710>
 27. Singh K ZT. Saunders Company Philadelphia. In: : Update on the status of topical beta blockers in the treatment of glaucoma. In: *Ophthalmology Clinics of North America, New developments in glaucoma*. Lee DA. Edt. N. B. Saunders Company Philadelphia. 1995. p. 295.
 28. Iester M. Brinzolamide ophthalmic suspension: a review of its pharmacology and use in the treatment of open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2008; : 517. Available from:

- <http://www.dovepress.com/brinzolamide-ophthalmic-suspension-a-review-of-its-pharmacology-and-us-peer-reviewed-article-OPTH>
29. BM. S. Carbonic anhydrase inhibitors. *Textbook of Glaucoma*. Williams and Wilkins,. 1998. 431–439 p.
 30. G T. Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı 12. Ulusal Oftalmoloji Kursu. In: *Hiperozmotikler*. p. 114–6.
 31. WoldeMussie E, Ruiz G, Wijono M, Wheeler LA. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2001; 42: 2849–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687528>
 32. Wheeler LA, Gil DW, WoldeMussie E. Role of Alpha-2 Adrenergic Receptors in Neuroprotection and Glaucoma. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2001; 45: S290–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625701002065>
 33. Yalvaç IS, Gedikoğlu G, Karagöz Y, et al. Effects of antiglaucoma drugs on ocular surface. *Acta Ophthalmol Scand* [Internet]. 2009; 73: 246–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0420.1995.tb00277.x>
 34. Pisella PJ. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2002; 86: 418–23. Available from: <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjo.86.4.418>
 35. Medications C and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma, Robert J Noecker 1, Lisa A Herrygers RA. No Title.
 36. Kahook MY, Noecker RJ. Comparison of Corneal and Conjunctival Changes After Dosing of Travoprost Preserved With sofZia, Latanoprost With 0.02% Benzalkonium Chloride, and Preservative-free Artificial Tears. *Cornea* [Internet]. 2008; 27: 339–43. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-200804000-00017>
 37. Schwab IR, Linberg J V., Gioia VM, Benson WH, Chao GM. Foreshortening of the Inferior Conjunctival Fornix Associated with Chronic Glaucoma Medications. *Ophthalmology* [Internet]. 1992; 99: 197–202. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642092320019>
 38. Green K, Tonjum A. Influence of Various Agents on Corneal Permeability. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1971; 72: 897–905. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002939471916850>

39. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and Conjunctival Changes Caused by Commonly Used Glaucoma Medications. *Cornea* [Internet]. 2004; 23: 490–6. Available from: <http://journals.lww.com/00003226-200407000-00012>
40. Clearkin L. Adverse Effects of Topical Antiglaucoma Medication. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1995; 113: 849. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.1995.01100070019006>
41. EGS_Guidelines_5_Turkish.pdf.
42. Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care* [Internet]. 2008; 14: S79-87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452371>
43. Ritch R, Shields MB KT. *The Glaucomas, Second Edition Volume one.* 89–100 p.
44. B. B. Chapter 6-Cornea.(8th ed).China Kanski's Clinical Ophthalmology. 167–233 p.
45. All. KA. et. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology.* American Academy of Ophthalmology. 430 p.
46. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res* [Internet]. 2010; 90: 478–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483509003571>
47. Donnenfeld ED, Solomon K, Perry HD, et al. The effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after LASIK. *Ophthalmology* [Internet]. 2003; 110: 1023–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642003001003>
48. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017; 15: 438–510. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012417301349>
49. Krachmer JH, Mannis MJ HE. *Cornea fundamentals, diagnosis and management volume one 3rd edition.* 25–31 p.
50. Dilly PN. Structure and Function of the Tear Film [Internet]. 1994. p. 239–47. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-2417-5_41
51. B. B. Chapter 5-Conjunktiva.(8th ed). In: Kanski's Clinical Ophthalmology. p. 131–66.

