



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FARKLI PUNKTUM STENOZU ETİYOLOJİLERİNDE
UYGULANAN TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. SAİDALİ KHOLZODA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2022



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FARKLI PUNKTUM STENOZU ETİYOLOJİLERİNDE
UYGULANAN TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. SAİDALİ KHOLZODA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. SEMRA AKKAYA TURHAN

Yardımcı danışman: Dr. Öğr. Gör. Volkan DERİCİOĞLU

İSTANBUL 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca meslek hayatıma yön veren, tezimin planlanma ve yazılma sürecinde desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Semra Akkaya Turhan'a ve Dr. Öğr. Gör. Volkan Dericioğlu'na şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimimde beraber çalışma ayrıcalığına sahip olduğum, bilgi ve tecrübelerini her zaman bizlerle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe Ebru Toker'e, eğitimim süresince kendimi geliştirmemde çok büyük emeği olan, her fırsatta bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Özlem Şahin, Doç. Dr. Eren Çerman, Doç. Dr. Hande Çeliker Ataberk, Doç. Dr. Muhsin Eraslan ve Dr. Öğr. Gör. Mehmet Orkun Sevik' e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım kliniğimizin değerli uzman doktorları, Uzm. Dr. Aslan Aykut, Uzm. Dr. Esra Biberoğlu Çelik, Uzm. Dr. Mustafa Çakır, Uzm. Dr. Ziya Akingöl' e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bu zorlu asistanlık sürecini keyifli hale getiren Dr. Ercan İnalkaç, Dr. Gamze Özkan, Dr. Bengisu Duman başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Mayıs, 2022

Saidali Kholzoda

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı punktum stenoz tiplerinde tıkanıklığın altında yatan patofizyoloji göz önünde bulundurularak farklı tedavi yaklaşımlarının etkinliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya farklı punktum stenoz tanısı almış ve tedavi uygulanmış 41 hastanın 72 gözü dahil edildi. Membranöz tip punktum stenozuna yönelik medikal tedavi alan hastalar; topikal siklosporin uygulanan 13 hastanın 23 gözü Grup Siklosporin ve topikal steroid uygulanan 14 hastanın 25 gözü Grup Steroid olarak iki gruba ayrıldı. Yarık ve pinpoint tip punktum stenozuna yönelik girişimsel tedavi alan hastalar; punktoplasti uygulanan 7 hastanın 12 gözü Grup Punktoplasti ve delikli punktum tıkaç uygulanan 7 hastanın 12 gözü Grup Tıkaç olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan tedavi öncesi, 1., 3., 6., ve 9. aylarda Munk skoru, floresein boya kaybolma testi (FBKT), gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskopi (GMY-Bio), gözyaşı menisküs yüksekliği-anterior segment optik koherens tomografi (GMY-OKT), gözyaşı menisküs yüzey alanı-anterior segment optik koherens tomografi (GMYA-OKT) ve punktum açıklığı-anterior segment optik koherens tomografi (Punktum-OKT) ölçümleri alındı. Değerlendirilen parametrelere ek olarak, belirlenen sübjektif ve objektif olarak tam başarı, kısmi başarı ve başarısızlık kriterlerine göre tedavilerin etkinlikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $54,5 \pm 13,5$ yıl idi. Çalışma gruplarındaki cinsiyet dağılımı benzerdi ($p>0,05$). Tedavi öncesine göre değerlendirildiğinde Siklosporin ve Steroid gruplarının takiplerinde; Munk skoru (tedavi öncesi ve 9. ay sırasıyla; $3,43 \pm 1,04$ ve $1,05 \pm 1,68$ $p<0,001$; $3,36 \pm 1,32$ ve $1,11 \pm 1,23$ $p<0,001$), FBKT (tedavi öncesi ve 9. ay sırasıyla, $1,78 \pm 0,79$ ve $0,74 \pm 0,65$ $p<0,001$; $1,44 \pm 0,77$ ve $0,78 \pm 0,65$ $p<0,001$), GMY-OKT’de (tedavi öncesi ve 9. ay sırasıyla, $459,43 \pm 136,13$ ve $358,21 \pm 120,12$ $p=0,003$; $425,84 \pm 143,53$ ve $361,60 \pm 203,10$ $p=0,013$) azalma ve Punktum-OKT’de (tedavi öncesi ve 9. ay sırasıyla, $280,78 \pm 85,73$ ve $367,47 \pm 92,46$ $p=0,007$; $296,52 \pm 68,17$ ve $333,67 \pm 94,92$ $p<0,001$) artış görüldü. GMY-Bio (tedavi öncesi ve 9. ay sırasıyla, $0,67 \pm 0,19$ ve $0,39$

$\pm 0,12$ $p<0,001$; $0,59 \pm 0,13$ ve $0,49 \pm 0,21$ $p=0,170$) ve GMYA-OKT (tedavi öncesi ve 9. ay sırasıyla, $0,075 \pm 0,038$ ve $0,047 \pm 0,034$ $p=0,020$; $0,056 \pm 0,037$ ve $0,050 \pm 0,050$ $p=0,129$) değerleri takiplerde Siklosporin grubunda azalma gösterirken Steroid grubunda anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arası kıyaslamalarda; 1. ayda FBKT Siklosporin grubunda daha fazla azalma gösterirken (Siklosporin ve Steroid; $0,48 \pm 0,61$ ve $0,92 \pm 0,72$ $p=0,035$), GMY-Bio, GMY-OKT ve GMYA-OKT ise Steroid grubunda daha düşük bulundu (Siklosporin ve Steroid; sırasıyla, $0,57 \pm 0,12$ ve $0,49 \pm 0,16$ $p=0,041$; $361,67 \pm 99,25$ ve $298,50 \pm 99,57$ $p=0,043$; $0,053 \pm 0,036$ ve $0,031 \pm 0,018$ $p=0,010$). Altıncı ayda ise GMY-Bio Steroid grubunda daha az bulunurken (Siklosporin ve Steroid; $0,51 \pm 0,15$ ve $0,44 \pm 0,12$ $p=0,041$), diğer ölçümlerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Takiplerin sonunda Siklosporin ve Steroid gruplarındaki subjektif; tam başarı oranları (sırasıyla, %63,2 ile %44,4 $p=0,254$), kısmi başarı oranları (sırasıyla, %78,9 ile %77,8 $p=0,931$) ve başarısızlık oranları (sırasıyla, %15,8 ile %11,1 $p=0,677$) kıyaslandığında iki grup arasında fark görülmedi. Takiplerin sonunda Siklosporin ve Steroid gruplarındaki objektif; tam başarı oranları (sırasıyla, %36,8 ile %22,2 $p=0,331$), kısmi başarı oranları (sırasıyla, %68,4 ile %61,1 $p=0,642$) ve başarısızlık oranları (sırasıyla, %31,6 ile %23,5 $p=0,590$) kıyaslandığında iki grup arasında fark görülmedi. Tedavi öncesine göre değerlendirildiğinde Punktoplasti ve Tıkaç gruplarında, Munk skoru (tedavi öncesi ve 6. ay sırasıyla, $4,08 \pm 1,24$ ve $2,43 \pm 2,15$ $p=0,017$; $3,33 \pm 1,33$ ve $1,82 \pm 1,47$ $p=0,043$) takiplerde azalma gösterdi ve Punktum-OKT'de (tedavi öncesi ve 6. ay sırasıyla, $370,42 \pm 139,43$ ve $818,14 \pm 200,25$ $p=0,001$; $306,17 \pm 68,77$ ve $585,00 \pm 106,91$ $p<0,001$) artış görüldü. FBKT'de Punktoplasti grubunda (tedavi öncesi ve 6. Ay; $1,75 \pm 1,05$ ve $1,14 \pm 0,90$ $p=0,045$) azalma görülürken Tıkaç grubunda (tedavi öncesi ve 6. Ay; $0,92 \pm 0,79$ ve $0,27 \pm 0,47$ $p=0,058$) anlamlı değişiklik saptanmadı. GMY-Bio, GMY-OKT ve GMYA-OKT'de her iki grupta takiplerde anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0,05$). Gruplar arası kıyaslamalarda; 1. ve 6. ayda FBKT değeri Tıkaç grubunda daha fazla azalırken (Punktoplasti ve Tıkaç sırasıyla 1. ay; $1,20 \pm 0,92$ ve $0,36 \pm 0,50$ $p=0,030$; 6. ay; $1,14 \pm 0,90$ ve $0,27 \pm 0,47$ $p=0,030$); 6. ayda Punktoplasti grubunda GMY-Bio daha düşük ölçüldü (Punktoplasti ve Tıkaç sırasıyla; $0,38 \pm 0,07$ ve $0,52 \pm 0,12$ $p=0,022$), diğer ölçümlerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Takiplerin sonunda Punktoplasti ve Tıkaç gruplarındaki subjektif; tam başarı oranları (sırasıyla, %28,6 ile

%27,3 p=0,952), kısmi başarı oranları (sırasıyla, %71,4 ile %45,5 p=0,280) ve başarısızlık oranları (sırasıyla, %28,6 ile %0 p=0,060) kıyaslandığında iki grup arasında fark görülmedi. Takiplerin sonunda Punktoplasti ve Tıkaç gruplarındaki objektif; tam başarı oranları (sırasıyla, %28,6 ile %72,7 p=0,066), kısmi başarı oranları (sırasıyla, %57,1 ile %54,5 p=0,914) ve başarısızlık oranları (sırasıyla, %42,9 ile %9,1 p=0,093) kıyaslandığında iki grup arasında fark görülmedi.

Sonuç: Membranöz tip punktum stenozunun tedavisinde topikal siklosporin ve topikal steroid tedavisinin benzer etkinlikte olduğu görülürken, Punktoplasti ve Tıkaç gruplarında benzer punktum açıklığının elde edildiği ve tüm tedavi gruplarında objektif ve subjektif başarı kriterlerini sağlayan parametrelerde düzelme olduğu görüldü.

ANAHTAR KELİMELER: Punktum stenozu, siklosporin, steroid, punktoplasti, delikli punktum tıkaç

ABSTRACT

Purpose: This study aims to evaluate the efficacy of different treatment approaches in punctal stenosis types, considering the underlying pathophysiology of the obstruction.

Method: This retrospective study included 72 eyes of 41 patients with different punctal stenosis types and treatments accordingly. Patients receiving medical treatment for membranous type punctal stenosis divided into two groups: 23 eyes of 13 patients who received topical cyclosporine as Group Cyclosporine and 25 eyes of 14 patients who received topical steroids as Group Steroid. In addition, patients receiving interventional treatment for slit and pinpoint type punctal stenosis; Twelve eyes of 7 patients who underwent punctoplasty were included in the study as Group Punctoplasty, and 12 eyes of 7 patients who underwent perforated punctal plug as Group Plug. For all patients, Munk score, fluorescein dye disappearance test (FDDT), tear meniscus height-biomicroscopy (TMH-Bio), tear meniscus height-anterior segment optical coherence tomography (TMH-OCT), tear meniscus surface area-anterior segment optical coherence tomography (TMA-OCT) and anterior segment optical coherence tomography measurements of the punctal opening (Punctum-OCT) parameters were taken at pre-treatment and 1, 3, 6, and 9 months after treatment. In addition to the evaluated parameters, the efficacy of the treatments was compared according to the determined subjective and objective criteria of complete success, partial success, and failure.

Results: The mean age of the patients included in the study was 54.5 ± 13.5 years. Gender distribution in the study groups was similar ($p > 0.05$). When evaluated according to pre-treatment parameters, in Cyclosporine and Steroid groups, Munk score (Pretreatment and at 9th month, 3.43 ± 1.04 and 1.05 ± 1.68 $p < 0.001$; 3.36 ± 1.32 and 1.11 ± 1.23 $p < 0.001$, respectively), FDDT (Pretreatment and at 9th month, 1.78 ± 0.79 and 0.74 ± 0.65 $p < 0.001$; 1.44 ± 0.77 and 0.78 ± 0.65 $p < 0.001$, respectively), TMH-OCT (Pretreatment and at 9th month, 459.43 ± 136.13 and 358.21 ± 120.12 $p = 0.003$; 425.84 ± 143.53 and 361.60 ± 203.10 $p = 0.013$, respectively) parameters showed significant decrease and Punctum-OCT (Pretreatment and at 9th month, 280.78 ± 85.73 and 367.47 ± 92.46 $p = 0.007$; 296.52 ± 68.17 and 333.67 ± 94.92 $p < 0.001$, respectively) parameter showed significant increase in follow-ups.

While there was a significant decrease in the TMH-Bio (Pretreatment and at 9th month, 0.67 ± 0.19 and 0.39 ± 0.12 $p < 0.001$; 0.59 ± 0.13 and 0.49 ± 0.21 $p = 0.170$, respectively) and TMA-OCT (Pretreatment and at 9th month, 0.075 ± 0.038 and 0.047 ± 0.034 $p = 0.02$; 0.056 ± 0.037 and 0.050 ± 0.050 $p = 0.129$, respectively) parameters in Cyclosporine group in the follow-ups, no significant decrease was found in Steroid group. In between group comparisons; at 1st month FDDT (Cyclosporin and Steroid; 0.48 ± 0.61 and 0.92 ± 0.72 $p = 0.035$, respectively) parameter was found to be significantly lower in Cyclosporine group, while TMH-Bio, TMH-OCT and TMA-OCT (Cyclosporin and Steroid; 0.57 ± 0.12 and 0.49 ± 0.16 $p = 0.041$; 361.67 ± 99.25 and 298.50 ± 99.57 $p = 0.043$; 0.053 ± 0.036 and 0.031 ± 0.018 $p = 0.010$) parameters were found to be significantly less in Steroid group and at 6th months TMH-Bio (Cyclosporin and Steroid; 0.51 ± 0.15 and 0.44 ± 0.12 $p = 0.041$) parameter was found to be significantly less in Steroid group. No significant difference was found in other measurements ($p > 0.05$). There was no significant difference between Cyclosporine and Steroid groups, regarding subjective; complete success rates (63.2% and 44.4% $p = 0.254$, respectively), partial success rates (78.9% and 77.8% $p = 0.931$, respectively) and failure rates (15.8% and 11.1% $p = 0.677$, respectively) at the end of follow-ups. There was no significant difference between Cyclosporine and Steroid groups, regarding objective; complete success rates (36.8% and 22.2% $p = 0.331$, respectively), partial success rates (68.4% and 61.1% $p = 0.642$, respectively) and failure rates (31.6% and 23.5% $p = 0.590$, respectively) at the end of follow-ups. When evaluated in comparison to pre-treatment parameters, a significant decrease was observed in Munk score (Pretreatment and at 6th month, 4.08 ± 1.24 and 2.43 ± 2.15 $p = 0.017$; 3.33 ± 1.33 and 1.82 ± 1.47 $p = 0.043$, respectively) and a significant increase was observed in Punctum-OCT (Pretreatment and at 6th month, 370.42 ± 139.43 and 818.14 ± 200.25 $p = 0.001$; 306.17 ± 68.77 ve 585.00 ± 106.91 $p < 0.001$, respectively) parameters during follow-ups both in Punctoplasty and Plug groups. While there was a significant decrease in FDDT (Pretreatment and at 6th month, 1.75 ± 1.05 and 1.14 ± 0.90 $p = 0.045$, respectively) parameter in the Punctoplasty group, there was no significant decrease (0.92 ± 0.79 and 0.27 ± 0.47 $p = 0.058$, respectively) in the Plug group. There was no significant decrease in TMH-Bio, TMH-OCT, and TMA-OCT parameters in both groups during follow-ups ($p > 0.05$). In between group comparisons; FDDT

parameter was found to be significantly lower at 1st and 6th month in Plug group (Punctoplasty and Plug; 1st month, 1.20 ± 0.92 and 0.36 ± 0.50 $p=0.030$; 6th month, 1.14 ± 0.90 and 0.27 ± 0.47 $p=0.030$, respectively), while TMH-Bio (Punctoplasty and Plug; 0.38 ± 0.07 and 0.52 ± 0.12 $p=0.022$, respectively) parameter was found to be significantly less at 6th month in Punctoplasty group. No significant difference was found in other measurements ($p>0.05$). There was no significant difference between Punctoplasty and Plug groups, regarding subjective; complete success rates (28.6% and 27.3% $p=0.952$, respectively), partial success rates (71.4% and 45.5% $p=0.280$, respectively) and failure rates (28.6% and 0% $p=0.060$, respectively) at the end of follow-ups. There was no significant difference between Punctoplasty and Plug groups, regarding objective; complete success rates (28.6% and 72.7% $p=0.066$, respectively), partial success rates (57.1% and 54.5% $p=0.914$, respectively) and failure rates (42.9% and 9.1% $p=0.093$, respectively) at the end of follow-ups.

Conclusion: Topical cyclosporine and topical steroid treatment were similarly effective in the treatment of inflammatory punctal stenosis. Also it was observed that similar punctal patency was achieved in the Punctoplasty and Plug groups, and there was an improvement in the parameters that met the objective and subjective success criteria in all treatment groups.

KEYWORDS: Punctal stenosis, cyclosporine, steroid, punctoplasty, perforated punctal plug

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Lakrimal Sistem Anatomisi ve Histolojisi	3
2.1.1. Lakrimal salgılayıcı sistem	3
2.1.1.1. Lakrimal bez	3
2.1.1.2. Yardımcı gözyaşı bezleri	3
2.1.2. Lakrimal drenaj sistemi	6
2.1.2.1. Punktumlar	6
2.1.2.2. Kanaliküller.....	7
2.1.2.3. Lakrimal kese	8
2.1.2.4. Nazolakrimal kanal (NLK)	8
2.1.2.5. Lakrimal drenaj sistemin histolojisi	8
2.1.2.6. Lakrimal drenaj sistemin embriyolojisi	9
2.1.2.7. Lakrimal drenaj sisteminin fizyolojisi	10
2.2. Lakrimal Sistem Tıkanıklıkları	10
2.2.1. Epifora	11
2.2.1.1. Tanım ve etiyoloji	11
2.2.1.2. Değerlendirme	11
2.2.2. Punktum tıkanıklıkları	17
2.2.2.1. Tanım.....	17
2.2.2.2. Patogenez	17
2.2.2.3. Etiyoloji	19
2.2.2.4. Risk faktörleri.....	19
2.2.2.5. Evreleme ve sınıflandırma	20
2.2.2.6. Tedavi	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1. Etik Kurul	32
3.2. Hasta Seçimi	32
3.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	32
3.2.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	33
3.3. Hasta Muayenesi ve Değerlendirilen Parametreler	33
3.3.1. Başarı kriterleri.....	34
3.3.2. Oküler yüzey patolojilerini dışlamak için uygulanan testler	34

3.3.3. Punktum stenozunun değerdendirilmesi.....	35
3.3.4. Tüm gruplar için ilk muayenede değerdendirilen parametreler.....	36
3.3.5. Takiplerde tüm gruplar için değerdendirilen parametreler	37
3.4. Punktum Stenoz Tiplerine Göre Verilen Tedaviler	40
3.4.1. Grup Siklosporin	40
3.4.2. Grup Steroid	41
3.4.3. Grup Punktoplasti.....	41
3.4.4. Grup Tıkaç	42
3.5. Girişimsel İşlemlerin Tekniğı	42
3.5.1. 3-snip punktoplasti	42
3.5.2. Delikli punktum tıkaç	43
3.5. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	47
4.1. Punktum Tıkanıklık Tiplerine Göre Sonuçlar	47
4.1.1. Membranöz tip tıkanıklık	47
4.1.2. Yarı ve pinpoint tip.....	58
4.1.3. Başarı oranları	66
5. TARTIŞMA.....	69
5.1. Demografik Veriler ve Punktum Stenozunun Tiplerinin Değerdendirilmesi	69
5.2. Medikal Tedavi Uygulanan Punktum Tipleri	71
5.2.1. Membranöz tipte verilen siklosporin ve steroid tedavilerinin etkinliğı....	72
5.2.1.1. Membranöz tip ve inflamasyon.....	72
5.2.1.2. Tedavi etkinliklerinin değerdendirilmesi.....	73
5.3. Cerrahi Tedavi Uygulanan Punktum Tipleri.....	79
5.3.1. Pinpoint ve yarı tipte uygulanan delikli punktum tıkaç ve punktoplasti tedavilerinin etkinliğı	80
5.3.1.1. Tedavi etkinliklerinin değerdendirilmesi.....	81
6. SONUÇLAR.....	85
KAYNAKÇA	87

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ark. :	arkadaşları
NLK:	Nazolakrimal kanal
TBUT:	Gözyaşı filmi kırılma zamanı
FBKT:	Floresein boya kaybolma testi
OKT:	Optik koherens tomografi
AS-OKT:	Anterior segment optik koherens tomografi
GMY:	Gözyaşı menisküs yüksekliği
GMYA:	Gözyaşı menisküs yüzey alanı
GİB:	Göz İçi Basıncı
USG:	Ultrasonografi
PAF:	Trombosit aktive edici faktör
TNFα:	Tümör nekroz faktör alfa
CsA:	Siklosporin A
IL:	İnterlökin
VKC:	Vernal keratokonjonktivit
DPT:	Delikli punktum tıkaç
PVP:	Polivinilpirolidon
GYM-Bio:	Gözyaşı menisküs yüksekliği – biyomikroskopi
GMY-OKT:	Gözyaşı menisküs yüksekliği - ön segment OKT
GMYA-OKT:	Gözyaşı menisküs yüzey alanı - ön segment OKT
Punktum-OKT:	Punktum açıklığı - ön segment OKT
SPSS :	Statistical Package for Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi)
SS :	Standart Sapma
sn:	saniye
dk:	dakika
mm:	milimetre
μm:	mikrometre
mm² :	milimetre kare
JNK:	c-Jun N-terminal kinaz

G:	gauge
H&E:	Hematoksilen – Eozin
DPÇ:	Dış punktum çapı
CD:	Cluster of Differentiation (başkalaşım kümesi)
DPÇ:	Dış punktum çapı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnsanda lakrimal bez ve yardımcı bezlerin yerleşimi ve oküler yüzeye açılımları.	4
Şekil 2. Gözyaşı film tabakasının komponentleri.	5
Şekil 3. Lakrimal drenaj sistemi anatomisi.	6
Şekil 4. Lakrimal gölcük (lacrimal lake).	7
Şekil 5. Lakrimal drenaj sistem embriyolojisi.	9
Şekil 6. Şiddetli kuru göz olgusunda floresein ile boyamada yaygın epitel dökülmeleri ve punktat boya alımı.	12
Şekil 7. Gözyaşı filmi kırılma zamanında azalma.	13
Şekil 8. Lakrimal drenaj sisteminin tanısal sondalaması ve irrigasyonu.	15
Şekil 9. Alt punktumun biyomikroskopi ve anterior segment optik koherens (AS- OKT) görüntüleri.	16
Şekil 10. Anterior segment optik koherens tomografi ile gözyaşı menisküs görüntülemesi.	16
Şekil 11. Punktal stenozda kronik inflamasyon.	18
Şekil 12. Punktal stenozda immünohistokimyasal tiplendirme.	18
Şekil 13. Normal punktum ve membranöz tip punktum stenozunun biyomikroskopik görünümü.	21
Şekil 14. Membranöz tip punktum stenozunun histopatolojisi.	21
Şekil 15. Yarıklı ve at nalı tip punktum stenozunun biyomikroskopik görünümü.	22
Şekil 16. Yarıklı tip punktum stenozunun histopatolojisi.	22
Şekil 17. At nalı tip punktum stenozunun histopatolojisi.	23
Şekil 18. Pinpoint tip punktum stenozunun biyomikroskopik görünümü.	23
Şekil 19. Pinpoint tip punktum stenozunun histopatolojisi.	23
Şekil 20. Biyomikroskopi muayenesi altında punktum şekillerinin sınıflandırılması.	24
Şekil 21. Punktum stenozu morfolojik görünümü.	24
Şekil 22. Delikli punktum tıkacı yerleştirilmesi.	29
Şekil 23. Delikli punktum tıkacı biyomikroskopik görüntüleri.	29
Şekil 24. Jones'un 1-snip punktoplastisi.	30

Şekil 25. 2-snip punktoplasti.....	30
Şekil 26. 3-snip punktoplasti.....	31
Şekil 27. Gözyaşı menisküs yüksekliğinin anterior segment optik koherens tomografi ile ölçümü.	38
Şekil 28. Gözyaşı menisküs yüzey alanı anterior segment optik koherens tomografi ile ölçümü.	39
Şekil 29. Punktum açıklığının anterior segment optik koherens tomografi ile ölçümü.	40
Şekil 30. Geleneksel üçgen 3-snip punktoplasti şeması.	42
Şekil 31. Geleneksel üçgen 3-snip punktoplasti sonrası biyomikroskopik görünüm.	43
Şekil 32. Delikli punktum tıkaç.....	43
Şekil 33. Delikli punktum tıkaç yerleştirilmesi.....	44
Şekil 34. Delikli punktum tıkaç yerleştirilmeden önce ve sonra.	45
Şekil 35. Siklosporin ve Steroid gruplarında değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değişimleri.	57
Şekil 36. Punktoplasti ve Tıkaç gruplarında değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değişimleri.	65

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Lakrimal drenaj sistem mekanizmaları.	10
Tablo 2. Punktum stenozunda etiyolojik faktörler.....	19
Tablo 3. Kashkouli ve ark. tarafından sunulan punktumun biyomikroskopik görünümüne göre sınıflaması.	20
Tablo 4. Hur ve ark. tarafından sunulan punktumun morfolojik özelliklerine göre sınıflaması.....	34
Tablo 5. Javed Ali ve ark. tarafından sunulan punktumun biyomikroskopideki görünümü ve büyüklüğüne göre sınıflaması.	36
Tablo 6. Munk ve ark. tarafından hastaların gün içinde gözyaşını kaç kez sildiğini sorgulanarak geliştirilen epifora derecelendirilme sistemi.	37
Tablo 7. Floresein boya kaybolma testinin derecelendirilmesi.	37
Tablo 8. Siklosporin ve Steroid gruplarına verilen tedaviler.....	41
Tablo 9. Siklosporin ve Steroid gruplarının tedavi öncesinde değerlendirilen parametreleri ve karşılaştırmaları	49
Tablo 10. Siklosporin ve Steroid grupları arasında tedavinin 1. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları	50
Tablo 11. Siklosporin ve Steroid grupları arasında tedavinin 3. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları	51
Tablo 12. Siklosporin ve Steroid grupları arasında tedavinin 6. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları	52
Tablo 13. Siklosporin ve Steroid grupları arasında tedavinin 9. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları	53
Tablo 14. Siklosporin grubu için değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değerleri ve grup içi karşılaştırmalar	54
Tablo 15. Steroid grubu için değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değerleri ve grup içi karşılaştırmaları.....	56
Tablo 16. Punktoplasti ve Tıkaç grupları arasında tedavi öncesinde değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları	58
Tablo 17. Punktoplasti ve Tıkaç grupları arasında tedavinin 1. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları	59

Tablo 18. Punktoplasti ve Tıkaç grupları arasında tedavinin 3. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları	60
Tablo 19. Punktoplasti ve Tıkaç grupları arasında tedavinin 6. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları	61
Tablo 20. Punktoplasti grubu için değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değerleri ve grup içi karşılaştırmaları	62
Tablo 21. Tıkaç grubu için değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değerleri ve grup içi karşılaştırmaları.....	64
Tablo 22. Subjektif-Munk Kriterlerine göre tam başarı, kısmi başarı ve başarısızlık oranlarının farklı tedavi seçeneklerine göre takip zamanlarındaki dağılımı ve istatistik karşılaştırması	67
Tablo 23. Objektif-FBKT kriterlerine göre tam başarı, kısmi başarı ve başarısızlık oranlarının farklı tedavi seçeneklerine göre takip zamanlarındaki dağılımı ve istatistik karşılaştırması	68

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epifora, özellikle oküloplastik cerrahlar olmak üzere, oftalmologların sık karşılaştığı yaygın bir şikayettir. Lakrimal drenaj sisteminin herhangi bir seviyesindeki tıkanıklık veya darlıktan kaynaklanabildiği gibi, oküler yüzey patolojilerine ikincil olarak da gelişebilmektedir. Bu iki patolojinin birbirinden ayırt edilmesi tedavi yönetimi açısından önem arz etmektedir.

Punktum, lakrimal drenaj sisteminin ilk başlangıcını oluşturmakta ve bu seviyede gelişen bir darlık punktal stenoz olarak isimlendirilmektedir. Punktum stenozu olan hastalar epifora şikayeti ile başvurmaktadır. Epiforaya bağlı olan başvuruların ise %8'inin etiyolojisini punktum stenozu oluşturmaktadır [1]. Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak birçok neden punktum stenozuna yol açmaktadır. Non-enfeksiyöz etiyolojilerden kronik blefarit, oküler yüzey hastalıkları gibi inflamatuvar bozukluklar ve özellikle katarakt cerrahisi, glokom cerrahisi sonrası sistemik veya topikal ilaç kullanımı punktum stenozunun en sık nedenlerindendir [2, 3]. Punktum stenozunun patofizyolojisine dair kesin bir açıklama getirilememiştir. Ancak olası patogeneze, punktum ostiumunda kademeli fibrotik değişikliklere yol açan dış punktumdaki kronik inflamasyon ve ardından kanalın ilerleyici tıkanıklığı olarak öne sürülmüştür [4-6]. Punktum stenozunun histopatolojik ve elektron-mikroskopik çalışmaları punktal subepitelyal alanlarda, özellikle T hücrelerinin varlığını yansıtan CD45 ve CD3 ile güçlü bir immünoreaktivite, inflamasyon ve fibrozis olduğunu bildirmişlerdir [4-6]. Bu da punktal stenoz patogenezinde kronik inflamasyonun merkezi bir rol oynadığını desteklemektedir.

Punktum stenozunun değerlendirilmesi için literatürde çeşitli sınıflandırmalar sunulmuştur. Bunlardan gündelik pratikte en sık kullanılan Kashkouli ve ark. [2] sınıflamasıdır. Bu derecelendirme sistemi, biyomikroskopik muayenedeki punktum şekline, boyutuna ve ayrıca punktum dilatör yerleştirme kolaylığına göre geliştirilmiştir. Bir diğer sınıflandırma sistemi punktumun morfolojik özelliklerine ve altta yatan histopatolojik bulgularına dayanan Hur ve ark. [7] sınıflandırma sistemidir. Hur ve ark. punktum stenozlarını biyomikroskopide morfolojik görünümüne göre membranöz, at nalı, yarı ve pinpoint tip olarak sınıflandırmışlar ve bunların her

birinin histopatolojik kesitlerini incelemişlerdir. Buna göre, membranöz tip tıkanıklığın histopatolojik bulgularında kronik inflamasyon sonucunda gelişen konjonktival metaplazi ile yaygın bağ dokusu, müsinöz bezler ve az miktarda kas lifi dokusu görülürken [5]; pinpoint tıkanıklık tipinde, Riolan kası mukozal tabakanın hemen altında belirgin şekilde görülebilmektedir ve diğer tıkanıklık tiplerine kıyasla daha az bağ dokusu olduğu saptanmıştır. Yarık ve at nalı tıkanıklık tiplerinde ise belirgin konjonktival metaplazi saptanmamakla beraber orta miktarda bağ doku ve kas lifleri gözlenmiştir. [7].

Punktum stenozunun tedavisi için geleneksel cerrahi prosedürler, yönetimlerin ana dayanağını oluşturmaktadır [8]. Bu amaçla stenotik punktumun tekrarlayan dilatasyonu, 1-snip, 2-snip ve 3-snip punktoplasti, punch punktoplasti, delikli punktum tıkaç veya Mini-Monoka tüpü yerleştirme olmak üzere birçok cerrahi yaklaşım önerilmiştir. Ancak cerrahi prosedürlerin çoğu postoperatif erken dönemde kabul edilebilir sonuçlar vermekle birlikte, stenozun etiyolojisini veya patolojisini hedef almadıkları için özellikle stenoz tekrarı gibi komplikasyon riski taşırlar [9-11]. Histopatolojik çalışmalardan sonra punktum stenozunun patofizyolojisine yönelik medikal tedaviler uygulanmıştır [8, 12]. Bu medikal tedaviler sonucunda her ne kadar başarılı sonuçlar elde edilmişse de literatürde bu hedefe yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda punktum stenozların altında yatan patofizyolojileri göz önünde bulundurarak, farklı punktum stenozu etiyolojilerinde uygulanan tedavi protokollerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla Hur ve ark. tarafından öne sürülen sınıflandırılmaya dayanarak inflamatuvar punktum stenozlarında medikal tedavi olarak topikal siklosporin ve steroidlerin etkinliğini ve inflamatuvar olmayan yarık tip ve pin point tip punktum tıkanıklıklarında 3-snip punktoplasti ile delikli punktum tıkaçların etkinliklerini değerlendirmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lakrimal Sistem Anatomisi ve Histolojisi

Lakrimal sistem, gözyaşı üretimi ve drenajı için orbital yapıları içeren fizyolojik sistemdir [13]. Lakrimal sistem salgılayıcı ve drenaj sistemi olarak ikiye ayrılır. Salgılayıcı sistem lakrimal bez ve yardımcı gözyaşı bezlerinden oluşur. Drenaj sistemi üst ve alt bölüm olarak ikiye ayrılır. Üst bölüm punktum ve kanalikülden, alt bölüm lakrimal kese ve nazolakrimal kanaldan oluşur [14].

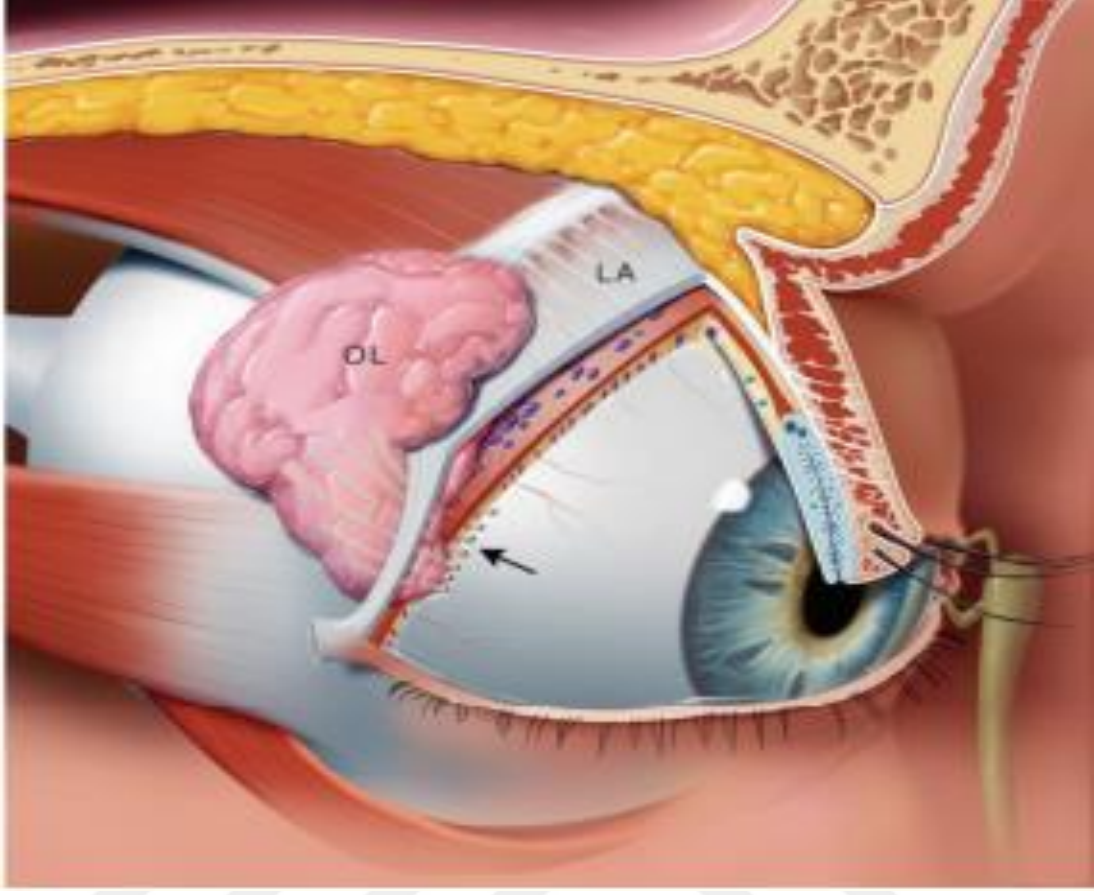
2.1.1. Lakrimal salgılayıcı sistem

2.1.1.1. Lakrimal bez

Lakrimal bez orbitanın üst temporalinde lakrimal fossada bulunur [15]. Orbital ve palpebral lob olarak iki kısımdan oluşur. Gözyaşı aköz tabakasının %95'ini salgılayan tubulosiner ekzokrin bez yapısındadır. Lobuler asinusların salgısı önce interlobular kanalcıklara sonra 8-12 adet son salgı kanallarına ulaşarak tarsın üst kenarının yaklaşık 5 mm üzerinde üst fornikse açılır (**Şekil 1**) [16, 17]. Lakrimal bezde %80'i asiner hücreler olmak üzere, asiner, duktal ve myoepitelyal hücreler bulunur. Asiner hücreler lizozim, laktoferrin ve büyüme faktörleri gibi proteinlerin sentez ve sekresyonunu sağlar. Duktal hücreler su ve elektrolitlerin sekresyonunu sağlar. Myoepitelyal hücreler, oluşan salgının oküler yüzeye salınmasından sorumludur [18]. Lakrimal bez oftalmik arterin lakrimal dalından beslenir, venleri superior oftalmik vene drene olur. Fasiyal sinir içinde seyreden parasempatik liflerle uyarılır [19].

2.1.1.2. Yardımcı gözyaşı bezleri

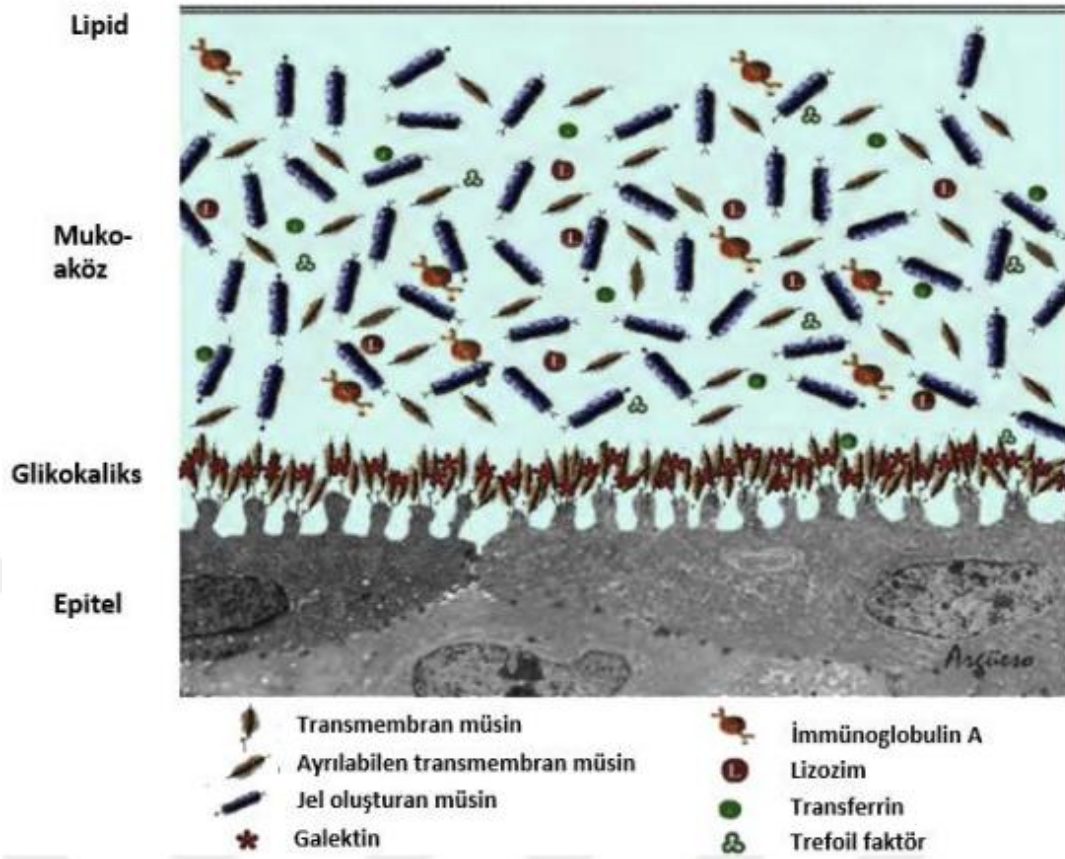
Yardımcı gözyaşı bezleri gözyaşı aköz kısmının %5'ini salgılayan lakrimal bez yapısına benzeyen Krause ve Wolfring bezleridir [20]. Asinus içermezler, tübüler gland yapısındadırlar. Damarlanması ve sinirsel uyarılması lakrimal beze benzerdir [21].



Şekil 1. İnsanda lakrimal bez ve yardımcı bezlerin yerleşimi ve oküler yüzeye açılımları. Lakrimal bez salgısının üst fornikse açılımı (siyah ok) [17].

2.1.1.3. Gözyaşı

Kapak kenarları arasında kalan kornea yüzeyini ve açıkta kalan bulbar konjonktivayı kaplayan gözyaşı filmi üç tabakadan oluşur [22]. En içte müsin tabaka - epitel yüzeyini kaplar ve hücre yüzeyinde bulunan hidrofobikliği azaltır. Ortada bulunan aköz tabaka - besin maddeleri, antimikrobiyal proteinler, uygun ozmolarite ve kayganlık sağlar. En dışta bulunan lipid tabaka - aköz sıvının buharlaşmasını önler. Aköz ve müsin tabakalarının tek bir muko-aköz jel tabakası olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Şekil 2) [23-26].



Şekil 2. Gözyaşı film tabakasının componentleri.

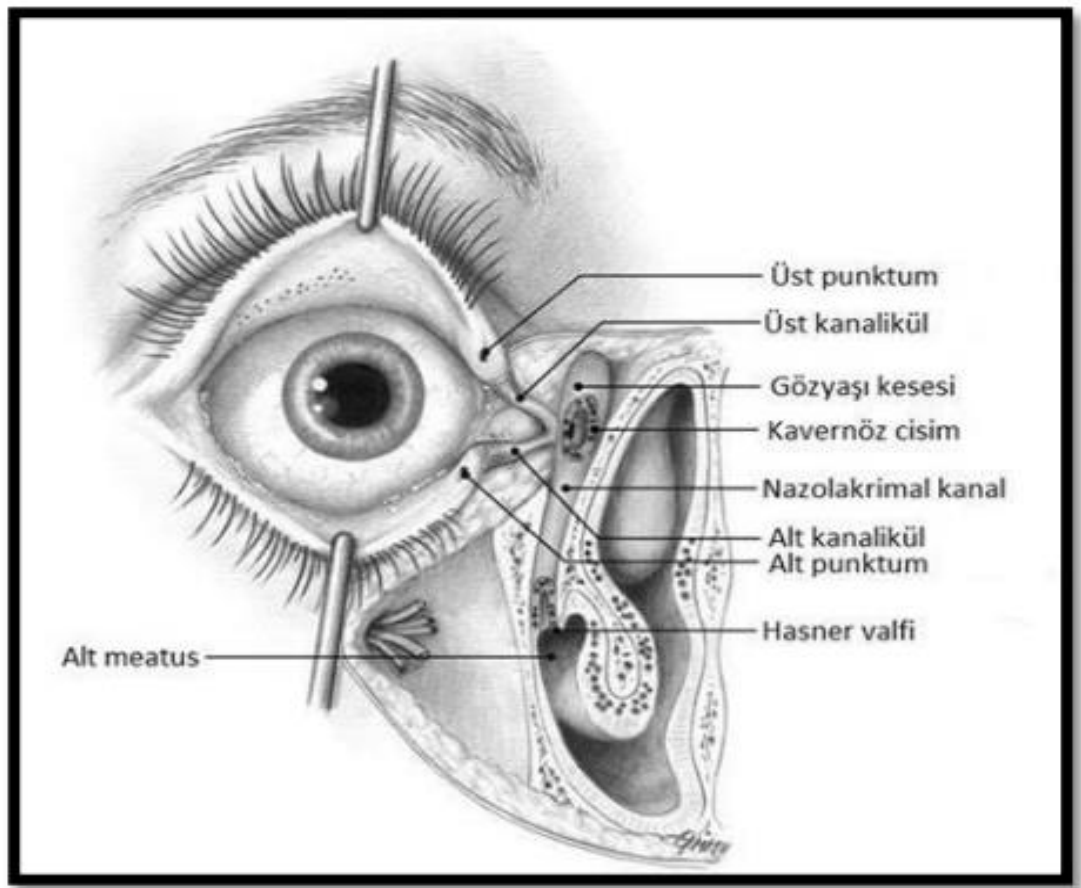
En içte epitel, en dışta lipid tabaka [24].

Gözyaşı filminin, ışığın birincil kırılma yüzeyi olması, içerdiği büyüme faktörleri ve antimikrobiyal proteinler ile korneayı nemlendirmesi ve koruması gibi birçok görevi vardır. Toplam hacmi ortalama 10 μ l'dir ve bunu menisküsler, pre-oküler film tabakası ve konjonktival kesede bulunan hacim oluşturur. Anatomik varyasyonlara göre kişiden kişiye farklılık gösterir [27, 28]. Dinlenme sırasındaki bazal gözyaşı salgısının yardımcı bezler tarafından, refleks gözyaşının ise lakrimal bez tarafından sağlandığı bilinmektedir. Gözyaşının uyarılmamış salgılanma hızı 1,2 ml/gündür. Kuru Göz Atölyesi II'de (Dry Eye Workshop II [DEWS II]) sağlıklı kişilerde ortalama gözyaşı filmi ozmolarite değerleri 270 ile 315 mOsm/L arasında değişmekle birlikte genel ortalaması 300 mOsm/L olarak bildirilmiştir [22, 24, 29-32].

2.1.2. Lakrimal drenaj sistemi

Gözyaşının drenaj sistemi mukozayla örtülmüş drenaj kanalı ve pompa mekanizmasından oluşur. Anatomik olarak membranöz ve kemik kanal olarak iki bölümden oluşur (Şekil 3) ve aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır [33]:

- 1- Membranöz kanal: Punktum, kanalikül, gözyaşı kesesi ve membranöz nazolakrimal kanaldan oluşur.
- 2- Kemik kanal: Lakrimal fossa ve nazolakrimal kemikten oluşur.



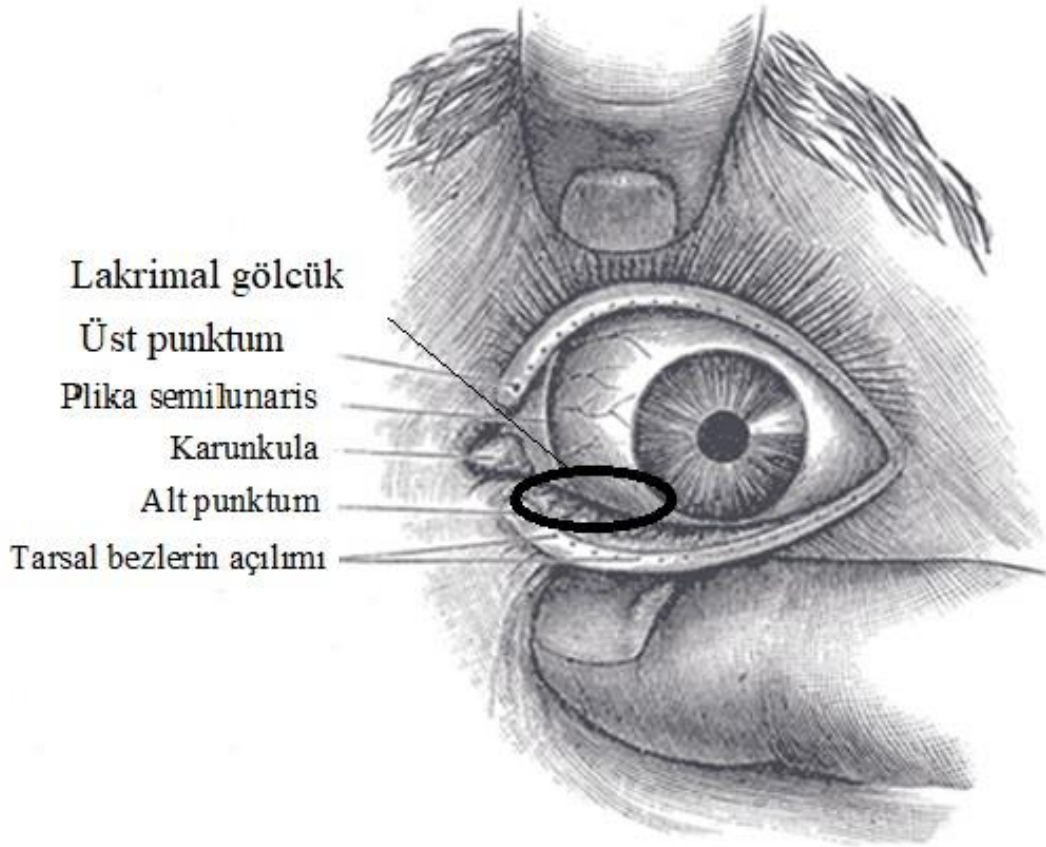
Şekil 3. Lakrimal drenaj sistemi anatomisi.