52. E. W. The mucocutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid. In: *Trans Ophthalmol Soc U K*. p. 291–308.
53. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017; 15: 366–403. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012417300721>
54. Yang AY, Chow J, Liu J. Corneal Innervation and Sensation: The Eye and Beyond. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2018; 91: 13–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29599653>
55. Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Tear Film Lipids and Lipid–Protein Interactions in Health and Disease. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2011; 52: 1979. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.10-6997d>
56. King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM. The thickness of the tear film. *Curr Eye Res* [Internet]. 2004 [cited 2022 Mar 7]; 29: 357–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15590483/>
57. Aranha dos Santos V, Schmetterer L, Gröschl M, et al. In vivo tear film thickness measurement and tear film dynamics visualization using spectral domain optical coherence tomography. *Opt Express* [Internet]. 2015; 23: 21043. Available from: <https://opg.optica.org/abstract.cfm?URI=oe-23-16-21043>
58. Savini G, Barboni P, Zanini M. Tear meniscus evaluation by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* [Internet]. 37: 112–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16583632>
59. Johnson ME, Murphy PJ. Temporal changes in the tear menisci following a blink. *Exp Eye Res* [Internet]. 2006; 83: 517–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483506001692>
60. Burr D. Vision: In the Blink of an Eye. *Curr Biol* [Internet]. 2005; 15: R554–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960982205007165>
61. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2011; 52: 1938. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.10-6997c>

62. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2011; 52: 1922. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.10-6997a>
63. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017; 15: 276–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012417301192>
64. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017; 15: 334–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154201241730109X>
65. Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2014; 98: 1712–7. Available from: <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2014-305201>
66. [18.12.2020]. AOA. Computer vision syndrome. : <https://www.aoa.org/healthy-eyes/eye-and-visioncon>.
67. Hori J, Kunishige T, Nakano Y. Immune Checkpoints Contribute Corneal Immune Privilege: Implications for Dry Eye Associated with Checkpoint Inhibitors. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020; 21: 3962. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/11/3962>
68. Peck T, Olsakovsky L, Aggarwal S. Dry eye syndrome in menopause and perimenopausal age group. *J Midlife Health* [Internet]. 2017; 8: 51. Available from: <http://www.jmidlifehealth.org/text.asp?2017/8/2/51/208224>
69. Duane TD, Tasman W JE. No Title. In: *Duane's ophthalmology*: Lippincott.
70. Tiffany JM. The Normal Tear Film [Internet]. In: *Surgery for the Dry Eye*. Basel: KARGER; 2008. p. 1–20. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/131066>
71. Murube J, NÉmeth J, HÖh H, et al. The Triple Classification of Dry Eye for Practical Clinical Use. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2005; 15: 660–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/112067210501500602>
72. Davidoff E, Friedman AH. Congenital alacrima. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 1977; 22: 113–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0039625777900911>
73. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Familial dysautonomia (Riley–Day

- syndrome): When baroreceptor feedback fails. *Auton Neurosci* [Internet]. 2012; 172: 26–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1566070212001804>
74. Altin Ekin M, Karadeniz Ugurlu S, Kahraman HG. Meibomian Gland Dysfunction and Its Association With Ocular Discomfort in Patients With Ocular Prosthesis. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract* [Internet]. 2020; 46: 285–90. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/ICL.0000000000000646>
 75. Tsubota K. Effects of Ocular Surface Area and Blink Rate on Tear Dynamics. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1995; 113: 155. Available from: <http://archopht.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archopht.1995.01100020037025>
 76. Tamer C, Melek IM, Duman T, Öksüz H. Tear Film Tests in Parkinson's Disease Patients. *Ophthalmology* [Internet]. 2005; 112: 1795.e1-1795.e8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642005007074>
 77. Chen H-T, Chen K-H, Hsu W-M. Toxic Keratopathy Associated With Abuse of Low-Dose Anesthetic. *Cornea* [Internet]. 2004; 23: 527–9. Available from: <http://journals.lww.com/00003226-200407000-00020>
 78. Sommer A, Emran N. Tear Production in Vitamin A-Responsive Xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1982; 93: 84–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002939482907036>
 79. Lee JH, Kee CW. The significance of tear film break-up time in the diagnosis of dry eye syndrome. *Korean J Ophthalmol* [Internet]. 1988; 2: 69. Available from: <http://ekjo.org/journal/view.php?doi=10.3341/kjo.1988.2.2.69>
 80. Z. B. Bilgisayar kullanıcılarında görülen oküler yüzey değişikliklerinin değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2011;
 81. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading Of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of Other Dry Eye Tests. *Cornea* [Internet]. 2003; 22: 640–50. Available from: <http://journals.lww.com/00003226-200310000-00008>
 82. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017; 15: 539–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012417301106>
 83. Doughty MJ. Rose Bengal staining as an assessment of ocular surface damage and recovery in dry eye disease—A review. *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 2013; 36: 272–80. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1367048413000921>

84. Park D Il, Lew H, Lee SY. Tear meniscus measurement in nasolacrimal duct obstruction patients with Fourier-domain optical coherence tomography: novel three-point capture method. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2012; 90: 783–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2011.02183.x>
85. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear Osmolarity in the Diagnosis and Management of Dry Eye Disease. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2011; 151: 792-798.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293941000841X>
86. Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017; 15: 575–628. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012417301143>
87. Lee S-Y, Tong L. Lipid-Containing Lubricants for Dry Eye. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2012; 89: 1654–61. Available from: <https://journals.lww.com/00006324-201211000-00016>
88. Calonge M. The Treatment of Dry Eye. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2001; 45: S227–39. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625700002058>
89. Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical Ophthalmic Cyclosporine: Pharmacology and Clinical Uses. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2009; 54: 321–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003962570900037X>
90. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease¹¹Reprint requests to: Linda Lewis, 575 Anton Blvd, Suite 900, Costa Mesa, CA 92626. *Ophthalmology* [Internet]. 2000; 107: 631–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642099001761>
91. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III Safety Evaluation of Cyclosporine 0.1% Ophthalmic Emulsion Administered Twice Daily to Dry Eye Disease Patients for Up to 3 Years. *Ophthalmology* [Internet]. 2005; 112: 1790–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642005007955>
92. Lemp MA. Management of dry eye disease. *Am J Manag Care* [Internet].

- 2008; 14: S88-101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452372>
93. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of Doxycycline and Tetracycline in Ocular Rosacea. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1993; 116: 88–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414717507>
 94. Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* [Internet]. 2007; 5: 163–78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154201241270085X>
 95. Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 71: 47–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19274411>
 96. Esquenazi S, He J, Bazan HEP, Bazan NG. Use of Autologous Serum in Corneal Epithelial Defects Post-Lamellar Surgery. *Cornea* [Internet]. 2005; 24: 992–7. Available from: <http://journals.lww.com/00003226-200511000-00021>
 97. Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2005; 243: 706–14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00417-004-1106-5>
 98. Schröder C, Sieg P, Framme C, Honnicke K, Hakim SG, Geerling G. Autotransplantation der Unterkieferspeicheldrüse bei absoluter Keratoconjunktivitis sicca - Einfluss auf die okulare Oberfläche -. *Klin Monatsblätter für Augenheilkd* [Internet]. 2002; 219: 494–501. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2002-33582>
 99. Miljanović B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n–3 and n–6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2005; 82: 887–93. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/82/4/887/4607578>
 100. Sullivan DA, Edwards JA. Androgen stimulation of lacrimal gland function in mouse models of Sjögren's syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 1997; 60: 237–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076096001902>
 101. Wenderlein J, Clauder C. Lebensqualität und Östrogentherapie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 1996; 56: 226–30. Available from: <http://www.thieme->

connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1022264

102. Shih CY. Clinical Significance of Central Corneal Thickness in the Management of Glaucoma. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2004; 122: 1270. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.122.9.1270>
103. Ekström C. Incidence of open-angle glaucoma in central Sweden. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2008; 86: 747–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2008.01244.x>
104. Lee DA, Higginbotham EJ. Glaucoma and its treatment: A review. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2005; 62: 691–9. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/62/7/691/5134357>
105. De Moraes CG, Demirel S, Gardiner SK, et al. Effect of Treatment on the Rate of Visual Field Change in the Ocular Hypertension Treatment Study Observation Group. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2012; 53: 1704. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.11-8186>
106. Pérez-Bartolomé F, Martínez-de-la-Casa JM, Arriola-Villalobos P, Fernández-Pérez C, Polo V, García-Feijoó J. Ocular Surface Disease in Patients under Topical Treatment for Glaucoma. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2017; 27: 694–704. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.5301/ejo.5000977>
107. Nijm LM, De Benito-Llopis L, Rossi GC, Vajaranant TS, Coroneo MT. Understanding the Dual Dilemma of Dry Eye and Glaucoma: An International Review. *Asia-Pacific J Ophthalmol* [Internet]. 2020; 9: 481–90. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/APO.0000000000000327>
108. Pauly A, Meloni M, Brignole-Baudouin F, Warnet J-M, Baudouin C. Multiple Endpoint Analysis of the 3D-Reconstituted Corneal Epithelium after Treatment with Benzalkonium Chloride: Early Detection of Toxic Damage. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2009; 50: 1644. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.08-2992>
109. Epstein SP, Chen D, Asbell PA. Evaluation of Biomarkers of Inflammation in Response to Benzalkonium Chloride on Corneal and Conjunctival Epithelial Cells. *J Ocul Pharmacol Ther* [Internet]. 2009; 25: 415–24. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2008.0140>
110. Anwar Z, Welik SR, Galor A. Glaucoma therapy and ocular surface disease.