Membranöz ve kemik kanalların şematik görünümü [33].

2.1.2.1. Punktumlar

Lakrimal punktumlar, drenaj sisteminin başlangıcı olup üst ve alt göz kapağı kenarlarının medial kısmında mukokütanöz birleşim yerinde, normal göz kapağı sınırından hafifçe kabarık olan lakrimal papillaların santralinde yer alırlar. Medial kantusun 6 mm lateralinde yerleşmişlerdir. Plika semilunarisin yanında ve bulbar

konjonktivadaki lakrimal gölcüğe (lacrimal lake) açılırlar (Şekil 4) [34, 35]. Punktumların çapları 0,2-0,3 mm olarak kabul edilir ve punktumlar fibröz bir halka ile çevrilidirler [36]. Papillalar Riolan kası ile çevrilidir ve kas lifleri tarafından medial ve posteriora doğru çekilirler. Böylece punktumlar gözyaşı ile temasta kalır [37]. Normal anatomik pozisyonunda punktal eversiyon yapılmadan punktumların ağzı görülemez, aksi halde punktal ektropiondan söz edilebilir. Üst punktum alt punktuma göre 0,5-1 mm daha medial yerleşimli olduğundan birbirine temas etmezler ve sürekli açık durumdadırlar [38].



Şekil 4. Lakrimal gölcük (lacrimal lake).

Lakrimal gölcüğün şematik görünümü [39].

2.1.2.2. Kanaliküller

Punktum ve kese arasında uzanan kanaliküller vertikal ve horizontal kanalikül olarak ikiye ayrılır. Vertikal kanalikül punktumdan başlayıp dikey seyrederek ve 2 mm uzunluğunda olup sonlanma kısmında genişleme gösterip ampullayı oluşturur.

Horizontal kanalikül ampulladan başlayıp gözyaşı kesesinde sonlanır ve 8 mm uzunluğunda olup kapak kenarına paralel seyrederek. Popülasyonun %94'ünde (%4'ünde kesede birleşir, %2'sinde keseye ayrı ayrı açılır) iki kanalikül birleşerek ortak kanalikülü oluşturur ve gözyaşı kesesinin alt 2/3 ve üst 1/3 kısımlarının birleşimine açılır. Bu birleşkede “Rosenmüller valfi” denilen fonksiyonel kapakçık bulunur. Rosenmüller valfinin kesedeki gözyaşı içeriğinin göz yüzeyine reflüsünü önlediği düşünülmektedir [40-42].

2.1.2.3. Lakrimal kese

Lakrimal kese, orbitanın inferomedial duvarında yer alan, önden maksiller kemik ve arkadan lakrimal kemik tarafından sınırlanan lakrimal fossada dikey olarak yerleşim gösterir. Medialde lakrimal fossanın periostuna sıkıca yapışıktır. Medial kantal ligamentin ön ve arka kısımları arasındadır. Orbital septumun önündedir. Uzunluğu yaklaşık 12-15 mm genişliği yaklaşık 4-8 mm'dir. Fundus ve korpus olarak iki bölümden oluşur ve kanaliküller bu bölümlerin birleşim yerine açılır [43]. Lakrimal kese nazolakrimal kanal (NLK) olarak devam eder ve aralarında Krause adı verilen kapakçık bulunur [14].

2.1.2.4. Nazolakrimal kanal (NLK)

NLK 12 mm uzunluğunda olup, lakrimal kesenin alt ucundan başlar ve inferior nazal meatusa açılır. Kemik ve membranöz kısımlardan oluşur. Kemik kanal prosessus lakrimalis ile medialden, sulkus prosessus maksillaris ile lateralden sınırlıdır. Membranöz kanal burun mukozasını geçip inferior nazal meatusa açılır [44]. Drenaj sisteminin iç tarafını kaplayan mukoza yer yer kıvrımlar ve genişlemeler yaparak sinüs ve kapakçıkları meydana getirir. NLK alt ucunda bulunan Hasner valfi bunlardan biridir ve Hasner valfinin açılmaması konjenital NLK tıkanıklığının en sık nedenini oluşturur [45].

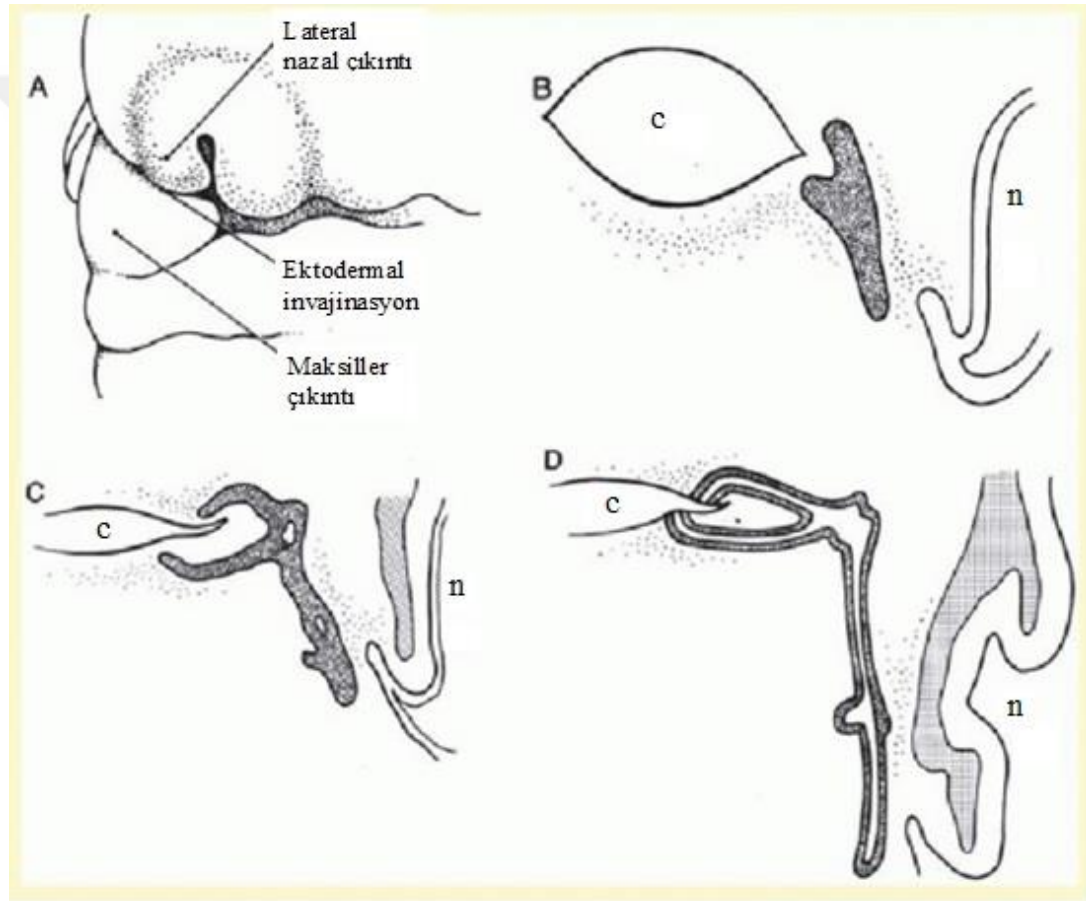
2.1.2.5. Lakrimal drenaj sistemin histolojisi

Punktum ve kanaliküller keratinize olmayan yassı epitel ile döşelidir. Lakrimal kese ve NLK çift katlı kolumnar epitel ile döşeli olup modifiye respiratuar epitel özelliğindedir [46]. Papilla ve kanaliküllerdeki substantia propria yoğun elastik lifler içerir. Kesede bu yapı daha fibröz haldedir. Punktumlardan distale doğru fibroelastik

doku azalır, ancak venöz pleksus ve duvar kalınlıkları artar. Nazale yakın goblet hücreleri bulunabilir [46].

2.1.2.6. Lakrimal drenaj sistemin embriyolojisi

Lakrimal drenaj sistem fetal hayatın ilk 6 haftası içinde ektodermden köken alır. NLK alt kısmı, 8. aydan itibaren alt nazal meatusa açılan son kısımdır. Yenidoğanların yaklaşık %70'inde Hasner membranları açılmamış olup genellikle ilk ay içinde açılırlar ancak süreç uzayabilir [47]. Lakrimal drenaj sistemin embriyolojik gelişimi **Şekil 5**'te verilmiştir [48].



Şekil 5. Lakrimal drenaj sistemin embriyolojisi.

A) Gestasyonun 5.5 haftası, lateral nazal çıkıntı ile maksiller çıkıntı arasında ektodermal invajinasyon B) Gestasyonun 6. haftası, medial kantus ile burun arasında bulunan ektoderm kordonu C) Gestasyonun 12. haftası, kordun proliferasyonu lateralde göz kapağına doğru ve inferiorde alt konkaya doğru gerçekleşir. Gösterilen izole boşluklar 3 ila 4 ayda görünür D) Gestasyonun 7. ayı, kanalizasyon neredeyse tamamlanmış, sadece noktalar ve Hasner valfi delinmemiş [48]. c: kantus n: burun

2.1.2.7. Lakrimal drenaj sisteminin fizyolojisi

Gözyaşı filminin değişken miktarlarda aköz kısmı buharlaşarak kaybolur. Buharlaşan gözyaşı miktarı kapak aralığı, göz kırpma hızı, dış ortamın nem ve sıcaklığı ile ilişkilidir. Kalan gözyaşı ise lakrimal sistemden drene olur. Lakrimal drenaj sistemin pompa fonksiyonu tam olarak anlaşılmamakla beraber birçok mekanizma öne sürülmüştür. İlk defa Jones ve ark. [49] kese içerisinde oluşan negatif basınç sayesinde bu pompa fonksiyonun gerçekleşme teorisini ortaya atmış olabilirler. Bu teoriye göre pompa fonksiyonu pretarsal ve preseptal orbikülaris kasının kasılmasıyla gerçekleşir. Göz kapağının kapanmasıyla pretarsal kasın derin başı olan Horner kasının kasılmasıyla kanalikül boyu kısalır, preseptal kasın derin başının kasılmasıyla da gözyaşı kesesi laterale doğru yer değiştirir ve bu şekilde emme kuvvetiyle gözyaşının keseye akmasını sağlayan kese içerisindeki negatif basınç oluşmuş olur [49]. Doane ve ark. [50] ise pompa fonksiyonu pozitif basınçla oluştuğu teorisini öne sürmüşlerdir. Bu teoriye göre göz kapağının kapanmasıyla punktumlar bir araya gelir, pretarsal kasın kasılmasıyla ampulla daralır ve kanalikül düzleşir ve gözyaşını keseye itmesini sağlayan pozitif basınç oluşmuş olur [50]. Gözyaşı drenaj mekanizmasında aktif palpebral-kanaliküler pompa mekanizmasının yanısıra rol oynayan diğer faktörler **Tablo 1**'de özetlenmiştir [49, 50].

Tablo 1. Lakrimal drenaj sistem mekanizmaları.

1	Orbikülaris kasının kasılması sonucu oluşan aktif pompa mekanizması
2	Orbikülaris kasının kasılması sonucu oluşan lakrimal kese distansiyonu
3	Helikal düzenlenmiş kollajen fibril dizilimi
4	Kavernöz cismin daralması ve genişlemesi
5	Kapiller yapı
6	Buharlaşma
7	Epitel tarafından gözyaşının doğrudan emilimi

2.2. Lakrimal Sistem Tıkanıklıkları

Lakrimal sistem tıkanıklıkları, üst ve alt drenaj sistem tıkanıklıkları olarak ikiye ayrılır. Üst drenaj sistem hastalıkları punktum veya kanalikülleri etkiler. Üst sistem obstrüksiyonunda epifora genellikle tek klinik bulgudur. Alt drenaj sistemi hastalıkları

lakrimal kese ve nazolakrimal kanalı etkiler. Alt sistem obstrüksiyonu epifora, oküler akıntı ve bazen gözyaşı kesesi inflamasyonu veya enfeksiyonu ile karakterizedir [47].

2.2.1. Epifora

2.2.1.1. Tanım ve etiyoloji

Epifora gözyaşının sürekli dışa akışı olup, oküloplasti polikliniklerine başvuran hastaların yaygın şikayetidir [51]. Etiyolojisi refleks hiperlakrimasyon ve azalmış gözyaşı akışı olarak iki kategoriye bölünür. Refleks hiperlakrimasyon genellikle kuru göz, inflamasyon, alerji veya diğer oküler yüzey bozukluklarına ikincildir. Lakrimal bezlerin birincil hipersekresyonu ise nadirdir. Gözyaşı drenajının azalması, kese öncesi veya sonrasında gözyaşı akışında gecikmeden ya da gevşek göz kapakları nedeniyle lakrimal pompa yetmezliğinden kaynaklanabilir. Drenajdaki gecikme, sistemin herhangi bir yerindeki anatomik darlıktan meydana gelebilir [52, 53].

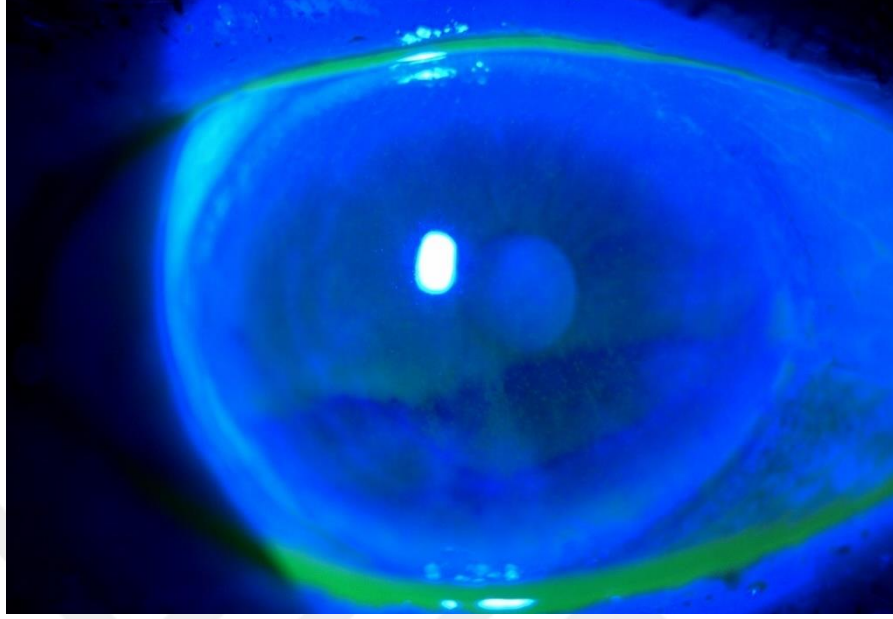
2.2.1.2. Değerlendirme

Doğru tedavi yaklaşımı açısından refleks hiperlakrimasyon ve azalmış gözyaşı akışı birbirinden ayırt edilmelidir. Refleks hiperlakrimasyon genellikle kuru göz, inflamasyon, alerji ve diğer oküler yüzey bozukluklarına sekonder gelişmektedir [51]. Refleks hiperlakrimasyona yol açan faktörlerin ayırt edilmesinde oküler yüzey ve konjonktivaların ayrıntılı incelenmesi ve kuru gözün dışlanması ayrıca floresein boyama, Schirmer testi, gözyaşı filmi kırılma zamanı (Tear film break-up time, TBUT) gibi yardımcı testler kullanılabilir [54]. Lakrimal drenaj sistemin değerlendirilmesinde punktumların inspeksiyonu, Jones boya testi 1 ve 2, floresein boya kaybolma testi (FBKT), kanaliküllerin muayenesi, lakrimal lavaj ve radyolojik incelemeler kullanılabilir [38]. Epiforanın tedaviden önce ve sonra değerlendirilmesi için Munk skorlaması (0-epifora yok, 5-sürekli epifora) ve gözyaşı menisküs yüksekliği (biyomikroskopi ve anterior segment optik koherens tomografi [AS-OKT]) kullanılabilir [55].

2.2.1.2.1. Floresein ile boyanma

Floresein sarı renkte hidrofilik yapıda, minimal irritasyona neden olan boya olup oküler yüzey hasar değerlendirilmesi için kullanılır. Sağlıklı hücreleri boyamaz,

epitelyal hasar ve bunun sonucu açığa çıkan bazal membranı boyar. Mavi kobalt ışığı altında hasarlı sahalar yeşil renkte boyanır (Şekil 6) [56, 57].



Şekil 6. Şiddetli kuru göz olgusunda floresein ile boyamada yaygın epitel dökülmeleri ve punktat boya alımı.

(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Klinik Arşivi)

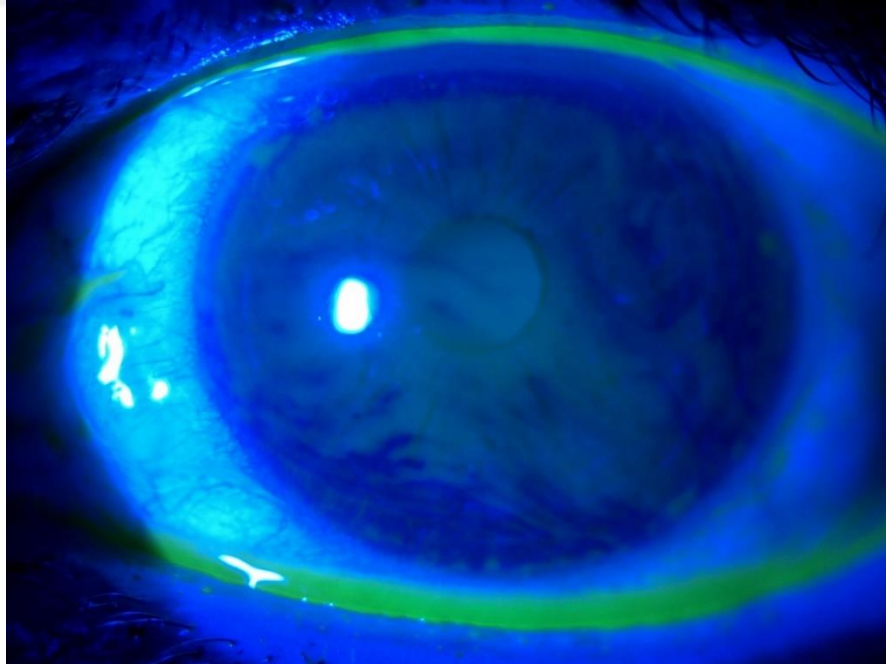
2.2.1.2.2. Schirmer testi

İlk olarak 1903'te Schirmer tarafından tanımlanan bu test, gözyaşı üretiminin ölçülmesinde hala en yaygın kullanılan testlerdendir [58]. Schirmer testinin farklı varyasyonları oluşturulmuştur. Schirmer I testi, refleks ve bazal gözyaşları dahil olmak üzere toplam gözyaşı salgısını ölçer. Anestezik damla damlatılmadan önce Schirmer şeritleri (Watman'ın filtre kağıdı) ucundan katlanarak kornea ile temastan kaçınarak temporal alt konjonktival keseye, alt kapak forniksini 1/3 dış kenarına yerleştirilir. Şeritlerdeki ıslanmanın uzunluğu 5 dakika sonra milimetre olarak kaydedilir. Normal ortalama test değerleri 8-33 mm arasındadır, ancak kabul edilen normal değer 10 mm'den büyüktür [59, 60]. Topikal anestezi ile yapılan Schirmer I testi kuru göz tanısında daha objektif ve güvenilir bulunmuştur [61]. Ancak klinisyen Schirmer I testini anestezi olmadan yapmayı tercih ederse, göz kapağı kenarı ve kirpik stimülasyonu gözyaşı devir hızını değiştirebileceğinden, test esnasında gözlerin kapalı tutulmasının daha güvenilir sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur [62]. Topikal anestezik uygulamadan yapılan Schirmer testi refleks sekresyonu değerlendirir ve 10

mm altında olması aköz yetersizliğini düşündürür. Topikal anestezi uygulandıktan sonra yapılan Schirmer I testi bazal sekresyonu değerlendirir ve 5 mm altında olması aköz yetersizliğini düşündürür [60]. Diğer bir varyasyon olan Schirmer II testinde Schirmer I testine ek olarak topikal anestezi damlatıldıktan sonra pamuk uçlu bir aplikatör ile nazal mukozaya stimüle edilerek refleks gözyaşlarının ölçümü sağlanır. Testin bir dakika sürmesi hem oküler konforsuzluğun azalmasını hem de zamandan tasarrufu sağlar [57].

2.2.1.2.3. İnvazif gözyaşı kırılma zamanı (TBUT)

Kuru göz tanısında sıklıkla kullanılan testlerden biri olup gözyaşı filminin stabilitesini değerlendirmek için uygulanır. Floresein damla damlatıldıktan sonra biyomikroskopta mavi kobalt ışığı altında son göz kırpması ile ilk oluşan kuru nokta arasındaki zaman saniye olarak kaydedilir. Kırılma zamanının 10 saniye veya daha kısa bir süre olması gözyaşı filminin dayanıksızlığını gösterir [63]. TBUT değerinin 10 saniyenin üzerinde olması genellikle normal olarak düşünülebilir [63-65]. Kırılma zamanı 5-10 saniye arasında olması sınır değer, 5 saniyenin altında olması düşük kabul edilir (**Şekil 7**) [66].



Şekil 7. Gözyaşı filmi kırılma zamanında azalma.

Floresein damlatıldıktan 8 saniye sonra korneanın birçok yerinde gözyaşı kırılmasını gösteren siyah noktalar görülmektedir.

(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Klinik Arşivi)

2.2.1.2.4. Gözyaşı menisküs yüksekliği (GMY)

Gözyaşı menisküsü, normal gözyaşı üretimi varlığında, göz kapağı kenarı ile kapağın globa değdiği alt bulbar konjonktiva arasında yaklaşık 0,5 mm genişliğinde sürekli, hafif konkav olarak görünür. Gözyaşı menisküsünün olmaması veya yetersiz düzeyde olması, gözyaşı eksikliğini gösterir. Gözyaşı menisküsünde, oküler kronik inflamasyon sonucunda artan artıklar da göz kuruluğu olan hastalarda sık görülür. Gözyaşı akış yetersizliğinde gözyaşı gölcüğü ve menisküs yüksekliğinde artış saptanabilir [60].