- Curr Opin Ophthalmol [Internet]. 2013; 24: 136–43. Available from: <http://journals.lww.com/00055735-201303000-00009>
111. Rossi GCM, Tinelli C, Pasinetti GM, Milano G, Bianchi PE. Dry Eye Syndrome-Related Quality of Life in Glaucoma Patients. Eur J Ophthalmol [Internet]. 2009; 19: 572–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/112067210901900409>
 112. M Zemba 1, Camelia Adriana Papadatu, Veronica Elena Enache LNS. Ocular surface in glaucoma patients with topical treatment.
 113. Sahlu M, Giorgis AT. Dry eye disease among Glaucoma patients on topical hypotensive medications, in a tertiary hospital, Ethiopia. BMC Ophthalmol [Internet]. 2021; 21: 155. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-021-01917-3>
 114. Tsai JH, Derby E, Holland EJ, Khatana AK. Incidence and Prevalence of Glaucoma in Severe Ocular Surface Disease. Cornea [Internet]. 2006; 25: 530–2. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-200606000-00005>
 115. Ramli N, Supramaniam G, Samsudin A, Juana A, Zahari M, Choo MM. Ocular Surface Disease in Glaucoma. Optom Vis Sci [Internet]. 2015; 92: e222–6. Available from: <https://journals.lww.com/00006324-201509000-00014>
 116. Skalicky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular Surface Disease and Quality of Life in Patients With Glaucoma. Am J Ophthalmol [Internet]. 2012; 153: 1-9.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939411004600>
 117. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2008; 246: 1593–601. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00417-008-0881-9>
 118. Doughty MJ, Zaman ML. Human Corneal Thickness and Its Impact on Intraocular Pressure Measures. Surv Ophthalmol [Internet]. 2000; 44: 367–408. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625700001107>
 119. Soriano D, Ferrandez B, Mateo A, Polo V, Garcia-Martin E. Meibomian Gland Changes in Open-angle Glaucoma Users Treated with Topical Medication. Optom Vis Sci [Internet]. 2021; 98: 1177–82. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/OPX.0000000000001782>
 120. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Comparison of the Long-Term Effects of

- Various Topical Antiglaucoma Medications on Meibomian Glands. *Cornea* [Internet]. 2012; 31: 1229–34. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-201211000-00003>
121. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An In Vivo Confocal Microscopy Analysis of Effects of Topical Antiglaucoma Therapy With Preservative on Corneal Innervation and Morphology. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2009; 147: 725-735.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939408008349>
 122. Pamela M Walker 1, Keith J Lane, George W Ousler 3rd MBA. Diurnal variation of visual function and the signs and symptoms of dry eye.
 123. Romero-Díaz de León L, Morales-León J-E, Ledesma-Gil J, Navas A. Conjunctival and corneal sensitivity in patients under topical antiglaucoma treatment. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2016; 36: 299–303. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10792-015-0115-1>
 124. Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M. Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2006; 244: 109–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00417-005-0028-1>
 125. Celebi ARC, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2014; 252: 619–26. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00417-014-2599-1>
 126. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: A prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2005; 139: 242–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939404010256>
 127. Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous Serum Eye Drops for Dry Eye After LASIK. *J Refract Surg* [Internet]. 2006; 22: 61–6. Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/1081-597X-20060101-13>
 128. Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, et al. Controlled Study of the Use of Autologous Serum in Dry Eye Patients. *Cornea* [Internet]. 2001; 20: 802–6. Available from: <http://journals.lww.com/00003226-200111000-00005>
 129. Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, Hernandez H, Alfaro J. Randomized Double-Blind Clinical Trial of Autologous Serum Versus Artificial Tears in Dry