2.2.1.2.5. Jones boya testi

Test sadece lakrimal sistemde kısmi tıkanıklıktan şüphelenildiğinde kullanılır. Total tıkanıklık halinde bir anlamı yoktur. Test Jones 1 ve Jones 2 olmak üzere iki basamaktan oluşur. Jones 1’de burun içine pamuk yerleştirip göze floresein damla damlatılır ve 5 dakika (dk) sonra pamuk çıkarıldığında boyanmış ise sistem açıktır. Boyanmamış ise Jones 1 testi negatiftir, bu durum yeri bilinmeyen kısmi bir tıkanıklık ya da pompa mekanizmasının yetersizliği olduğunu gösterir ve ikincil teste geçilir. İkincil test veya Jones 2 testi kısmi tıkanıklık yerinin tayini için yapılır. Konjonktival kesedeki floreseinin gitmesi için konjonktiva yıkanır. Devamında lakrimal sistem berrak salin ile irrije edilir. Pozitif sonuç yani pamuğun fluoresceinle boyanmış olması, kese distalindeki kısmi tıkanıklığa işaret ederken negatif sonuç kese proksimalinde tıkanıklık olduğunu veya pompa fonksiyonunun kusurunu gösterir [38].

2.2.1.2.6. Floresein boya kaybolma testi (FBKT)

Göze %2’ lik floresein boya göze damlatıldıktan sonra 5 dk beklenir. Beş dakikanın sonunda konjonktivada kalan floresein 0 (hiç boya kalıntısı yok), +1 (kenarlarda ince floresein şeritleri mevcut), +2 (+1 ile +3 arası), +3 (geniş ve parlak floresein şeriti) ve +4 (hiç kaybolmamış, renk yoğunluğunda azalma yok) arasında derecelendirilir. Alt fornikte floresein kalması lakrimal drenaj sistemde bozukluk olduğunu gösterir [67-69].

2.2.1.2.7. Lakrimal drenaj sistemin lavajı

Lakrimal drenaj sistemin açıklığını değerlendirmek için kullanılan önemli testlerdendir. Lavaj muayenesi, normal salin solüsyonuyla doldurulmuş 2 mL'lik şırınga ve 27 G kanül kullanılarak yapılmaktadır. Lokal anestezi sonrası drenaj sistemin anatomisine uygun şekilde önce punktumdan dikey olarak kanül ile girilir ardından kanalikülün düzlemine uygun şekilde yatay olarak kanül ilerletilir ve daha kolay ilerlemesi için kapak laterale çekilerek kanalikülün düzleşmesi sağlanabilir (**Şekil 8**) [70]. Kanül ilerletirken mukozaya hasar vermemek için hafif sıvı verilerek ilerletilir, böylece mukoza kenara itilmiş olur. Kanül ilerletirken ucu sert bir sonlanma gösterdiğinde, kanülün kesenin içinde ve lakrimal kemiğe dayandığını gösterir ve pasajın proksimalinin açık olduğu anlaşılır. Sert sonlanma hissedildikten sonra kanül hafif geri çekilerek lavaj yapılır ve hastaya genizinde tuzlu su tadı alıp almadığı sorulur. Tuzlu su tadı alıyorsa pasaj açık demektir, almıyorsa pasajın distalinde tıkanıklık olduğunu gösterir. Distal tıkanıklıklarda lavaj yapıldığında üst punktumdan mukusla karışık su reflüsü olur ve bu lakrimal kesenin içinden geldiğini gösterir. Yumuşak sonlanma gösteriyorsa tıkanıklık kesenin proksimalinde demektir. Verilen su lavaj yapılan punktumdan geri geliyorsa o punktumun devamındaki kanalikül seviyesinde tıkanıklık var demektir. Diğer punktumdan geri geliyorsa ortak kanalikül seviyesinin distalinde tıkanıklık olduğu anlamına gelir. Dakriosistit gibi enfektif durumlarda enfeksiyonun yayılmaması açısından lavaj yapılmaz [71].

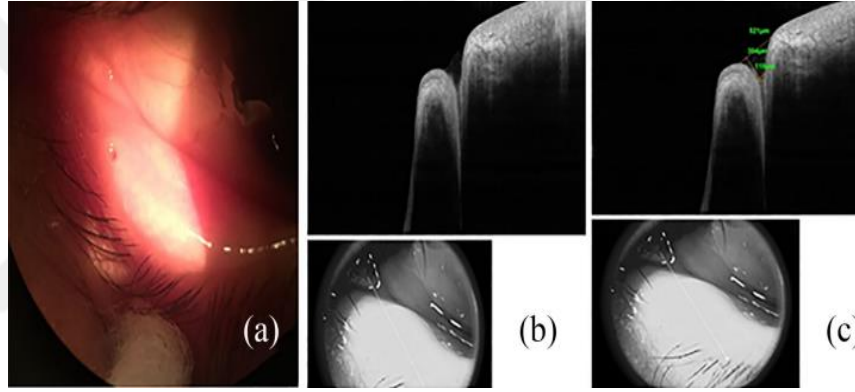


Şekil 8. Lakrimal drenaj sisteminin tanısal sondalaması ve irrigasyonu.

- a) Punktum dilatasyonu b) Kanalikül sondalaması c) Kanaliküldeki yumuşak sonlanmanın ölçülmesi
d) Nazolakrimal kanal irrigasyonu [70].

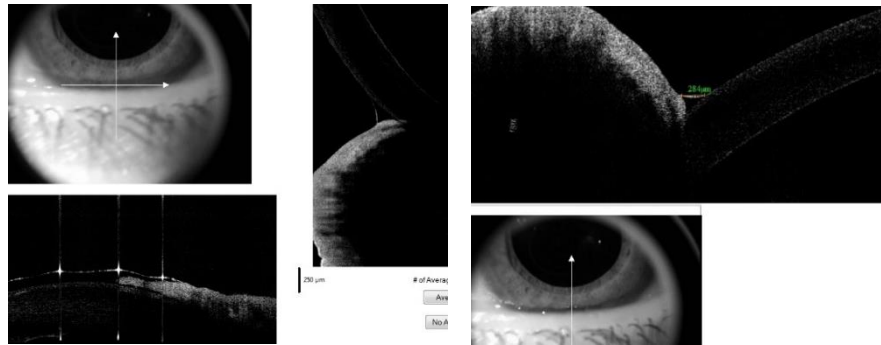
2.2.1.2.8. Anterior segment optik koherens tomografi (AS-OKT)

Optik koherens tomografi (OKT) ilk defa 1991’de Huang ve ark. tarafından tariflenmiştir [72]. OKT’ nin çalışma prensibi ultrasonografiye (USG) benzerdir. USG’de ses dalgaları (1500 m/sn) ile dokunun akustik geri yansımaya özellikleri kullanılırken, OKT’de ışık dalgaları (3×10^8 m/sn) ile dokuların optik geri yansımaya özellikleri kullanılmaktadır. Bu yansıyan sinyal indirekt olarak interferometri ile ölçülebilmektedir. Anterior segment optik koherens tomografi (AS-OKT) in vivo oküler yapıları incelemek için kızılötesi ışık kullanan, invaziv olmayan, temassız bir görüntüleme tekniğidir [73]. AS-OKT son zamanlarda punktum stenozunda punktum açıklığının, GMYA ve GMY ölçümünü sağlamak için kullanılabilmektedir (Şekil 9 ve 10) [74-77].



Şekil 9. Alt punktumun biyomikroskopi ve anterior segment optik koherens (AS-OKT) görüntüleri.

a) Punktumun biyomikroskopide görünümü b) AS-OKT ile punktum görüntülemesi c) Punktum açıklığı ve derinliğinin ölçümü [76].



Şekil 10. Anterior segment optik koherens tomografi ile gözyaşı menisküs görüntülemesi. Sağdaki gözyaşı menisküsünün görüntülemesi, soldaki gözyaşı menisküs yüksekliğinin ölçümü.

(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Klinik Arşivi)

2.2.2. Punktum tıkanıklıkları

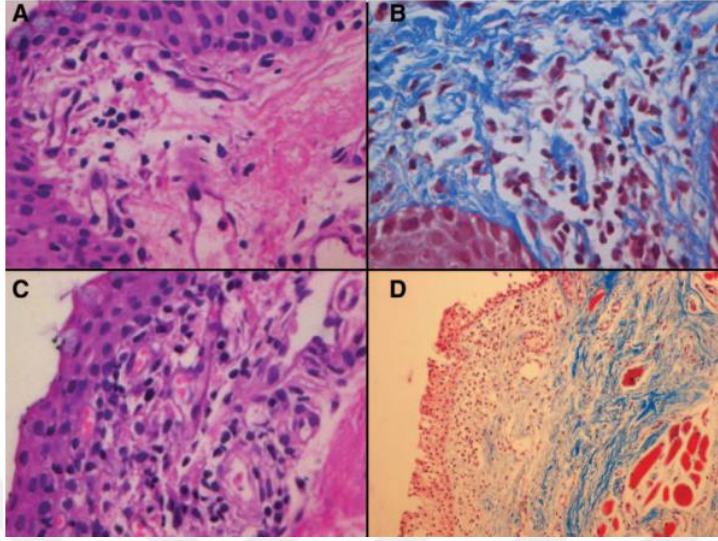
2.2.2.1. Tanım

Anatomik olarak edinilmiş punktal stenoz, palpebral sınırın nazal kısmında yer alan lakrimal kanalikülün dış açıklığının daralması veya tıkanması durumudur. Caesar ve McNab bunu punktum çapının 0,3 mm' den küçük olması veya 26G kanül ile dilatasyon olmaksızın punktumun entübe edilememesi olarak tanımlamıştır [78]. Dış punktumun tam olacak şekilde konjenital kapalı olması, punktal agenezi olarak adlandırılır. Dış lakrimal punktum darlığına kanaliküler veya ortak kanaliküler kanal darlığı eşlik edebilir, bunlardan herhangi birinin olması tedaviyi karmaşık hale getirebilir [9]. Epifora, oküloplasti uygulamalarında yaygın bir şikayet olmasına rağmen, punktum stenozu epifora nedenlerinin sadece %8'inden sorumludur [1].

2.2.2.2. Patogenez

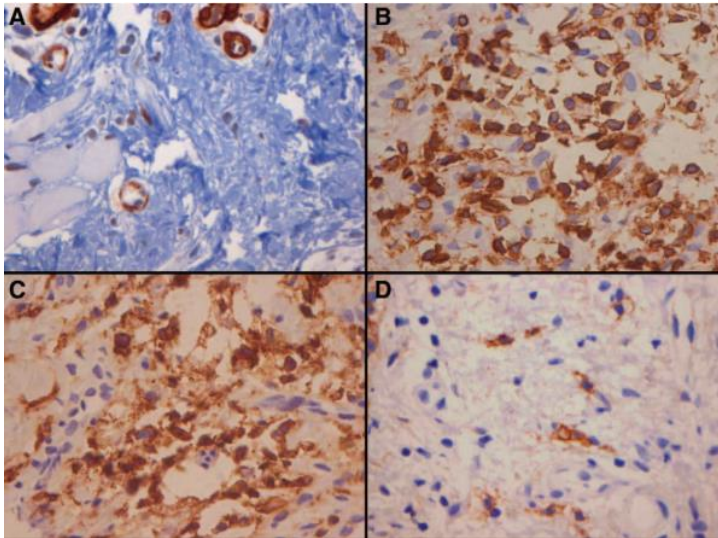
Kesin bir patofizyolojik açıklama tanımlanmamıştır, ancak olası patogenez, punktum ostiumunda kademeli fibrotik değişikliklere yol açan eksternal punktumdaki kronik inflamasyon ve ardından kanalın ilerleyici oklüzyonudur [4-6]. Javed Ali ve ark. [6] çalışmalarında 20 punktal stenozu ait histopatolojik özellikleri inceledikleri örneklerin %30'unda yaygın fibrozis, %80'inde inflamasyon ve %15'inde skuamöz metaplazi saptanmışlardır. Aynı çalışmada başkalaşım kümesi (cluster of differentiation, CD) belirteçleri kullanılarak immünohistokimyasal yöntemlerle punktum stenozunda inflamatuvar hücrelerin rolünü araştırmışlardır. CD, farklılaşma kümesi anlamına gelir ve belirli hücre yüzeyi moleküllerini tanımlayarak hücrelerin immünofenotiplenmesinde kullanılan bir belirteçtir. İmmünohistokimyasal inceleme sonucu punktal subepitelyal alanlarda baskın olmak üzere, CD45 ve CD3 ile (%80) güçlü bir immünoreaktivite saptamışlardır. Bu, çok sayıda T hücresinin varlığını yansıtır. CD10, CD20 ve CD138 belirteçleri ile fokal immünoreaktivite görülmüştür. Bu belirteçler, T hücresi, B hücresi veya doğal öldürücü (neutral killer, NK) hücreye farklılaşmaya hazır B hücrelerinin, plazma hücrelerinin ve ara sıra lenfoid progenitörlerin fokal varlığını yansıtır (**Şekil 11-12**). Bütün bunlar, T hücreleri ile baskın hücrel infiltrasyonu ve kronik inflamasyonu yansıtır. Bu bulgular, punktal

stenoz patogenezinde kronik inflamasyonun merkezi rol oynadığını göstermektedir [5, 6].



Şekil 11. Punktal stenozda kronik inflamasyon.

A) Kanaliküler epitel çevresinde inflamatuvar özellikte infiltrat. B) Kanaliküler epitelin altında fibrozis ile birlikte inflamatuvar özellikte infiltrat. C) Konjonktival epitelin altında belirgin inflamatuvar özellikte infiltrat. D) Daha az yoğun fibrozlu subkonjonktival dokularda inflamatuvar değişiklikler [6].



Şekil 12. Punktal stenozda immünohistokimyasal tiplendirme.

A) Düz kas aktin ile fibroblastların ve kan damarı duvarlarının pozitif boyanmasının immünohistokimyasal modelleri B) CD3 ile güçlü immünreaktivite C) CD45 ile fokal immünoreaktivite alanları D) CD138 ile fokal immünoreaktivite alanları [6].

2.2.2.3. Etiyoloji

Punktumun ödem veya stenozunun nedenleri enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz olabilir. Kronik blefarit, oküler yüzey hastalığı gibi inflamatuvar göz kapağı bozuklukları ve özellikle katarakt ve glokom cerrahisi sonrası sistemik veya topikal ilaç kullanımı punktum stenozunun en sık nedenlerindendir. Yaşlılık, çeşitli çalışmalarda punktal stenoz nedeni olarak tanımlanmıştır [2, 3]. Trahom ve Herpes Simpleks gibi göz kapağını tutan enfeksiyonlar da stenozu neden olabilir [79, 80]. Dosetaksel 5-florourasil ve paklitaksel gibi kemoterapötik ajanların punktum stenoz ile ilişkili olduğu literatürde bildirilmiştir [81-83].

Punktum stenozuna neden olabilecek etiyolojik faktörler **Tablo 2**'de özetlenmiştir [2, 3, 79, 80, 84-91].

Tablo 2. Punktum stenozunda etiyolojik faktörler.

Etiyolojik faktörler	
Yaşlanma	
İnflamatuvar	Kronik blefarit, Oküler sikatrisyel pemfigoid, Graft-versus-host hastalığı, Kuru göz sendromu, Göz kapağı malpozisyonu
Enfeksiyöz	Klamidya enfeksiyonları, Aktinomiçes, Herpes virüsü, Human papilloma virüsü
Topikal medikasyon	Timolol, Latanoprost, Betaksolol, Pilocarpin, Tobramisin, Adrenalin
Sistemik medikasyon	5-Florourasil, Dosetaksel ve Paklitaksel
Neoplastik	Peripunktal tümörler
Sistemik hastalıklar	Akrodermatit enteropatika, Porfiri kutanea tarda
Travma	

2.2.2.4. Risk faktörleri

Punktum stenozunda risk faktörleri ile etiyolojik faktörleri ayırt etmek zordur. Literatürde birçok çalışmada yaş ve kadın cinsiyet punktum stenozunun risk faktörleri olarak bulunmuştur [2, 34, 92, 93]. Ancak bazı çalışmalarda yaş risk faktörü olarak bulunurken, cinsiyet ayrımı saptanmamıştır [94, 95]. Kronik blefarit, etiyolojik katkısı

dışında, punktoplasti sonrası tekrarlayan stenoz için bir risk faktörü olarak bulunmuştur [96].

2.2.2.5. Evreleme ve sınıflandırma

Punktal stenozun farklı evrelerini ve görünümünü değerlendirmek, altta yatan fibroz ve inflamasyonun ciddiyetinin ayırt edilmesi için temel bir parametredir ve uygulayıcıyı en iyi tedavi seçeneğine yönlendirir.

Punktum stenozunda, biyomikroskopik görünümüne dayanarak evreleme sistemi (evre 0-5), 2003'te Kashkouli ve ark. tarafından sunulmuştur [84]. Kashkouli sınıflaması **Tablo 3**'te verilmiştir.

Tablo 3. Kashkouli ve ark. tarafından sunulan punktumun biyomikroskopik görünümüne göre sınıflaması.

Kashkouli Sınıflaması	
Evre 0	Papilla ve punktum yok (punktal atrezi); papilla oluşturmak için ameliyat gerekir
Evre 1	Papilla membran (Eksüdatif veya gerçek membran) veya fibrozis ile kaplıdır, tanınması zordur
Evre 2	Normal boyuttan daha küçük, ancak tanınabilir
Evre 3	Normal
Evre 4	Küçük yarık (< 2 mm); müdahale gerekmez
Evre 5	Büyük yarık ($\geq$ 2 mm); müdahale gerekmez

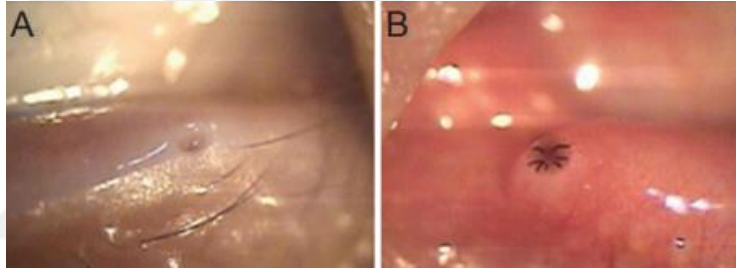
2.2.2.5.1. Morfolojik ve histopatolojik bulgulara göre sınıflandırma

Punktumun morfolojik görünümü ve histopatolojik özellikleri arasındaki ilişki ilk defa Hur ve ark. [7] tarafından değerlendirilmiştir. Çalışmalarında epifora ile başvuran 43 hastanın 79 gözü biyomikroskopik olarak incelenmiş ve dış punktum çapının (DPC) 0,2 mm'den az olmasıyla punktum stenozu tanısı konularak punktum morfolojik özellikleri incelenmiştir. Biyomikroskopik muayenedeki gözlemlenenlere dayanarak punktum morfolojisi; membranöz (17, %21,5), yarık (11, %13,9), at nalı (25, %31,6) ve pinpoint (26, %32,9) olarak dört tipe ayrılmıştır.

Morfolojik sınıflama yapıldıktan sonra histopatolojik inceleme için cerrahi girişim uygulanmıştır. Puntum genişletici ile alt puntum genişlettikten sonra 3-snip punktoplasti uygulanmış ve oküler yüzey ile temas halinde olan peripunktal konjonktival doku (2x2x2 mm) kesilerek çıkarılmıştır. Elde edilen toplam 14 numune (4 membranöz tip, 3 yarık tip, 3 at nalı tipi ve 4 pinpoint tip) formalin içinde histopatolojik inceleme için gönderilmiştir. Peripunktal doku ve komşu konjonktivanın histopatolojik incelemesi yaş, cinsiyet ve puntum tipine göre yapılmıştır [7].

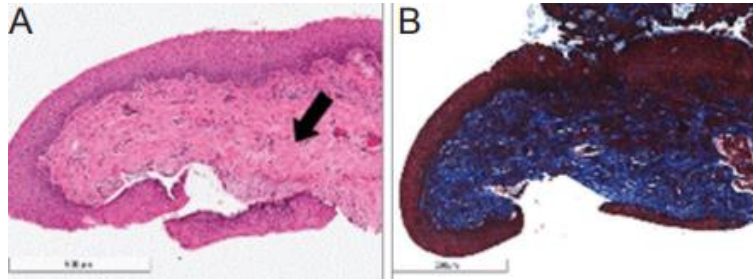
2.2.2.5.1.1. Membranöz tip puntum stenozu

Puntum komşu konjonktivadan membranöz bir epitel ile kaplanmışsa ve dikey kanalikülün dış girişi görünmüyorsa, membranöz tip puntum stenozu olarak tanımlanmıştır [7] (**Şekil 13**).



Şekil 13. Normal puntum ve membranöz tip puntum stenozunun biyomikroskopik görünümü.
A) Normal puntum B) Membranöz tip puntum stenozu [7].

Membranöz tip puntum stenozunun histopatolojik bulgularında kronik inflamasyon sonucunda gelişen konjonktival metaplazi, yaygın fibrozis, müsinöz bezler ve az miktarda kas lifi dokusu görülmüştür [5, 7] (**Şekil 14**).

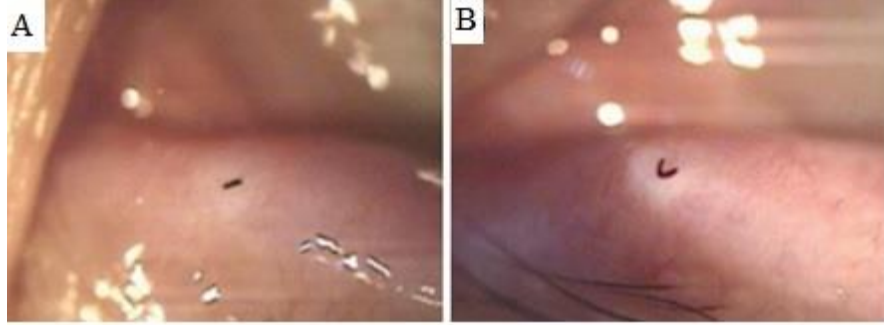


Şekil 14. Membranöz tip puntum stenozunun histopatolojisi.

A) Hematoksilen-Eozin (H&E) boyama ile seyrek kas lifi ve yoğun bağ dokusu (siyah ok)
B) Masson trikrom boyaması [7].

2.2.2.5.1.2. Yarık ve at nalı tipi punktum stenozu

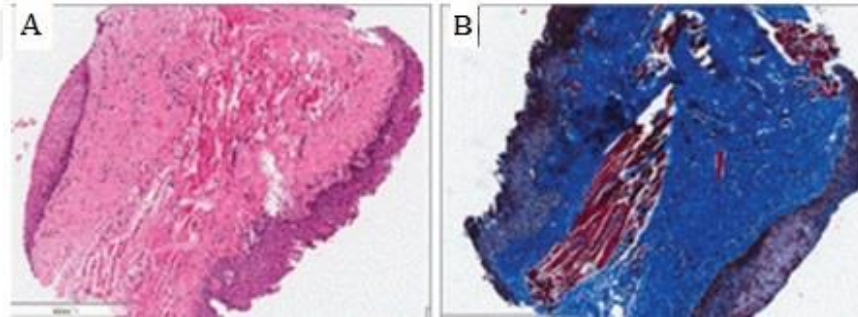
En uzun DPÇ'nın 0,2 mm'den küçük olup punktum görünümü yarık benzeri ise yarık tip ve punktum görünümü at nalına benziyorsa at nalı tip punktum stenozu olarak tanımlanmıştır [7] (Şekil 15).



Şekil 15. Yarık ve atnalı tip punktum stenozunun biyomikroskopik görünümü.

A) Yarık tip punktum stenozu B) At nalı tip stenozu [7].

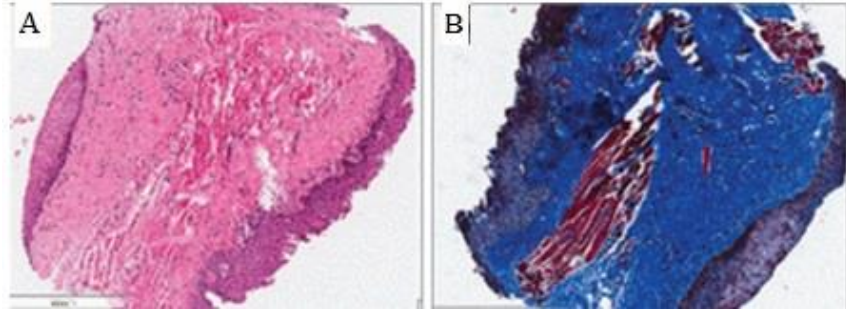
Yarık tip punktum stenozunun histopatolojik bulgularında belirgin konjonktival metaplazi izlenmemekle birlikte orta miktarda bağ dokusu ve kas lifleri görülmüştür [7] (Şekil 16).



Şekil 16. Yarık tip punktum stenozunun histopatolojisi.

A) H&E boyama ile orta miktarda bağ doku ve kas lifi B) Masson trikrom boyaması [7].

At nalı tip punktum stenozun histopatolojik bulgularında belirgin konjonktival metaplazi görülmemekle birlikte kalın skuamöz epitel hücreli kalın mukoza tabakası, inflamasyon ve orta miktarda fibrozis ile kas lifi görülmüştür [7] (Şekil 17).



Şekil 17. At nalı tip punktum stenozun histopatolojisi.

A) H&E boyama ile skuamöz epitel hücreli mukoza tabakası, orta miktarda kas ve bağdokusu

B) Masson trikrom boyaması [7].

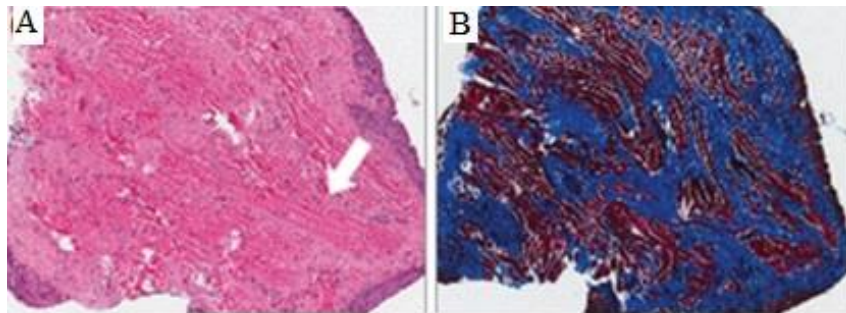
2.2.2.5.1.3. Pinpoint tip punktum stenozu

Punktum kasılmış görünümde olup nokta benzeri açıklığa sahip ise pinpoint tip punktum stenozu olarak tanımlanmıştır [7] (**Şekil 18**).



Şekil 18. Pinpoint tip punktum stenozunun biyomikroskopik görünümü. [7].

Pinpoint tip punktum stenozun histopatolojik bulgularında Riolan kası mukozal tabakanın hemen altında belirgin şekilde görülebilmektedir ve diğer stenoz tiplerine kıyasla daha az bağ dokusu içerdiği saptanmıştır [7] (**Şekil 19**).

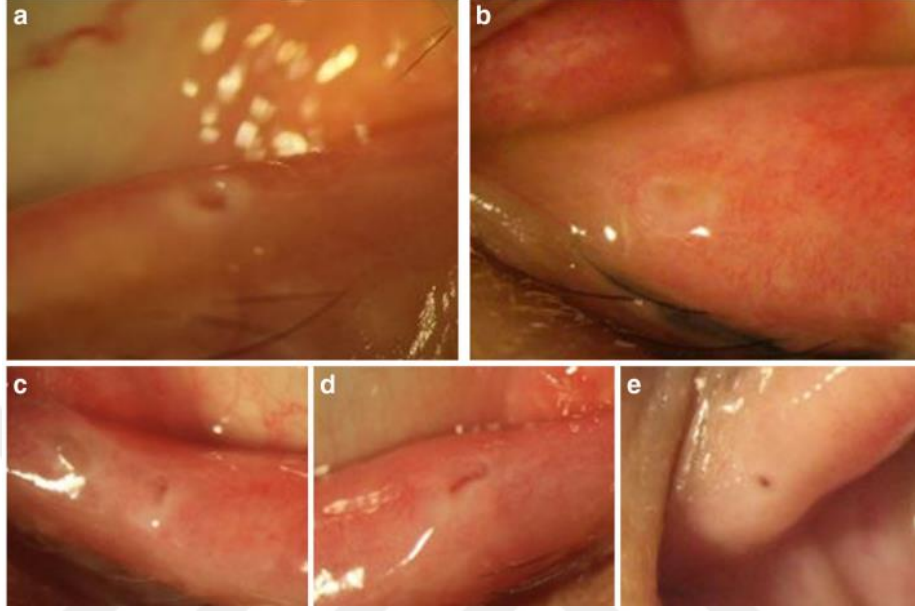


Şekil 19. Pinpoint tip punktum stenozun histopatolojisi.

A) H&E boyama ile mukozal tabakanın altında belirgin yoğunluklu kas lifleri (beyaz ok)

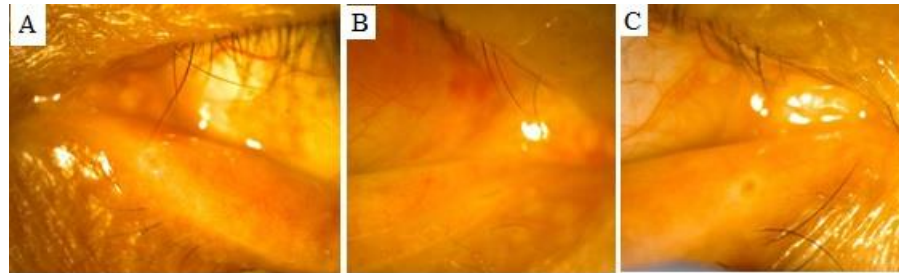
B) Masson trikrom boyaması [7].

Jung ve ark. [97] çalışmalarında Hur sınıflamasına benzer punktum morfolojik sınıflaması bildirmişlerdir (**Şekil 20**). Çalışmamızdaki hastaların punktum stenozlarının morfolojik görünüşleri **Şekil 21**'de verilmiştir.



Şekil 20. Biyomikroskopi muayenesi altında punktum şekillerinin sınıflandırılması.

a) Normal punktum b) Membranöz tip punktum stenozu c) At nalı tip punktum stenozu d) Yarık tip punktum stenozu e) Pinpoint tip punktum stenozu [96].



Şekil 21. Punktum stenozu morfolojik görünümü.

A) Membranöz tip punktum stenozu B) Yarık tip punktum stenozu C) Pinpoint tip punktum stenozu

(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Klinik Arşivi)

2.2.2.6. Tedavi

Edinilmiş punktum stenozunun cerrahi tedavisi için farklı yaklaşımlar tanımlanmıştır. Stenotik punktumun tekrarlanan genişletilmesi, semptomların geçici olarak iyileşmesini sağlayabilen basit bir işlemdir, ancak ek işlemler yapılmadıkça stenoz tekrarı yaygındır. Punktum boyutunu büyütmek için 1-snip, 2-snip, 3-snip punktoplasti, dikiş ekleme, punktal tıkaç veya Mini-Monoka tüp yerleştirme ve punç punktoplasti dahil olmak üzere birçok yöntem kullanılmıştır. Bu yaklaşımların çoğu kabul edilebilir sonuçlar verir, ancak yine de stenozun etiolojisini veya patolojisini hedef almadıkları için özellikle stenoz tekrarı gibi komplikasyon riski taşırlar [9-11]. Sebep ister fonksiyonel ister yapısal olsun, cerrahi genişletme, tedavi yöntemlerinin ana dayanağı olmaya devam etmektedir. Fakat cerrahi tedaviler punktuma pompa fonksiyonu kazandıran kas yapılarında deformasyona neden olarak punktumun özel yapısının bozulması ile sonuçlanabilmektedir [98]. Histopatolojik ve elektronmikroskopik çalışmalar tüm stenotik punktumların subepitelyal ve subkonjonktival alanlarında fibrozis, şiddetli inflamasyon ve güçlü immünoreaktivite olduğunu kanıtlamasına rağmen, inflamatuvar punktal stenozun medikal tedavisinin rolü tam olarak araştırılmamıştır [4-6]. Punktum stenozunun kontrol etmeye yönelik medikal tedavinin yeri çoğunlukla mitomisin C'nin cerrahi prosedürlerdeki adjuvan etkisi ile sınırlıdır [99]. Halbuki mitomisin C kendisi stenoz sürecini indükleyebilir veya bir toksoalerjik reaksiyonu tetikleyerek kanalikül duvarındaki kollajen ve elastini azaltır, bunun sonucunda gözyaşı pompa fonksiyon bozukluğuna neden olarak semptomatik epiforaya yol açabilir [89, 100].

2.2.2.6.1. Medikal tedavi

Medikal tedavinin amacı inflamatuvar punktum stenozunda kronik inflamasyon, fibrozis ve stenoz zincirlemesini durdurmak için erken inflamatuvar evrelerde subepitelyal fokal immünreaktiviteyi kontrol etmektir. İnflamasyonun erken evrelerinde medikal tedavi ile kontrol altına alınması, fibrozisin ilerlemesini ve darlık oluşmasını engelleyebilir. Medikal tedavi yaklaşımı, hastaları, çoğunlukla erken dönemde başarılı olmasına rağmen iyileşme sürecinde tekrar stenoz riski taşıyan punktum genişletme ameliyatlarından kurtarır [10]. Histopatolojik çalışmalar sonrası inflamatuvar punktum stenozuna yönelik medikal tedavinin uygulandığı, topikal

steroidlerin etkinliğini değerlendiren Elalfy ve ark. [8] çalışması ile topikal siklosporinin etkinliğini değerlendiren Nassief ve ark. [12] çalışması dışında literatür araştırmamızda başka çalışmaya rastlanılmamıştır.

Elalfy ve ark. [8] epifora şikayeti ile başvuran Kashkouli sınıflamasına göre evre 2 punktum stenoza olan ancak inflamatuvar punktum görünümü olan 60 göze steroid içeren göz damlası (koruyucu içermeyen hidrokortizon sodyum fosfat) ve suni gözyaşı (sodyum hiyaluronat, polietilen ve propilen glikol bazlı) kombinasyonunu uyguladıktan sonra punktumun önemli ölçüde genişlediğini ve ilişkili epiforanın iyileştiğini göstermişlerdir. Nassief ve ark. [12] epifora şikayeti ile başvuran ve Kashkouli sınıflamasına göre evre 0 punktum stenoza olan 47 göze topikal siklosporin uyguladıktan sonra ilişkili epiforanın önemli ölçüde düzeldiğini göstermişlerdir.

Steroidler, inflamasyonu tetikleyen immunmodlatrlerin salınımını etkileyerek, oküler yüzeyde ve subkonjonktival dokularda antiinflamatuvar etki gösterir, proinflamatuvar mediatörlerin (eikosanoidler, trombosit aktive edici faktör [platelet activating factor, PAF], tümör nekroz faktör alfa [TNF]ve lipokortin, vb.) sentezini ve salınımını engellerler. Fosfolipidlerin araşidonik aside dönüştürülmesinden sorumlu fosfolipaz A₂ enzimini inhibe eder ve böylece prostaglandinler, tromboksan A ve prostasiklinlerin sentezini önler. İnflamatuvar dem, fibroblastik aktivite ve skarlaşma süreçlerini durdurur. Steroidlerin topikal kullanımı, derin oküler dokulara nüfuz etmesini kısıtlayarak güvenli kullanım sağlar [101, 102]. Kronik alerjik konjonktivit tedavisinde steroidlerin etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir [103]. Bununla birlikte, uzun süreli topikal steroid tedavisi ile sekonder glokom, arka subkapsüler katarakt oluşumu, gecikmiş yara iyileşme riski ve virüs ve bakterilerle süperenfeksiyon gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir [104]. Bu nedenle kortikosteroidler uzun süreli tedavide tercih edilen terapötik ajanlar değildir.

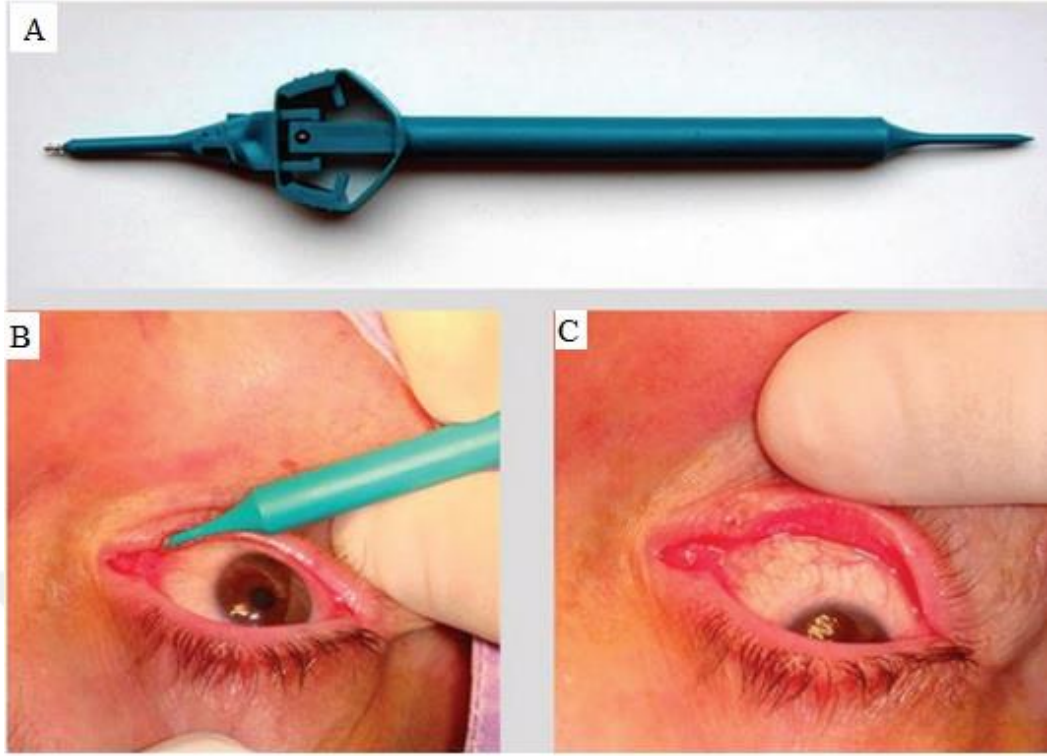
Siklosporin A (Cyclosporin A, CsA), *Tolypocladium inflatum* mantarından izole edilmiştir [105]. Siklosporinin immünosupresif aktivitesinin 1976'da keşfedilmesinden sonra, yapısı ve sentezi hakkında immünolojik testler ve araştırmalar yayınlanmıştır [106]. CsA, belirgin toksisite olmaksızın T hücrelerinin seçici immnoreglasyonunu sağlayan ve greft reddine karşı rutin organ transplantasyonunda kullanılan ilk immünosupresif ilaçtır [107]. CsA, T hücre infiltrasyonunu, aktivasyonunu ve ardından inflamatuvar sitokinlerin salınımını bloke

ederek immünomodulator etki gösteren bir kalsinörin inhibitörüdür [108-110]. T hücrelerinin sitoplazmasına girer, siklofiline bağlanır ve CsA/siklofilin kompleksini oluşturur, bu da aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörünün kalsinörin aracılı fosforilasyonunu önler, bunun sonucunda interlekin-2 (IL-2) ve IL-4 dahil olmak üzere sitokin genlerinin transkripsiyonunu engeller [111]. CsA ayrıca IL-2 üretimine yol açan p38 aktivasyonunu ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aktivasyonunu da inhibe eder [112]. IL-2 seviyelerindeki daha fazla azalma, T hücrelerinin işlevini daha da azaltır [113]. T hücre modülasyonunun dışında da etkileri mevcuttur. CsA ile 2 hafta boyunca günde iki kez tedavinin, proinflatuar sitokinler ve kemokinler IL-1 β , TNF- α , IL-6, hücreler arası adezyon molekülü 1 ve vasküler hücre adezyon molekülü 1'in ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [114]. CsA, anti-apoptotik etkisi ile insan konjonktival epitel hücrelerini korur ve ayrıca immünomodulator aktiviteleri ile konjonktival goblet hücre yoğunluğunu ve kornea yüzey bütünlüğünü iyileştirir [108, 115]. Siklosporinin sistemik kullanımı ile neoplazmi teşvik ettiği ve nörotoksisite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve nefrotoksisiteye neden olabileceği gösterilmiştir. Sistemik kullanım sonucu bağışıklık sisteminin normal işleyişinin bozulması nedeniyle viral ve mantar enfeksiyonları riskini de artırabilir [116-118]. Ancak CsA'nın topikal kullanımı, sistemik uygulama ile ilişkili birçok yan etkiyi önler [119]. Topikal uygulama, sistemik yan etkilere neden olmadan terapötik etki gösterir, çünkü topikal uygulamadan sonra sadece küçük miktarlar kan dolaşımına girebilir [120]. CsA'nın vernal keratokonjonktivit'e (VKC) uzun süreli kullanımının güvenli ve önemli yan etkiler olmaksızın çoğu hasta tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiştir [121]. VKC'i olan 156 çocuğun uzun süreli tedavisinde %1 veya %2 konsantrasyonlarda CsA göz damlalarının güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Topikal CsA kullanımı sonrası 7 yıllık takip süresi boyunca sistematik oküler muayene ve hem karaciğer ve hem de böbrek fonksiyonlarının incelenmesi araştırmacılara lokal veya sistemik yan etki olasılığını dışlamalarına olanak sağlamıştır [122]. Stevenson ve ark. [123], çalışmalarında en önemli güvenlik bulgusu olarak, tedavi edilen hastaların hiçbirinde oküler enfeksiyon oluşmamış olmasını vurgulamışlardır. Ek olarak, kan analizi, kullanılan en yüksek topikal CsA konsantrasyonlarının bile minimum sistemik emilim ile sonuçlandığını göstermiştir [123]. Kuru göz hastalarında yapılan faz 3 CsA çalışmalarında topikal CsA ile ilişkili en yaygın yan etkiler batma ve yanma olarak

bulunmuştur [124, 125]. CsA %2 ile en sık görülen yan etkiler, ilacın uygulanmasından birkaç dakika sonra gözlerde kızarıklık ve batma olarak rapor edilmiştir. Yine de, bu yan etkilerin herhangi bir hastanın ilacı kesmesine neden olacak kadar şiddetli olmadığı bildirilmiştir [126-128]. Kortikosteroidlerin aksine, CsA'nın lenste değişiklik veya göz içi basıncının artması gibi ciddi oküler yan etkileri yoktur [129]. Perez-Rico ve ark. [130], 12 aylık bir süre boyunca topikal olarak %0,05 CsA verilen kuru gözlü 29 hastayı inceledikleri çalışmalarında kornea epitelindeki değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Elde edilen verilerde endotel dansite değerlerinde herhangi bir değişiklik göstermemiş ve endotel hasarına dair hiçbir klinik kanıt bulunamamıştır [130]. CsA oftalmik emülsiyonları, %0,05, %0,1, %0,2 ve %0,4 dozlarında kullanımının orta ve şiddetli kuru göz hastalarında iyi tolere edildiği ve oküler ve sistemik açıdan güvenli olduğu gösterilmiştir [123].

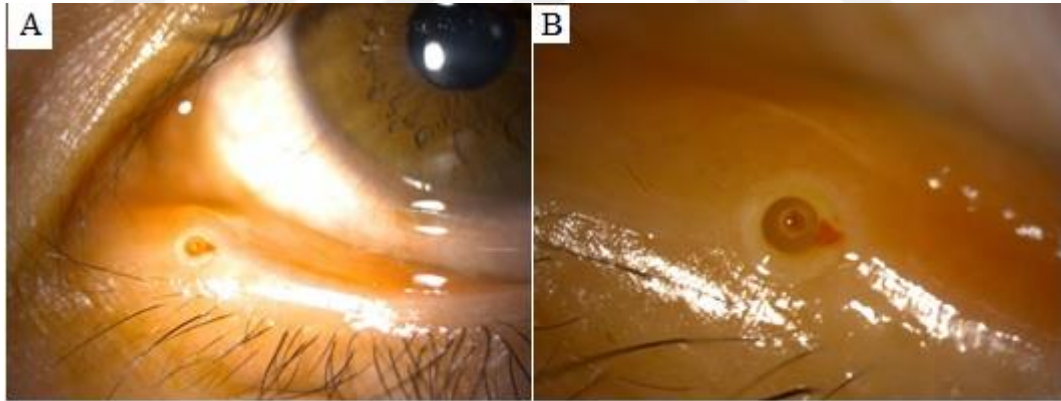
2.2.2.6.2. Cerrahi tedavi

Cerrahi prosedürlerin amacı, gözyaşının akabileceği kalıcı bir kanal oluşturmaktır. Delikli punktum tıkaçların (DPT) bu amaç için kullanımı ilk kez Bernard ve ark. [131] tarafından tariflenmiştir ve kuru göz sendromunun tedavisinde kullanılan punktum tıkaçlarının bir modifikasyonuna dayanmaktadır. DPT'nin yerleştirilmesi, punktum içine silikon veya polivinilpirolidon (PVP) kaplı bir tıkaçın implante edildiği poliklinik şartlarında uygulanabilen ve delikli merkezinden gözyaşının drenajını sağlamak için uygulanan bir prosedürdür (**Şekil 22 ve 23**) [132]. İki-üç ay boyunca punktumda bırakılarak punktum genişlemesi sağlanmış olur. Konuk ve ark. tarafından 44 gözde uygulandıkları DPT sonrasında 37 gözde (%84,1) başarı elde edildiği ve 3 gözde (%6,8) tekrar tıkanıklık geliştiği gösterilmiştir [133].



Şekil 22. Delikli punktum tıkaç yerleştirilmesi.

A) Delikli tıkaç ve yerleştirici B) ve C) Punktum genişletilmesi ve delikli tıkaçın yerleştirilmesi [132].



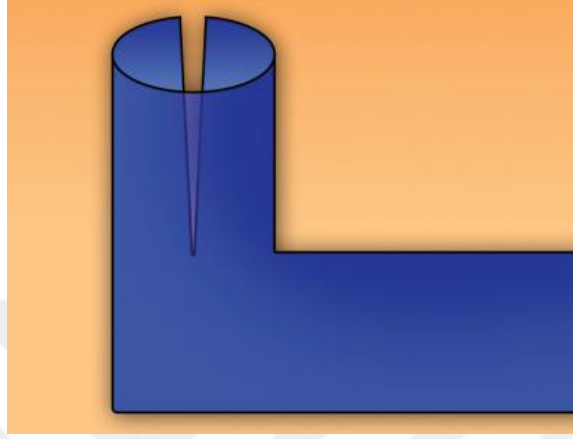
Şekil 23. Delikli punktum tıkan biyomikroskopik görüntüleri.

A) 10x büyütme B) 16x büyütme

(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Klinik Arşivi)

Punktoplasti işlemi, punktum etrafına lokal anestezi uygulandıktan sonra makas yardımıyla punktumun konjonktivaya bakan kısmından küçük bir parça çıkartılarak punktumu genişletme işlemidir. Punktal stenoz tedavisi için 1-snip, 2-snip, 3-snip prosedürleri gibi farklı punktoplasti teknikleri tanımlanmıştır [134].

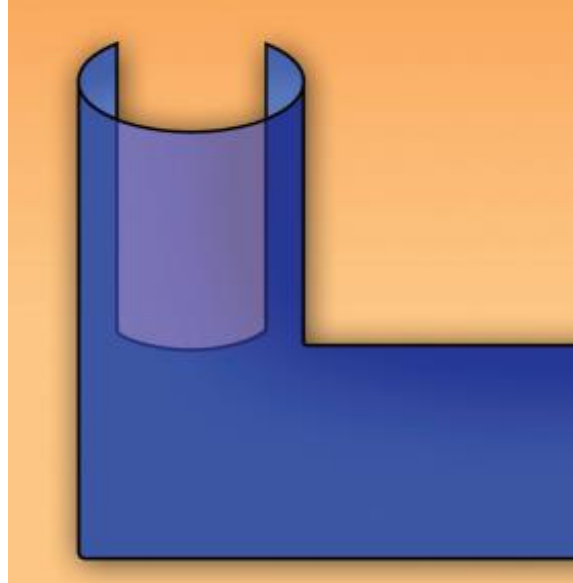
1-snip punktoplasti ilk olarak 1853'te Bowman tarafından bildirilmiş ve daha sonra 1873'te Arlit tarafından tanımlanmıştır [135, 136]. Bu prosedür, kanalikül boyunca tam uzunlukta bir kesi oluşturarak gözyaşı drenajını kolaylaştırır. Yerini başka alternatiflere bıraktıktan bir asır sonra, Jones'un 1-snip punktoplastisi olarak yeniden gündeme gelmiştir (Şekil 24) [137].