- Eye Syndrome. *Curr Eye Res* [Internet]. 2012; 37: 684–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02713683.2012.674609>
130. Wang L, Cao K, Wei Z, Baudouin C, Labbé A, Liang Q. Autologous Serum Eye Drops versus Artificial Tear Drops for Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2020; 63: 443–51. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/505630>
 131. VanDerMeid KR, Su SP, Ward KW, Zhang J-Z. Correlation of Tear Inflammatory Cytokines and Matrix Metalloproteinases with Four Dry Eye Diagnostic Tests. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2012; 53: 1512. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.11-7627>
 132. Schargus M, Ivanova S, Kakkassery V, Dick HB, Joachim S. Correlation of Tear Film Osmolarity and 2 Different MMP-9 Tests With Common Dry Eye Tests in a Cohort of Non-Dry Eye Patients. *Cornea* [Internet]. 2015; 34: 739–44. Available from: <https://journals.lww.com/00003226-201507000-00003>
 133. Gürdal C, Genç İ, Saraç Ö, Gönül İ, Takmaz T, Can İ. Topical Cyclosporine in Thyroid Orbitopathy-Related Dry Eye: Clinical Findings, Conjunctival Epithelial Apoptosis, and MMP-9 Expression. *Curr Eye Res* [Internet]. 2010; 35: 771–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02713683.2010.490320>
 134. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* [Internet]. 2006; 83: 526–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483506001709>

EKLER

Ek 1: Etik Kurul

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Oküler Yüzey Toksisitesi Nedeniyle Otolog Serum Ya Da Suni Gözyaşı Kullanan Glokom Hastalarında Oküler Yüzey Özelliklerinin Multiparametrik Karşılaştırılması"			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	AÇIK ADRESİ	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR			
	TELEFON	266 612 14 61-216707			
	FAKS				
	E-POSTA	baokliniketik@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Gözde ŞAHİN VURAL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR(BAÜN TIP FAKÜLTESİ)			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
Etik Kurul Başkanı/Unvanı/Adı: Dr.Fuat EREL					
İmza:					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Oküler Yüzey Toksisitesi Nedeniyle Otolog Serum Ya Da Suni Gözyaşı Kullanan Glokom Hastalarında Oküler Yüzey Özelliklerinin Multiparametrik Karşılaştırılması"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒					
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐					
	İLAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
	DİĞER:	☐					
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/194	Tarih:08.09.2021				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.							

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:								
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç.Dr.Eren ALTUN	Patoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç.Dr.Eyüp AVCI	Kardiyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr.Öğr.Üyesi Elif AKSÖZ	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Serhat ALDEMİR	Emekli		E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Ek 2: Klinik Araştırma İzni



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.04.01-555592
Konu : Klinik Araştırma [21-AKD-108]

04.10.2021

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gözde ŞAHİN VURAL
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
BALIKESİR

- İlgi: a) 13.07.2021 tarihli ve E-85521274-000-1012747 sayılı yazınız
b) 16.07.2021 tarihli ve E-66175679-514.04.03-488610 sayılı yazı
c) 06.08.2021 tarihli ve E-85521274-000-1042575 sayılı yazınız
d) 10.08.2021 tarihli ve E-66175679-514.04.03-503772 sayılı yazı
e) 26.08.2021 tarihli ve E-85521274-000-1083609 sayılı yazınız
f) 30.08.2021 tarihli ve E-66175679-514.04.03-552476 sayılı yazı
g) 21.09.2021 tarihli ve E-85521274-000-1135890 sayılı yazınız

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Oküler yüzey toksisitesi nedeniyle otolog serum ya da suni gözyaşı kullanan glokom hastalarında oküler yüzey özelliklerinin multiparametrik karşılaştırılması
Koordinatör:	Dr. Öğr. Üyesi Gözde ŞAHİN VURAL
Koordinatör Merkez:	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığına ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: S3k0Z1AxYnUyZ1AxM0Fyak1UYnUy

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-ticck-ebys>

Sığıntı Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: bulku@ticck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.ticck.gov.tr>

Kep Adresi: ticck@bulku.gov.tr





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	08.09.2021	03
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	08.09.2021	03
Olgu Rapor Formu	08.09.2021	03
Bütçe	21.08.2021	-
Etik Kurul Kararı	08.09.2021	21/23

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımınızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Uzm. Ecz. Oğuzhan KOYUNCU
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı V.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: S3k0Z1AxYnUyZ1AxM0Fyak1UYNy

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-ticck-ebys>

Satışın Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: halkla.iliskiler@ticck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.ticck.gov.tr>

Kep Adresi: ticck@hs01.kep.tr