Şekil 24. Jones'un 1-snip punktoplastisi.

Ampulla boyunca dikey bir kesi yapılır [35].

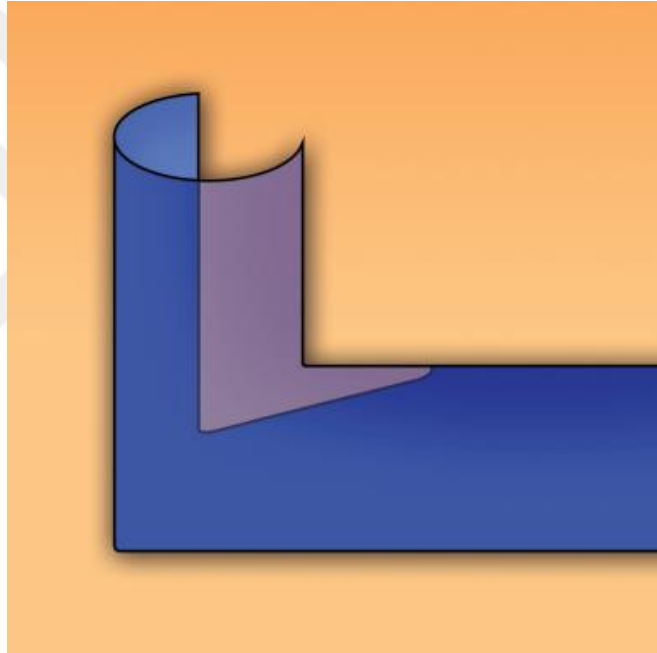
2-snip punktoplasti prosedürü, punktumun medial ve lateral duvarından birer dikey kesi yapıldıktan sonra kesilerin arasında kalan dokunun çıkarılması için dokunun tabanından üçüncü bir kesi ile dokunun çıkarılma işlemidir (Şekil 25) [35].



Şekil 25. 2-snip punktoplasti.

Punktumun medial ve lateral duvarından birer dikey kesi yapılır ve doku çıkarılır [35].

Graves 1926'da, posterior ampullektomiye tarif ettikten sonra bu prosedür 1951'de Thomas tarafından ve 1955'te Viers tarafından günümüzde kullandığımız 3-snip punktoplastiye modifiye edilmiştir [138-140]. Punktumdan ampullaya dikey bir kesi yapılır. Daha sonra kanalikül boyunca yatay bir kesi yapılır. Bulbar konjonktivaya karşı serbest flep tabanı boyunca yapılan son bir kesi, üçgen şeklinde genişlemiş bir punktum oluşturur (**Şekil 26**). Bu üçgen punktum ağzı gözyaşı gölüne açılır [35]. Jennifer ve ark. 50 gözde uygulandıkları 3-snip punktoplasti sonrasında 43 gözde (%86) başarı elde ettiklerini ve 7 gözde (%14) punktum üzerinde membran oluşumu veya aşırı skarlaşma nedeniyle tekrar tıkanıklık geliştiğini ve semptomatik kalarak, ikincil bir ameliyat gerektirdiğini göstermişlerdir [141].



Şekil 26. 3-snip punktoplasti.

Punktumun medial duvarından bir dikey kesi ve horizontal kanalikül boyunca bir kesi yapılır, üçüncü bir kesi tabandan yapılarak doku çıkarılır [35].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 29.12.2021 tarih – 09.2021.1352 protokol numarası ile onaylanmış olup, Helsinki Deklarasyon şartlarına uygun olarak başlatılmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışma, retrospektif olarak planlanmıştır. Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğine Aralık 2019 – Ocak 2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü, epiforası olan, punktum stenozu tanısı ile tıkanıklık tipine göre topikal CsA veya topikal steroid damla tedavisi başlanan ve punktum stenozu tipine göre punktoplasti veya DPT uygulanan hastalar taranarak dahil edildi. Membranöz tip punktum stenozuna yönelik medikal tedavi alan hastalar; topikal CsA uygulanan 13 hastanın 23 gözü “Grup Siklosporin” ve topikal steroid uygulanan 14 hastanın 25 gözü “Grup Steroid” olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yarık ve pinpoint tip punktum stenozuna yönelik girişimsel tedavi alan hastalar; punktoplasti uygulanan 7 hastanın 12 gözü “Grup Punktoplasti” ve DPT uygulanan 7 hastanın 12 gözü “Grup Tıkaç” olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların ilk oftalmolojik değerlendirmeleri ve birinci, üçüncü, altıncı ve dokuzuncu aylarındaki değerlendirmeleri kaydedildi. Siklosporin ve Steroid gruplarının tedavi etkinlikleri hem tedavi öncesine hem de birbiri arasında karşılaştırıldı. Punktoplasti ve Tıkaç gruplarının tedavi etkinlikleri de tedavi öncesine ve birbiri arasında karşılaştırıldı.

3.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Kronik sulanma şikayetinin olması
- Punktum stenozu olması

3.2.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Oküler yüzey boyanması
- Kuru göz
- Katarakt cerrahisi dışında geçirilmiş oküler cerrahi
- Gebelik ya da laktasyon
- Topikal anti-glokomatöz ilaç kullanımı
- Nazolakrimal kanal tıkanıklığı
- Punktum agenezisi
- Kanaliküler tıkanıklık ve agenezi

3.3. Hasta Muayenesi ve Değerlendirilen Parametreler

Hastalar, punktum stenozuna yönelik tedavi başlanmadan önce, oküler yüzey patolojilerine ikincil gelişen epifora açısından değerlendirildi. Oküler yüzey hastalıkların dışlanması için oküler yüzey boyanması, invazif TBUT ve Schirmer I testi uygulandı. Kuru göz ve diğer oküler yüzey patolojileri ekarte edildikten sonra hastalar punktum stenozu açısından değerlendirildi. Bu amaçla Kashkouli, Javed Ali ve Hur sınıflandırmaları kullanılarak punktumun biyomikroskopi görünümü incelendikten sonra epiforanın diğer bir nedeni olan alt lakrimal sistem tıkanıklıklarının dışlanması için kanaliküler sondalama ve lavaj muayenesi uygulandı. Punktum stenozu tanısı konulduktan sonra hastalara tedavi başlanmadan önce tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için Munk skorlaması, FBKT yapıldı ve gözyaşı menisküs yüksekliğinin biyomikroskopisi (GMY-Bio), gözyaşı menisküs yüksekliğinin AS-OKT (GMY-OKT), gözyaşı menisküs yüzey alanının AS-OKT (GMYA-OKT), punktum açıklığının AS-OKT (Punktum-OKT) ile ölçümü yapıldı. Hur sınıflamasına göre (**Tablo 4**) hastalar punktum stenozu tipi açısından değerlendirildi; membranöz tip tıkanıklığa topikal CsA (Grup Siklosporin) veya topikal steroid (Grup Steroid) tedavisi başlandı, yarık ve pinpoint tip tıkanıklıklara 3-snip punktoplasti (Grup Punktoplasti) veya DPT yerleştirme (Grup Tıkaç) işlemi uygulandı. Tedavi başladıktan sonra Siklosporin ve Steroid grubundaki hastalar 1. 3. 6. ve 9. aylarda, Punktoplasti ve Tıkaç grubundaki hastalar 1. 3. ve 6. aylarda kontrol edildi.

Tablo 4. Hur ve ark. tarafından sunulan punktumun morfolojik özelliklerine göre sınıflaması

Hur sınıflaması
Normal
Membranöz tip
Yarık tip
At nalı tip
Pinpoint tip

3.3.1. Başarı kriterleri

Subjektif ve objektif tam ve kısmi başarı kriterleri belirlendi. Subjektif başarı kriteri için; Munk skorunun sıfır olması, tam başarı; Munk skorunda 2 veya daha fazla puanlık bir azalma olması ise kısmi başarı olarak değerlendirildi. Munk skorunda azalma olmaması veya artış olması sübjektif başarısızlık olarak değerlendirildi. Objektif başarı kriteri için FBKT kullanıldı ve her takip süresi için ayrı olarak değer in sıfır olması halinde tam başarı, değer sıfır olmasa da 1 puanlık bir azalma kısmi başarı olarak değerlendirildi. FBKT’de azalma olmaması veya artış olması başarısızlık olarak değerlendirildi. Subjektif ve objektif başarı ve başarısızlık oranları tüm gruplar için 1. 3. ve 6. aylarda, Siklosporin ve Steroid grubu için ayrıca 9. ayda hesaplandı.

3.3.2. Oküler yüzey patolojilerini dışlamak için uygulanan testler

- Oküler yüzey değerlendirmesi
 - Göze %2’lik floresein boya damlatıldıktan sonra oküler yüzey mavi kobalt ışığı ile kornea tutulumu açısından değerlendirildi ve hiç boya tutulumu olmaması normal olarak kabul edildi.
- İnvazif TBUT
 - Göze %2’lik floresein damla damlatıldıktan sonra biyomikroskopta mavi kobalt ışığı altında gözyaşı kırılması; son göz kırpma ile ilk oluşan kuru nokta arasındaki zaman saniye olarak değerlendirildi.
 - Kırılma zamanının 10 sn üzerinde olması normal olarak değerlendirildi.
- Schirmer I testi

- Topikal anestezi kullanılmadan uygulandı. Watmanın filtre kağıdı ucundan katlandı ve kornea ile temastan kaçınarak temporal alt konjonktival keseye, alt kapak forniksini 1/3 dış kenarına yerleştirildi ve 5 dakika bekletildi.
- 5 dakika sonra filtre kağıdında ıslaklık seviyesi milimetre (mm) olarak değerlendirildi ve 10 mm ve üzeri değerler normal olarak kabul edildi.

3.3.3. Punktum stenozunun değerlendirilmesi

- Sınıflama için biyomikroskopi ve punktum genişletici ile punktum açıklığı değerlendirildi.
 - Kashkouli (**Tablo 3**) ve Javed Ali (**Tablo 5**) sınıflamasına göre punktum stenozu sınıflandırıldı.
- Biyomikroskopi ile punktum morfolojik görünümü değerlendirildi.
 - Hur sınıflamasına (**Tablo 4**) göre punktum morfolojik olarak sınıflandırıldı.
- NLK açıklığı:
 - NLK açıklığı kanaliküler sondalama ve lavaj muayenesi ile değerlendirildi.
 - Kanaliküler sondalama sırasında zorluk yaşanmamasıyla kanalikül seviyesindeki patolojiler ekarte edildi.
 - Lavaj muayenesi, normal salin solüsyonuyla doldurulmuş 2mL' lik şırınga ve 27 G kanül kullanılarak yapıldı. Lokal anestezi sonrası lavaj kanülüyle drenaj sistemin anatomisine uygun şekilde önce punktumdan dikey olarak girildi ardından kanalikülün düzlemine uygun şekilde kanül yatay olarak ilerletildi. Kanül ilerletirken mukozaya hasar vermemek için hafif sıvı verilerek ilerletildi ve sert sonlanma hissedildikten sonra kanül hafif geri çekilerek lavaj yapıldı ve hastaya genizinde tuzlu su tadı alıp almadığı soruldu. Hastanın genizinden tuzlu su gelmesiyle alt lakrimal sistemin tıkanıklığı ekarte edildi.

Tablo 5. Javed Ali ve ark. tarafından sunulan punktumun biyomikroskopideki görünümü ve büyüklüğüne göre sınıflaması.

Javed ali Sınıflaması	
Evre 0	Punktum agenezisi
Evre 1	İnkomplet kanalizasyon
Evre 2	Normal boyuttan daha küçük, ancak tanınabilir
Evre 3	Normal; yuvarlak punktum
Evre 4	Yarık punktum <2mm

3.3.4. Tüm gruplar için ilk muayenede değerlendirilen parametreler

- Subjektif olarak hastaların gün içinde yaşadıkları sulanma şiddeti sorgulandı ve Munk epifora skorlamasına [142] (**Tablo 6**) sulanma şiddeti sınıflandırıldı.
- Floresein boya kaybolma testi (FBKT) [67-69] (**Tablo 7**)
 - Göze %2'lik floresein boya damlatıldıktan 5 dakika sonra konjonktivada kalan floresein 0 ile +4 arasında derecelendirildi.
- GMY ölçümü
 - Biyomikroskopi ve AS-OKT ile ayrı ayrı değerlendirildi.
- Gözyaşı menisküs yüzey alanı (GMYA) ölçümü
 - AS-OKT ile değerlendirildi.
- Alt punktum genişliği ölçümü
 - AS-OKT ile değerlendirildi.
- Göz içi basıncı (GİB) ölçümü
 - Pnömotometre (Tonoref III; NIDEK Co. Ltd., Japan) ile ölçüldü.

Tablo 6. Munk ve ark. tarafından hastaların gün içinde gözyaşını kaç kez sildiğini sorgulanarak geliştirilen epifora derecelendirilme sistemi.

Munk epifora skorlaması	
Evre 0	Sulanma yok
Evre 1	Günde 2’ den daha az gözyaşını silme ihtiyacı
Evre 2	Günde 2-4 kez gözyaşını silme ihtiyacı
Evre 3	Günde 5-10 kez gözyaşını silme ihtiyacı
Evre 4	Günde 10’ dan fazla gözyaşını silme ihtiyacı
Evre 5	Sürekli sulanma

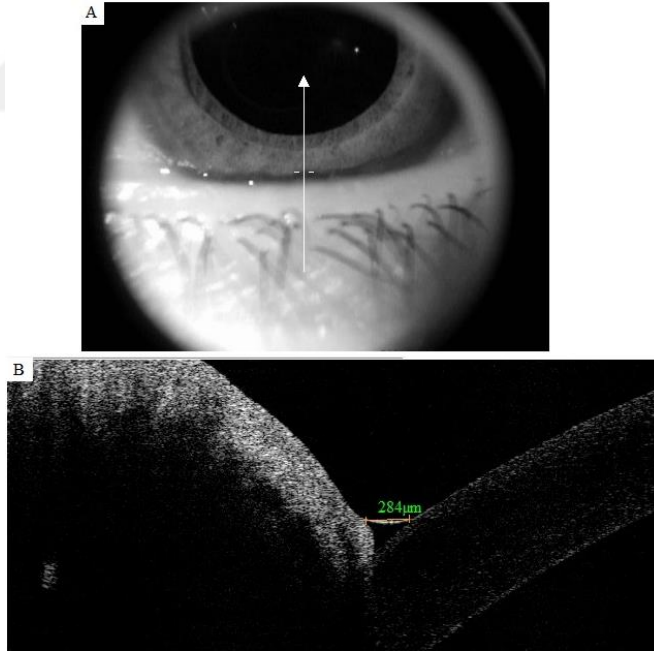
Tablo 7. Floresein boya kaybolma testinin derecelendirilmesi.

Floresein boya kaybolma testi	
0	Hiç boya kalıntısı yok
+1	Gözyaşı menisküs kenarlarında ince floresein şeritleri
+2	+1 ile +3 arası
+3	Göz yaşı menisküsünde geniş ve parlak floresein şeridi
+4	Boya hiç kaybolmamış, renk yoğunluğunda azalma yok

3.3.5. Takiplerde tüm gruplar için değerlendirilen parametreler

- Munk epifora skorlaması [142] (**Tablo 6**)
- Floresein boya kaybolma testi
- GMY’nin biyomikroskopi ve AS-OKT ile ölçümü
- GMYA-OKT ölçümü
- Alt punktum genişliğinin AS-OKT ile ölçümü
- Hasta memnuniyeti
 - Sulanma gerilemesi subjektif olarak hastalar sorgulanarak 100 üzerinden (0 - hiç kesilmedi, 100 - tamamen kesildi) değerlendirildi.
- Oküler yüzey değerlendirmesi
 - Göze %2’lik floresein damlatılarak yapıldı.
- GİB ölçümü

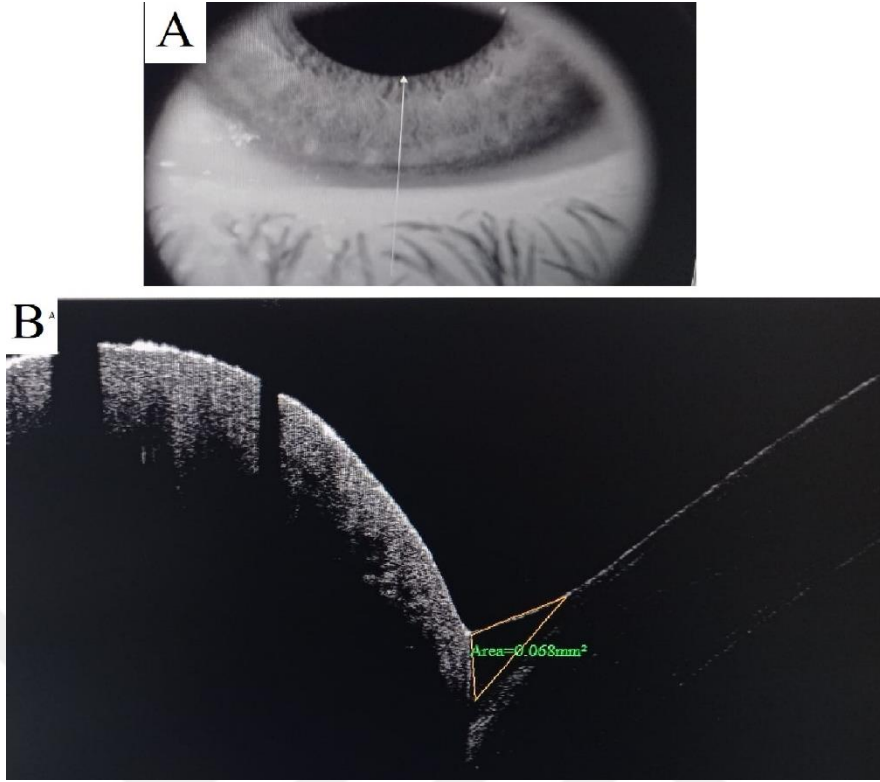
GMY, GMYA ve alt punktum genişliği ölçümü kornea/anterior modül (Cornea anterior modüle, CAM) lensi takılarak spektral-domain OKT (RTVue Model-RT100 CAM System, Version 6.2; Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) kullanılarak yapıldı. CAM lens, 10 mm çalışma mesafesine sahip, geniş açılı, yüksek büyütme bir lenstir. Hastanın çenesi ve alını cihazın çenelik ve alınlık kısmına yerleştirildikten sonra punktum ve gözyaşı menisküsün görüntülenebilmesi için cihazın aydınlatması ayarlandı. Alt gözyaşı menisküsünün görüntülenmesi hasta düz karşıya bakarken alt kapak kenarı ile kornea arasından, pupil merkezine denk gelecek şekilde saat 6 hızasından vertikal bir kesit alınarak yapıldı. Görüntüleme, hastanın gözyaşı bir kez silindikten ve birkaç kez gözünü kırptıktan sonra yapıldı. GMY μm ve GMYA mm^2 cinsinden alt gözyaşı menisküsünden ölçüldü. GMY alt göz kapağı-menisküs birleşimi ile kornea-menisküs birleşimi arasındaki mesafe “mesafeler için ölçüm aracı” seçilerek ölçüldü. GMYA, üçgenin tabanı GMY olacak şekilde “açılar için ölçüm aracı” seçilerek ölçüldü. Üçgenin iki tarafı gözyaşı-kapak temas hattı ve gözyaşı-kornea temas hattıdır (Şekil 27 ve 28).



Şekil 27. Gözyaşı menisküs yüksekliğinin anterior segment optik koherens tomografi ile ölçümü.

A) Alt göz kapağı ile alt kornea arasındaki bağlantıdan saat 6 hızasından geçen çizgi taramasını gösteren kızılötesi görüntü B) Gözyaşı menisküs yüksekliğinin ölçümünü gösteren görüntü.

(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Klinik Arşivi)

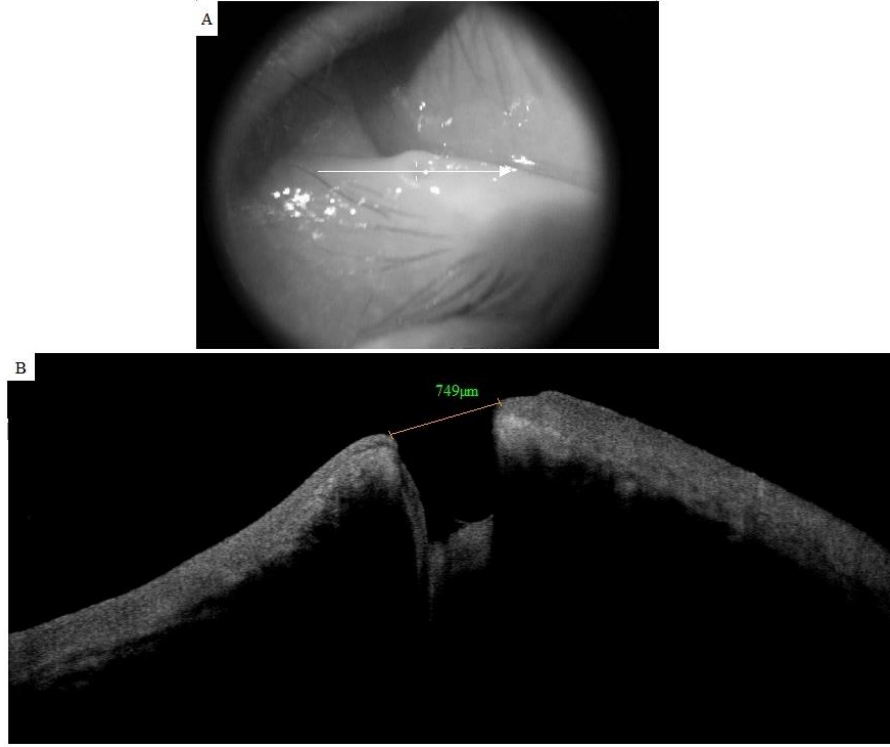


Şekil 28. Gözyaşı menisküs yüzey alanı anterior segment optik koherens tomografi ile ölçümü.

A) Alt göz kapağı ile alt kornea arasındaki bağlantıdan saat 6 konumunda geçen çizgi taramasını gösteren kızılötesi görüntü B) Gözyaşı menisküs yüzey alanı ölçümünü gösteren görüntü.

(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Klinik Arşivi)

Alt punktum genişliği ölçümü için alt punktumu ortaya çıkarmak için alt kapağın medial kısmının hafifçe ters çevrilmesi gerçekleştirildi. Dikey kanalikül ve alt kapağa aşırı gerilme veya basınç uygulanmadan, punktum OKT cihazına dikey bir düzlemde yer alacak şekle getirildi. Çizgi taraması alt punktum üzerinde ortalandı ve mukokutanöz kavşağa paralel olarak konumlandırıldıktan sonra görüntü alındı. DPÇ, medial ve lateral punktum duvarlarındaki en yüksek noktalar arasındaki mesafe “mesafeler için ölçüm aracı” seçilerek ölçüldü (Şekil 29).



Şekil 29. Punctum açıklığının anterior segment optik koherens tomografi ile ölçümü.

A) Alt punctum açıklığından mukokutanöz bileşkeye paralel olarak geçen çizgi taramasını gösteren kızılötesi görüntü B) Punctum açıklığının ölçümünü gösteren görüntü.

(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Klinik Arşivi)

3.4. Punctum Stenoz Tiplerine Göre Verilen Tedaviler

Hastalardan Hur sınıflamasına (**Tablo 4**) göre membranöz tip punctum stenozu grubundakilere (Siklosporin ve Steroid grubu) medikal tedavi, yarık ve pinpoint tip punctum stenozu grubundakilere (Punktoplasti ve Tıkaç grubu) ise cerrahi tedavi uygulanmıştır.

3.4.1. Grup Siklosporin

İlk 1 ay siklosporin ile birlikte deksametazon sodyum fosfat (Dexa-sine, Liba Laboratuvarları A.Ş., Türkiye) 2 hafta günde 4 kez, 1 hafta günde 3 kez, 1 hafta günde 2 kez şeklinde ve 6 ay %0,05 CsA (Restasis®, Allergan Inc, Irvine, California) günde 2 kez ve sodyum hyalüronat (Luroan tek doz, Deva Holding A.Ş., Türkiye) günde 3 kez şeklinde verildi.

3.4.2. Grup Steroid

İlk 1 ay Dekstametazon sodyum fosfat (Dexa-sine, Liba Laboratuvarları A.Ş., Türkiye) 2 hafta günde 4 kez, 1 hafta günde 3 kez, 1 hafta günde 2 kez şeklinde, sonrasında 2 ay Loteprednol (Lotemax %0,05, Bausch & Lomb Sağlık ve Optik Ürünleri Ticaret A.Ş., Türkiye) günde 3 kez ve 6 ay Sodyum Hyalüronat (Luroan tek doz, Deva Holding A.Ş., Türkiye) günde 3 kez şeklinde verildi.

Siklosporin ve Steroid gruplarına verilen tedaviler **Tablo 8'** de özetlenmiştir.

Tablo 8. Siklosporin ve Steroid gruplarına verilen tedaviler.

	Siklosporin	Steroid
İlk ay verilen tedavi	Dekstametazon sodyum fosfat • 2 hafta 4x1 • 1 hafta 3x1 • 1 hafta 2x1	Dekstametazon sodyum fosfat • 2 hafta 4x1 • 1 hafta 3x1 • 1 hafta 2x1
1. aydan 3. aya kadar verilen tedavi	%0,05 Siklosporin A • 2x1 Sodyum Hyalüronat • 3x1	Loteprednol • 3x1
3. aydan 6.aya kadar verilen tedavi	%0,05 Siklosporin A • 2x1 Sodyum Hyalüronat • 3x1	Sodyum Hyalüronat • 3x1
Kontroller	1. 3. 6. ve 9. ay	1. 3. 6. ve 9. ay

3.4.3. Grup Punktoplasti

Hastalara 3-snip punktoplasti işleminden sonra 2 hafta moksifloksasin hidroklorür/dekstametazon sodyum fosfat (Moxidexa, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.) günde 4 kez şeklinde verildi.

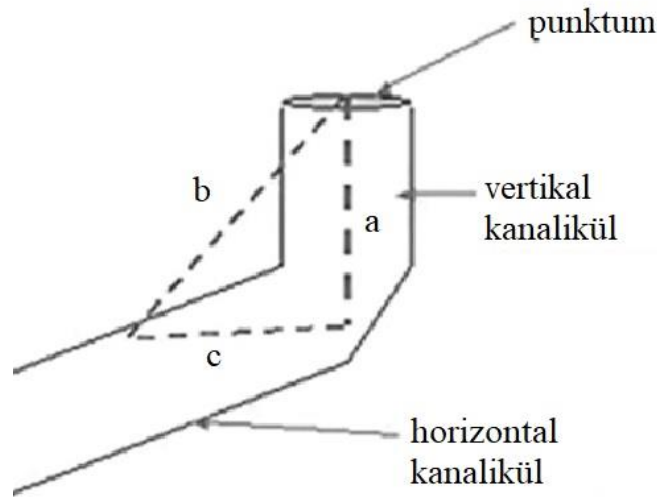
3.4.4. Grup Tıkaç

Hastalara DPT (FCI Ophthalmics Inc, ABD) yerleştirildikten sonra 2 hafta moksifloksasin hidroklorür/deksametazon sodyum fosfat kombinasyonu (Moxidexa, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye) günde 4 kez şeklinde verildi. Kontrolün 3. ayında punktum tıkaçları çıkarıldı ve 6. ayda tekrar kontrol edildi.

3.5. Girişimsel İşlemlerin Tekniği

3.5.1. 3-snip punktoplasti

Punktum çevresine Lidokain Hidroklorür-Adrenalin 40 mg + 0,025 mg/2 ml (Türktıpsan Sağlık Turizm Eğitim ve Tic A.Ş.) uygulanarak lokal anestezi sağlandıktan sonra povidon iyot ile sterilize edildi. Pinpoint tip punktum stenozlar işlem öncesi Nettleship dilatör ile dilate edildi. Ardından geleneksel üçgen 3-snip punktoplasti işlemi, önce keskin Westcott makasıyla punktumun arka yüzünde vertikal kanalikül boyunca bir dikey insizyon yapıldı ve horizontal kanalikül boyunca mukokutanöz bileşkeye yakın bir insizyon daha yapıldı ve iki kesi daha sonra yatay bir kesi ile doku flebinin tabanında birleştirilerek gerçekleştirildi ve kanama kontrolü sağlandı (Şekil 30 ve 31).



Şekil 30. Geleneksel üçgen 3-snip punktoplasti şeması.

- a) Dikey kanalikül boyunca yapılan kesi b) Horizontal kanalikül boyunca yapılan kesi
c) a ve b kesileri birleştiren kesi [97].

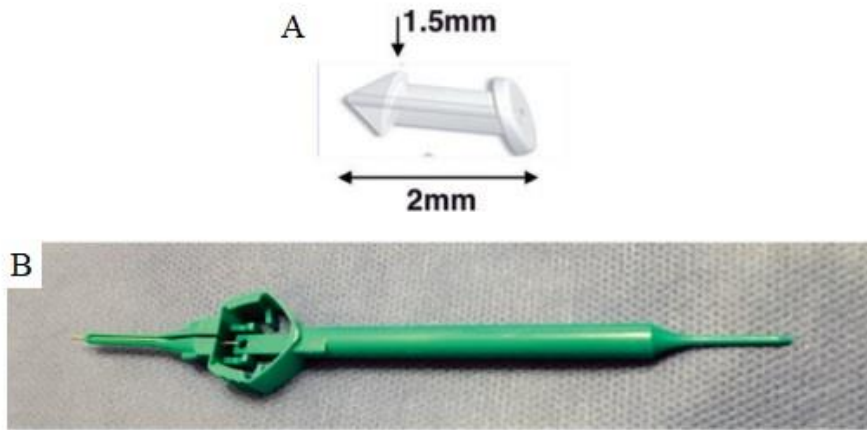


Şekil 31. Geleneksel üçgen 3-snip punktoplasti sonrası biyomikroskopik görünüm.

(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Klinik Arşivi)

3.5.2. Delikli punktum tıkaç

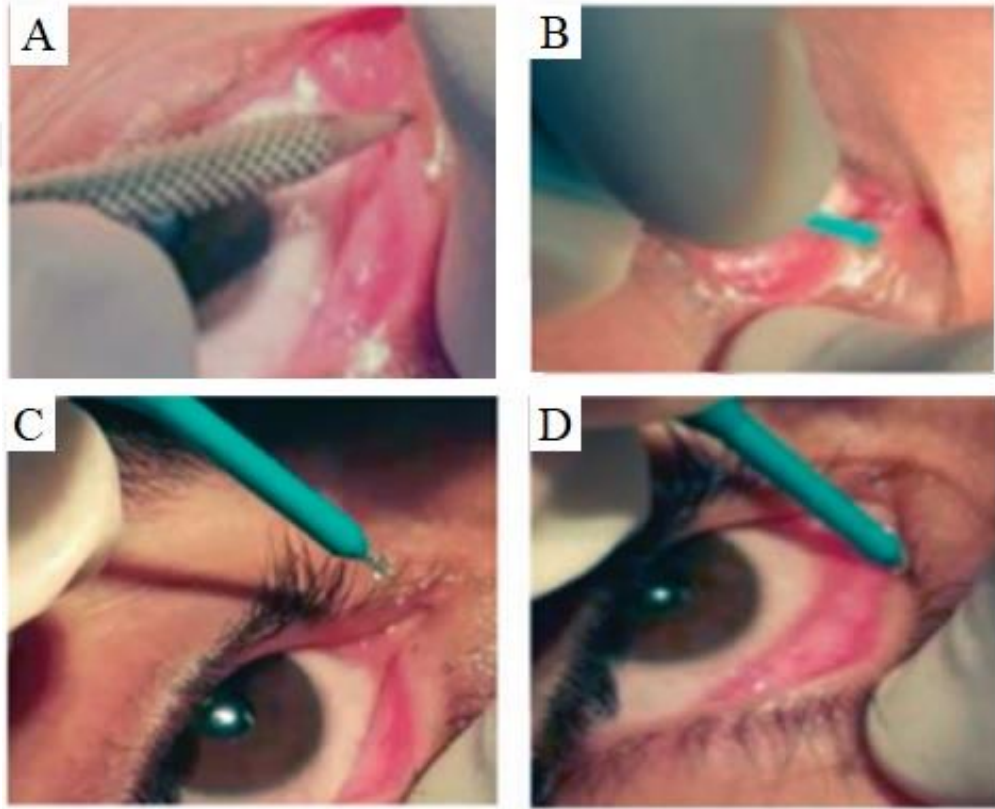
Tıkaçlar, takılmalarını kolaylaştırmak için tek kullanımlık tıkaç yerleştiriciye önceden yüklenmiştir [143] (Şekil 32).



Şekil 32. Delikli punktum tıkaç.

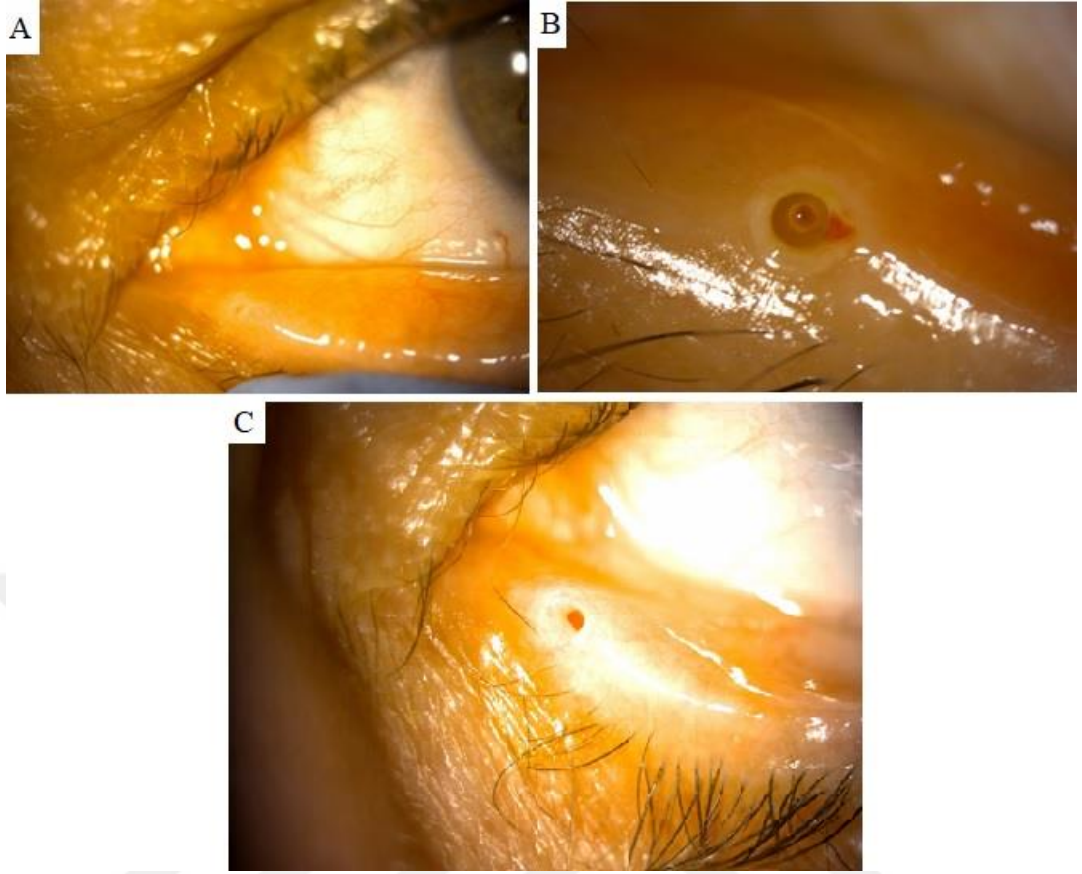
A) Delikli punktum tıkaçı B) Tıkaç yerleştirici [142].

Topikal anestezi damlası proparakain hidroklorür (Alcaine %0,5, Alcon Laboratuvarları TİC. A.Ş., Türkiye) damlatıldıktan sonra Nettleship dilatatörü kullanılarak punktum ağzı dilate edildi. Yerleştiricinin dilatatör ucu kullanılarak punktum tekrar genişletildi. Yerleştirici daha sonra başparmak ve işaret parmağı arasında tutularak tıkaç doğru düzleme getirildi. Daha sonra tıkaç, dikey ve aşamalı bir şekilde nazikçe punktuma ilerletildi. Daha sonra, ucu tamamen punktumdan geçene kadar yerleştirici koluna bastırılarak yerleştiriciden serbest bırakıldı. Kontrolün 3. ayında tıkaçlar penset yardımıyla çıkarıldı (Şekil 33 ve 34).



Şekil 33. Delikli punktum tıkaç yerleştirilmesi.

A) Nettleship dilatatörü ile punktumun genişletilmesi B) Tıkaç yerleştirici ile punktumun tekrar genişletilmesi C) Delikli punktum tıkaçın punktuma doğru düzlemde getirilmesi D) Delikli tıkaçın yerleştirilmesi [142].



Şekil 34. Delikli punktum tıkaç yerleştirilmeden önce ve sonra.

A) Pinpoint tip punktum stenozu delikli punktum tıkaç yerleştirilmeden önce biyomikroskopik görünümü B) Yerleştirilmiş delikli punktum tıkaçın biyomikroskopik görünümü C) Tıkaç 3. ayda çıkarıldıktan sonra punktumun biyomikroskopik görünümü.

(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Klinik Arşivi)

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki verilerin istatistiksel analizi Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve grup içindeki hasta sayısı 30' un altında olduğu için analitik yöntemlerden Shapiro-Wilk Testleri kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı verilerin analizleri sunulurken: ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum (min-max) değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact Testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) veriler bağımsız gruplar arasında değerlendirilirken Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Nonparametrik bağımlı değişkenlerin grup içindeki çoklu karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerde Analysis of Variance (ANOVA) testi kullanıldı. Grup içi etkilerin test edilmesi için Greenhouse-Geisser testi kullanıldı ve bu teste ait çoklu sıralı grup karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmesi kullanılarak istatistiksel değerler analiz edildi. P değerinin 0,05' in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın güç analizini belirlemek için objektif değerlerden olan GMY-OKT ve Punktum-OKT değerleri kullanılmıştır. Abdallah ve ark. [77] yürüttüğü çalışmada punktum plug takılmadan önce ve 1 ay sonrasındaki takiplerde GMY-OKT değeri için sırasıyla, $936,6 \pm 182,3$ mikron ve $319,1 \pm 204,7$ mikron bulmuşlardır. Wilcoxon bağımlı gruplar içindeki sıralı değişkenler için alfa değeri 0,05 ve güç değeri 0,95 olarak hesaplandığında 4 göz gerektiği görülmüştür. Elalfy ve ark. [8] yürüttüğü çalışmada steroid tedavisi verilmenden önce ve 3 ay sonrasındaki takiplerde Punktum-OKT ile değerlendirilen açıklıkları sırasıyla, $370,67 \pm 114,21$ mik ve $430,23 \pm 114,32$ mik bulmuşlardır. Bu değerlere göre Wilcoxon bağımlı gruplar içindeki sıralı değişkenler için alfa değeri 0,05 ve güç değeri 0,80 olarak hesaplandığında 26 göz gerektiği görülmüştür.

4. BULGULAR

Çalışmaya 41 hastanın 72 gözü dahil edildi. Dahil edilen hastaların kadın/erkek oranı 24/17 (%58,6/41,4) olarak bulundu. Gözlerin 38'i (%52,8) sağ 34'ü (%47,2) sol gözdü. Hastaların yaş ortalaması $54,5 \pm 13,5$ yıl (58 [19-76]) olarak saptandı. Gözler tıkanıklık tiplerine göre ayrıldıklarında 48 göz (%66,7) membranöz tip, 18 göz (%25) pinpoint tip, 6 (%8,3) göz yarık tip olarak değerlendirildi. Kashkouli sınıflamasına göre 48 göz (%66,7) evre 1, 18 göz (%25) evre 2, 6 göz (%8,3) evre 4 olarak değerlendirildi. Javed Ali sınıflamasına göre 66 göz (%91,7) evre 2, 6 göz (%8,3) evre 4 olarak değerlendirildi. Toplam 72 gözün şikayet süresi ortalama $29,35 \pm 38,33$ (12 [3-200]) aydı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalama $0,9 \pm 0,1$ olarak görüldü. Ortalama GİB $13,6 \pm 2,2$ mmHg olarak ölçüldü. Munk skorları ortalama $3,5 \pm 1,2$ (3 [1-5]) olarak bulundu. FBKT ortalama $1,51 \pm 0,87$ (2 [0-3]) olduğu görüldü. TBUT testi ortalama $13,32 \pm 2,03$ sn (14 [10-18]) olarak izlendi. Schirmer 1 testinin ortalama $19,9 \pm 6,7$ mm (20 [10-30]) olduğu görüldü. GYM-Bio ortalama $0,64 \pm 0,18$ mm (0,6 [0,3-1,0]) olarak ölçüldü. GMY-OKT ortalama $464,9 \pm 167,4$ μ m (416 [239-1002]) olarak ölçüldü. GYMA-OKT ortalama $0,073 \pm 0,053$ mm² (0,059 [0,011-0,311]) olarak ölçüldü. Punktum-OKT ortalama $305,42 \pm 92,37$ μ m (297,5 [133-695]) olarak ölçüldü.

4.1. Punktum Tıkanıklık Tiplerine Göre Sonuçlar

4.1.1. Membranöz tip tıkanıklık

Çalışmaya dahil edilen gözlerin %66,7'sinde (n=48 göz) membranöz tıkanıklık tipi izlendi. Membranöz tıkanıklık olan 23 (%47,9) göze CsA, 25 (%52,1) göze steroid tedavisi verildi. Membranöz tipte hastaların yaş ortalaması $56,7 \pm 10,9$ yıl (60 [38-76]) olarak saptandı. Hastaların kadın/erkek oranı 18/8 (%69,2/30,7) olarak izlendi. Şikayet süresi ortalama $22,6 \pm 24,2$ ay (12 [3-120]) olarak saptandı. Munk skorlaması ortalama $3,4 \pm 1,2$ (3 [1-5]) olarak bulundu. FBKT ortalaması $1,6 \pm 0,8$ (2 [0-3]) olarak izlendi. İnvazif TBUT ölçümünde ortalama $12,9 \pm 1,9$ sn (13 [10-18]) olarak saptandı. Schirmer 1 testinde ortalama $19,7 \pm 6,8$ mm (20 [10-30]) olarak bulundu. GMY-Bio ortalama $0,63 \pm 0,17$ mm (0,6 [0,4-1,0]) olarak ölçüldü. GMY-OKT ortalama 441,94

$\pm 139,7 \mu\text{m}$ (401 [239-769]) olarak ölçüldü. GMYA-OKT ile ölçümünde ortalama $0,065 \pm 0,036 \text{ mm}^2$ (0,062 [0,011-0,152]) olarak ölçüldü. Punktum-OKT ortalama $288,98 \pm 76,61 \mu\text{m}$ (286 [133-479]) olarak ölçüldü.

Siklosporin ve Steroid gruplarının yaşları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla, $56,39 \pm 11,29$ ve $57,04 \pm 10,81$ yıl, $p=0,840$). Cinsiyet dağılımlarında, Siklosporin grubunda 9 kadın (%69,23) ve 4 erkek (%30,77) hasta olduğu görülürken, Steroid grubunda 9 kadın (%64,3) ve 5 erkek (%35,7) hasta mevcuttu ve gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,930$).

Grupların tedavi öncesinde değerlendirilen parametreleri ve gruplar arasındaki istatistik karşılaştırmaları **Tablo 9**'de verilmiştir.

Tablo 9. Siklosporin ve Steroid gruplarının tedavi öncesinde değerlendirilen parametreleri ve karşılaştırmaları

	Siklosporin n=23	Steroid n=25	p değeri*
Şikayet süresi, ay			
Ortalama±SS	26,78 ±31,64	16,0 ± 11,68	0,137
Ortanca (min-max)	12 (6-120)	12 (3-36)	
Munk skoru			
Ortalama±SS	3,43 ± 1,04	3,36 ± 1,32	0,790
Ortanca (min-max)	3 (2-5)	4 (1-5)	
Gib, mmHg			
Ortalama±SS	13,2 ± 2,0	13,3 ± 1,9	0,851
Ortanca (min-max)	13 (10-18)	13 (10-17)	
FBKT			
Ortalama±SS	1,78 ± 0,79	1,44 ± 0,77	0,136
Ortanca (min-max)	2 (0-3)	2 (0-3)	
Gözyaşı kırılma zamanı, sn			
Ortalama±SS	12,91 ± 2,45	13,04 ± 1,27	0,507
Ortanca (min-max)	13 (10-18)	13 (10-15)	
Schirmer testi, mm			
Ortalama±SS	20,83 ± 6,69	18,64 ± 6,86	0,481
Ortanca (min-max)	20 (8-30)	20 (8-25)	
GMY-Bio, mm			
Ortalama±SS	0,67 ± 0,19	0,59 ± 0,13	0,068
Ortanca (min-max)	0,7 (0,4-1,0)	0,6 (0,4-0,8)	
GMY-OKT, µm			
Ortalama±SS	459,43 ± 136, 13	425,84 ± 143,53	0,302
Ortanca (min-max)	419 (302-758)	400 (239-769)	
GMYA-OKT, mm²			
Ortalama±SS	0,075 ± 0,038	0,056 ± 0,037	0,074
Ortanca (min-max)	0,069 (0,02-0,15)	0,053 (0,01-0,14)	
Punktum açıklığı, µm			
Ortalama±SS	280,78 ± 85,73	296,52 ± 68,17	0,409
Ortanca (min-max)	284 (133-479)	288 (174-400)	
FBKT: floresein boya kaybolma testi, GMY-Bio: gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, GMY-OKT: gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, GMYA-OKT: gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, SS: standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler * Mann-Whitney U testi.			

Tedavi öncesi değerlendirilen parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Her iki grupta tedavinin 1. ayında değerlendirilen parametreler ve gruplar arasındaki istatistik karşılaştırmaları **Tablo 10**'da verilmiştir.

Tablo 10. Siklosporin ve Steroid grupları arasında tedavinin 1. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları

	Siklosporin n=21	Steroid n=24	p değeri*
Munk skoru			
Ortalama±SS	1,71 ± 1,19	1,21 ± 1,18	0,115
Ortanca (min-max)	2 (0-4)	1 (0-4)	
Gib, mmHg			
Ortalama±SS	13,0 ± 1,3	14,1 ± 2,5	0,461
Ortanca (min-max)	13 (11-15)	14 (10-18)	
FBKT			
Ortalama±SS	0,48 ± 0,61	0,92 ± 0,72	0,035
Ortanca (min-max)	0 (0-2)	1 (0-2)	
GMV-Bio, mm			
Ortalama±SS	0,57 ± 0,12	0,49 ± 0,16	0,041
Ortanca (min-max)	0,5 (0,4-0,8)	0,5 (0,3-0,8)	
GMV-OKT, µm			
Ortalama±SS	361,67 ± 99,25	298,50 ± 99,57	0,043
Ortanca (min-max)	347 (207-568)	291 (160-486)	
GMVA-OKT, mm²			
Ortalama±SS	0,053 ± 0,036	0,031 ± 0,018	0,010
Ortanca (min-max)	0,044 (0,007-0,148)	0,029 (0,005-0,088)	
Memnuniyet Derecesi, %			
Ortalama±SS	51,90 ± 26,76	57,08 ± 32,90	0,598
Ortanca (min-max)	50 (0-100)	60 (0-100)	

FBKT: floresein boya kaybolma testi, **GMV-Bio:** gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, **GMV-OKT:** gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **GMVA-OKT:** gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **SS:** standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler

* Mann-Whitney U testi.

Tedavinin 1. ayında Siklosporin ve Steroid grubuna ait parametreler ve istatistiksel karşılaştırmalar değerlendirildiğinde; FBKT ($0,48 \pm 0,61$ ve $0,92 \pm 0,72$, $p=0,035$) Siklosporin grubunda anlamlı olarak daha az bulundu. GMV-Bio ($0,57 \pm 0,12$ mm ve $0,49 \pm 0,16$ mm, $p=0,041$), GMV-OKT ($361,67 \pm 99,25$ µm ve $298,50 \pm 99,57$ µm, $p=0,043$), GMVA-OKT ($0,053 \pm 0,036$ mm² ve $0,031 \pm 0,018$ mm², $p=0,010$) parametrelerinde Steroid grubunda anlamlı olarak daha az bulundu. Diğer parametreler arasında anlamlı fark bulunmadı.

Her iki grubun tedavinin 3. ayında değerlendirilen parametreleri ve gruplar arasındaki istatistik karşılaştırmaları **Tablo 11**'de verilmiştir.

Tablo 11. Siklosporin ve Steroid grupları arasında tedavinin 3. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları

	Siklosporin n=23	Steroid n=23	p değeri*
Munk skoru			
Ortalama±SS	1,26 ± 1,14	1,61 ± 1,41	0,493
Ortanca (min-max)	1 (0-4)	1 (0-4)	
Gib, mmHg			
Ortalama±SS	13,1 ± 1,8	13,1 ± 2,4	0,722
Ortanca (min-max)	13 (10-16)	12,5 (10-18)	
FBKT			
Ortalama±SS	0,65 ± 0,65	0,83 ± 0,72	0,412
Ortanca (min-max)	1 (0-2)	1 (0-2)	
GMY-Bio, mm			
Ortalama±SS	0,54 ± 0,15	0,47 ± 0,10	0,093
Ortanca (min-max)	0,5 (0,3-1,0)	0,5 (0,3-0,7)	
GMY-OKT, µm			
Ortalama±SS	335,13 ± 100,50	322,22 ± 112,46	0,826
Ortanca (min-max)	331 (166-656)	337 (148-521)	
GMYA-OKT, mm²			
Ortalama±SS	0,05 ± 0,04	0,04 ± 0,03	0,195
Ortanca (min-max)	0,043 (0,011-0,199)	0,034 (0,006-0,107)	
Memnuniyet Derecesi, %			
Ortalama±SS	70,01 ± 20,45	53,48 ± 31,23	0,013
Ortanca (min-max)	70 (50-100)	40 (0-100)	

FBKT: floresein boya kaybolma testi, **GMY-Bio:** gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, **GMY-OKT:** gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **GMYA-OKT:** gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **SS:** standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler

* Mann-Whitney U testi.

Tedavinin 3. ayında Siklosporin ve Steroid grubuna ait parametreler ve istatistiksel karşılaştırmalar değerlendirildiğinde; memnuniyet derecesi ($70,0 \pm 20,45$ ve $53,48 \pm 31,23$, $p=0,013$) Siklosporin grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu. Diğer parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grubun tedavinin 6. ayında değerlendirilen parametreleri ve gruplar arasındaki istatistik karşılaştırmaları **Tablo 12**'de verilmiştir.

Tablo 12. Siklosporin ve Steroid grupları arasında tedavinin 6. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları

	Siklosporin n=23	Steroid n=21	p değeri*
Munk skoru			
Ortalama±SS	1,22 ± 1,31	1,24 ± 1,30	0,941
Ortanca (min-max)	1 (0-4)	1 (0-4)	
Gib, mmHg			
Ortalama±SS	13,4 ± 2,4	13,2 ± 2,1	0,610
Ortanca (min-max)	13 (10-18)	13,5 (10-17)	
FBKT			
Ortalama±SS	0,65 ± 0,65	0,71 ± 0,64	0,734
Ortanca (min-max)	1 (0-2)	1 (0-2)	
GMY-Bio, mm			
Ortalama±SS	0,51 ± 0,15	0,44 ± 0,12	0,041
Ortanca (min-max)	0,5 (0,2-0,7)	0,4 (0,3-0,7)	
GMY-OKT, µm			
Ortalama±SS	308,26 ± 88,24	321,62 ± 107,67	0,814
Ortanca (min-max)	322 (160-455)	303 (155-543)	
GMYA-OKT, mm²			
Ortalama±SS	0,039 ± 0,021	0,04 ± 0,03	0,879
Ortanca (min-max)	0,035 (0,006-0,082)	0,036 (0,009-0,12)	
Punktum açıklığı, µm			
Ortalama±SS	356,09 ± 110,6	342,14 ± 75,97	0,972
Ortanca (min-max)	355 (200-672)	372 (173-450)	
Memnuniyet Derecesi, %			
Ortalama±SS	73,5 ± 30,1	66,2 ± 32,5	0,499
Ortanca (min-max)	90 (0-100)	70 (20-100)	
FBKT: floresein boya kaybolma testi, GMY-Bio: gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, GMY-OKT: gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, GMYA-OKT: gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, SS: standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler. * Mann-Whitney U testi.			

Tedavinin 6. ayında Siklosporin ve Steroid grubuna ait parametreler ve istatistiksel karşılaştırmalar değerlendirildiğinde; GMY-Bio (0,513 ± 0,15 mm ve 0,44 ± 0,12 mm, p=0,041) parametresi Steroid grubunda anlamlı olarak daha az bulundu. Diğer parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grubun tedavinin 9. ayında değerlendirilen parametreleri ve gruplar arasındaki istatistik karşılaştırmaları **Tablo 13'** te verilmiştir.

Tablo 13. Siklosporin ve Steroid grupları arasında tedavinin 9. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları

	Siklosporin n=19	Steroid n=18	p değeri*
Munk skoru			
Ortalama±SS	1,05 ± 1,68	1,11 ± 1,23	0,485
Ortanca (min-max)	0 (0-5)	1 (0-4)	
Gib, mmHg			
Ortalama±SS	12,3 ± 2,1	13,5 ± 2,4	0,136
Ortanca (min-max)	12 (10-16)	13,5 (10-18)	
FBKT			
Ortalama±SS	0,74 ± 0,653	0,78 ± 0,65	0,838
Ortanca (min-max)	1 (0-2)	1 (0-2)	
GMY-Bio, mm			
Ortalama±SS	0,39 ± 0,124	0,49 ± 0,21	0,220
Ortanca (min-max)	0,4 (0,2-0,7)	0,45 (0,2-0,8)	
GMY-OKT, µm			
Ortalama±SS	358,21 ± 120,12	361,61 ± 203,1	0,395
Ortanca (min-max)	360 (172-636)	261,5 (166-817)	
GMYA-OKT, mm²			
Ortalama±SS	0,047 ± 0,034	0,050 ± 0,055	0,330
Ortanca (min-max)	0,041 (0,011-0,161)	0,027 (0,007-0,193)	
Punktum açıklığı, µm			
Ortalama±SS	367,47 ± 92,46	333,67 ± 94,92	0,494
Ortanca (min-max)	348 (225-640)	344 (155-494)	
Memnuniyet Derecesi, %			
Ortalama±SS	74,2 ± 36,7	58,9 ± 35,6	0,189
Ortanca (min-max)	100 (0-100)	60 (10-100)	
FBKT: floresein boya kaybolma testi, GMY-Bio: gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, GMY-OKT: gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, GMYA-OKT: gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, SS: standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler * Mann-Whitney U testi.			

Tedavinin 9. ayında değerlendirilen parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Her grubun ayrı olarak takip edilen aylardaki verileri ve grup içi istatistik karşılaştırmaları Siklosporin grubu için **Tablo 14**'te, Steroid grubu için **Tablo 15**'te verilmiştir.

Tablo 14. Siklosporin grubu için değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değerleri ve grup içi karşılaştırmalar

Siklosporin Grubu									
	Tedavi Öncesi ^a n=23	1. ay ^b n=21	3. ay ^c n=23	6. ay ^d n=23	9. ay ^e n=19	p ¹ değeri df değerleri F değeri	p ² değerleri		
Munk skoru Ortalama±SS Ortanca (min-max)	3,43 ± 1,04 3 (2-5)	1,71 ± 1,19 2 (0-4)	1,26 ± 1,14 1 (0-4)	1,22 ± 1,31 1 (0-4)	1,05 ± 1,68 0 (0-5)	<0,001 2,21 – 39,69 17,21	a vs. b <0,001 a vs. c <0,001 a vs. d <0,001 a vs. e <0,001	b vs c =0,045 b vs d =1,00 b vs. e =1,00	c vs. d =1,00 c vs. e =1,00 d vs. e =1,00
Gib, mmHg Ortalama±SS Ortanca (min-max)	3,43 ± 1,04 3 (2-5)	13,0 ± 1,3 13 (11-15)	13,1 ± 1,8 13 (10-16)	13,4 ± 2,4 13 (10-18)	12,3 ± 2,1 12 (10-16)	0,384 2,86-62,18 1,03	a vs. b =1,00 a vs. c =1,00 a vs. d =1,00 a vs. e =1,00	b vs c =1,00 b vs d =1,00 b vs. e =1,00	c vs. d =1,00 c vs. e =1,00 d vs. e =1,00
FBKT Ortalama±SS Ortanca (min-max)	1,78 ± 0,79 2 (0-3)	0,48 ± 0,61 0 (0-2)	0,65 ± 0,65 1 (0-2)	0,65 ± 0,65 1 (0-2)	0,74 ± 0,65 1 (0-2)	<0,001 2,27 – 44,39 14,32	a vs. b =0,001 a vs. c =0,004 a vs. d =0,001 a vs. e =0,005	b vs c =1,00 b vs d =1,00 b vs. e =1,00	c vs. d =1,00 c vs. e =1,00 d vs. e =1,00
GMV-Bio, mm Ortalama±SS Ortanca (min-max)	0,67 ± 0,19 0,7 (0,4-1,0)	0,57 ± 0,12 0,5 (0,4-0,8)	0,54 ± 0,15 0,5 (0,3-1,0)	0,51 ± 0,15 0,5 (0,2-0,7)	0,39 ± 0,12 0,4 (0,2-0,7)	<0,001 2,56 – 45,96 18,11	a vs. b =0,002 a vs. c =0,038 a vs. d =0,014 a vs. e <0,001	b vs c =1,00 b vs d =1,00 b vs. e <0,001	c vs. d =1,00 c vs. e =0,001 d vs. e =0,002
GMV-OKT, µm Ortalama±SS Ortanca (min-max)	459,43 ± 136, 13 419 (302-758)	361,67 ± 99,25 347 (207-568)	335,1 ± 100,5 331 (166-656)	308,26 ± 88,24 322 (160-455)	358,21 ± 120,12 360 (172-636)	0,003 2,64 – 47,55 5,67	a vs. b =0,372 a vs. c =0,062 a vs. d =0,030 a vs. e =0,274	b vs c =1,00 b vs d =0,811 b vs. e =1,00	c vs. d =1,00 c vs. e =1,00 d vs. e =0,613
GMYA-OKT, mm² Ortalama±SS Ortanca (min-max)	0,075 ± 0,038 0,069 (0,02-0,15)	0,053 ± 0,036 0,044 (0,007-0,148)	0,050 ± 0,040 0,043 (0,011-0,199)	0,039 ± 0,021 0,035 (0,006-0,082)	0,047 ± 0,034 0,041 (0,011-0,161)	0,020 2,69 – 48,52 3,73	a vs. b =1,00 a vs. c =0,496 a vs. d =0,040 a vs. e =0,175	b vs c =1,00 b vs d =0,732 b vs. e =1,00	c vs. d =1,00 c vs. e =0,001 d vs. e =0,002
Punktum açıklığı, µm Ortalama±SS Ortanca (min-max)	280,78 ± 85,73 284 (133-479)	-	-	356,1 ± 110,6 355 (200-672)	367,47 ± 92,46 348 (225-640)	0,007 1,52 – 27,42 6,92	a vs. d =0,052 a vs. e =0,013 d vs. e =1,00	-	-
Memnuniyet Derecesi, % Ortalama±SS Ortanca (min-max)	-	51,9 ± 26,7 50 (0-100)	70,0 ± 20,4 70 (50-100)	73,5 ± 30,1 90 (0-100)	74,2 ± 36,7 100 (0-100)		-	-	-

FBKT: Florosein boya kaybolma testi, **GMV-Bio:** gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, **GMV-OKT:** gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **GMYA-OKT:** gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **SS:** standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler,

p¹ değeri için Repeated Measures ANOVA / Greenhouse-Geiser metodu kullanılmıştır.

p² değerleri için Repeated Measures ANOVA / Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır.

Siklosporin grubunun kontrol aylardaki parametreleri tedavi öncesine göre istatistiksel karşılaştırmaları değerlendirildiğinde Munk skoru 1. ayda $1,71 \pm 1,19$ ($p<0,001$), 3. ayda $1,26 \pm 1,14$ ($p<0,001$), 6. ayda $1,22 \pm 1,31$ ($p<0,001$), 9. ayda $1,05 \pm 1,68$ ($p=0,001$) anlamlı olarak az bulundu, ayrıca 1. ay ile 3. ay arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,045$). FBKT 1. ayda $0,48 \pm 0,61$ ($p=0,001$), 3. ayda $0,65 \pm 0,65$ ($p=0,004$), 6. ayda $0,65 \pm 0,65$ ($p=0,001$), 9. ayda $0,74 \pm 0,65$ ($p=0,005$) anlamlı olarak az bulundu. GMY-Bio 1. ayda $0,57 \pm 0,12$ mm ($p=0,002$), 3. ayda $0,53 \pm 0,15$ mm ($p=0,038$), 6. ayda $0,51 \pm 0,15$ mm ($p=0,014$), 9. ayda $0,39 \pm 0,12$ mm ($p<0,001$) anlamlı olarak az bulundu. GMY-OKT 3. ayda $335,1 \pm 100,5$ μ m ($p=0,03$) anlamlı olarak az bulundu. GMYA-OKT 6. ayda $0,039 \pm 0,021$ mm² ($p=0,04$) anlamlı olarak az bulundu. Punktum-OKT 6. ayda $356,1 \pm 110,6$ μ m ($p=0,052$), 9. ayda $367,47 \pm 92,46$ μ m ($p=0,013$) anlamlı olarak arttığı saptandı.

Tablo 15. Steroid grubu için değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değerleri ve grup içi karşılaştırmaları

Steroid Grubu									
	Tedavi Öncesi ^a n=25	1. ay ^b n=24	3. ay ^c n=23	6. ay ^d n=21	9. ay ^e n=18	p ¹ değeri df değerleri F değeri	p ² değerleri		
Munk skoru Ortalama±SS Ortanca (min-max)	3,36 ± 1,32 4 (1-5)	1,21 ± 1,18 1 (0-4)	1,61 ± 1,41 1 (0-4)	1,24 ± 1,30 1 (0-4)	1,11 ± 1,23 1 (0-4)	<0,001 1,81 – 30,80 23,98	a vs. b <0,001 a vs. c <0,001 a vs. d <0,001 a vs. e <0,001	b vs c =0,416 b vs d =1,00 b vs. e =1,00	c vs. d =0,962 c vs. e =0,329 d vs. e =1,00
Gib, mmHg Ortalama±SS Ortanca (min-max)	3,36 ± 1,32 4 (1-5)	14,1 ± 2,5 14 (10-18)	13,1 ± 2,4 12,5 (10-18)	13,2 ± 2,1 13,5 (10-17)	13,5 ± 2,4 13,5 (10-18)	0,685 3,03-64,07 0,50	a vs. b =1,00 a vs. c =1,00 a vs. d =1,00 a vs. e =1,00	b vs c =1,00 b vs d =1,00 b vs. e =1,00	c vs. d =1,00 c vs. e =1,00 d vs. e =1,00
FBKT Ortalama±SS Ortanca (min-max)	1,44 ± 0,77 2 (0-3)	0,92 ± 0,72 1 (0-2)	0,83 ± 0,72 1 (0-2)	0,71 ± 0,64 1 (0-2)	0,78 ± 0,65 1 (0-2)	<0,001 2,29 – 45,39 12,18	a vs. b =0,005 a vs. c =0,013 a vs. d =0,003 a vs. e =0,008	b vs c =1,00 b vs d =1,00 b vs. e =1,00	c vs. d =0,827 c vs. e =0,827 d vs. e =1,00
GMV-Bio, mm Ortalama±SS Ortanca (min-max)	0,59 ± 0,13 0,6 (0,4-0,8)	0,49 ± 0,16 0,5 (0,3-0,8)	0,47 ± 0,10 0,5 (0,3-0,7)	0,44 ± 0,12 0,4 (0,3-0,7)	0,49 ± 0,21 0,45 (0,2-0,8)	0,170 1,93 – 32,82 1,88	a vs. b =0,160 a vs. c =0,278 a vs. d =0,057 a vs. e =1,00	b vs c =1,00 b vs d =1,00 b vs. e =1,00	c vs. d =1,00 c vs. e =1,00 d vs. e =1,00
GMV-OKT, µm Ortalama±SS Ortanca (min-max)	425,84 ± 143,53 400 (239-769)	298,50 ± 99,57 291 (160-486)	322,22 ± 112,46 337 (148-521)	321,62 ± 107,67 303 (155-543)	361,6 ± 203,1 261 (166-817)	0,013 2,13 – 36,19 4,77	a vs. b =0,003 a vs. c =0,132 a vs. d =0,09 a vs. e =1,00	b vs c =0,371 b vs d =0,811 b vs. e =0,501	c vs. d =1,00 c vs. e =1,00 d vs. e =1,00
GMVA-OKT, mm² Ortalama±SS Ortanca (min-max)	0,056 ± 0,037 0,053 (0,011-0,139)	0,031 ± 0,018 0,029 (0,005-0,088)	0,039 ± 0,028 0,034 (0,006-0,107)	0,04 ± 0,03 0,036 (0,009-0,12)	0,05 ± 0,05 0,027 (0,007-0,193)	0,129 2,01 – 34,09 2,17	a vs. b =0,01 a vs. c =1,00 a vs. d =1,00 a vs. e =1,00	b vs c =0,678 b vs d =1,00 b vs. e =1,00	c vs. d =1,00 c vs. e =1,00 d vs. e =1,00
Punktum açıklığı, µm Ortalama±SS Ortanca (min-max)	296,52 ± 68,17 288 (174-400)	-	-	342,14 ± 75,97 372 (173-450)	333,67 ± 94,92 344,5 (155-494)	<0,001 1,62 – 27,64 5,59	a vs. d =0,009 a vs. e =0,018 d vs. e =1,00	-	-
Memnuniyet Derecesi, % Ortalama±SS Ortanca (min-max)	-	57.1 ± 32.9 60 (0-100)	53,5 ± 31,2 40 (0-100)	66,2 ± 32,5 70 (20-100)	58,9 ± 35,6 60 (10-100)	-	-	-	-

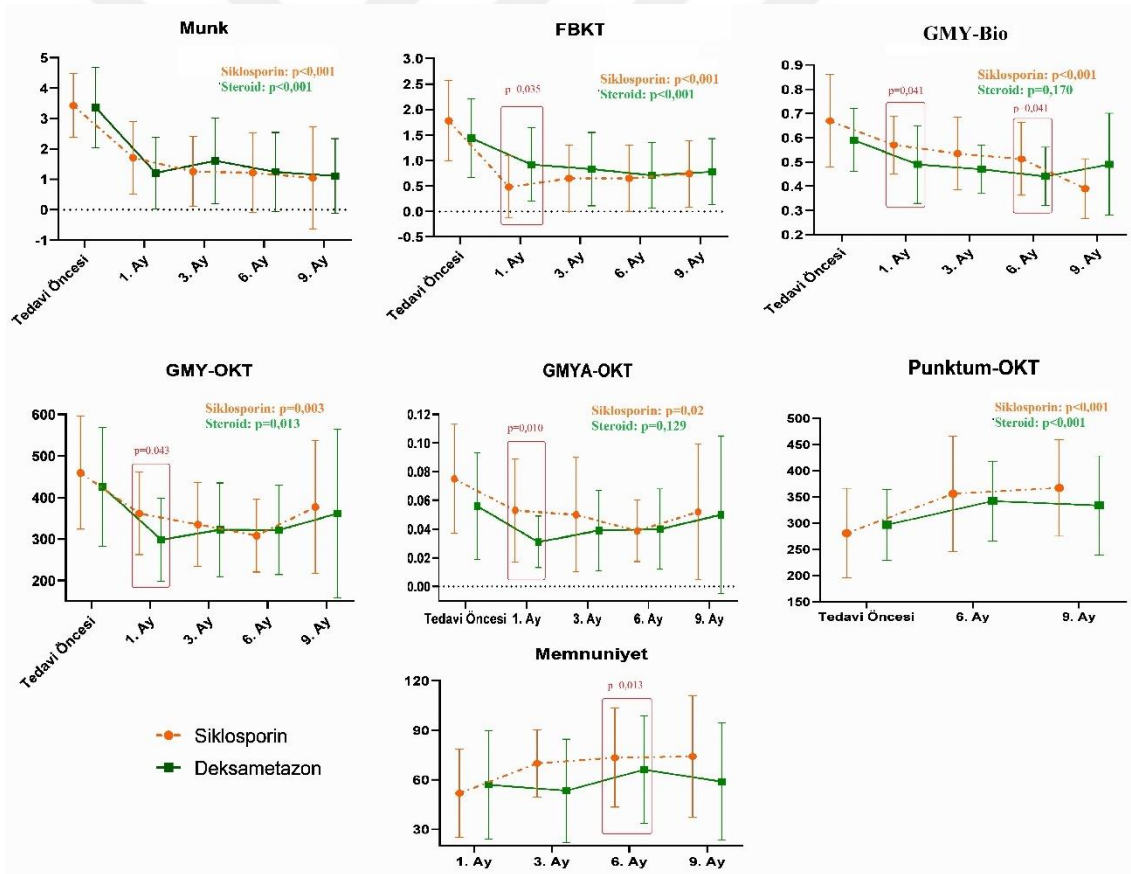
FBKT: floresein boya kaybolma testi, **GMV-Bio:** gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, **GMV-OKT:** gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **GMVA-OKT:** gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **SS:** standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler,

p¹ değeri için Repeated Measures ANOVA / Greenhouse-Geiser metodu kullanılmıştır.

p² değerleri için Repeated Measures ANOVA / Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır.

Steroid grubunun takip aylardaki parametreleri ve tedavi öncesine göre istatistiksel karşılaştırmaları değerlendirildiğinde munk skoru 1. ayda $1,21 \pm 1,18$ ($p<0,001$), 3. ayda $1,61 \pm 1,41$ ($p<0,001$), 6. ayda $1,24 \pm 1,30$ ($p<0,001$), 9. ayda $1,11 \pm 1,23$ ($p<0,001$) anlamlı olarak az bulundu. FBKT 1. ayda $0,92 \pm 0,72$ ($p=0,005$), 3. ayda $0,83 \pm 0,72$ ($p=0,013$), 6. ayda $0,71 \pm 0,64$ ($p=0,003$), 9. ayda $0,78 \pm 0,65$ ($p=0,008$) anlamlı olarak az bulundu. GMY-Bio 6. ayda $0,44 \pm 0,12$ mm ($p=0,057$) anlamlı olarak az bulundu. GMY-OKT 1. ayda $298,50 \pm 99,57$ μ m ($p=0,003$) anlamlı olarak az bulundu. GMYA-OKT 1. ayda $0,031 \pm 0,018$ mm² ($p=0,01$) anlamlı olarak az bulundu. Punktum-OKT 6. ayda $342,14 \pm 75,97$ μ m ($p=0,009$), 9. ayda $333,67 \pm 94,92$ μ m ($p=0,018$) anlamlı olarak arttığı saptandı.

Siklosporin ve Steroid gruplarında değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değişimleri Şekil 35'te verilmiştir.



Şekil 35. Siklosporin ve Steroid gruplarında değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değişimleri. FBKT: floresein boya kaybolma testi, GMY-Bio: gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, GMY-OCT: gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, GMYA-OKT: gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, Punktum-OKT: punktum açıklığı- optik koherens tomografi ile ölçülen değer

4.1.2. Yarıık ve pinpoint tip

Punktoplasti ve Tıkak gruplarının ortalama yaşları arasında anlamlı fark mevcuttu ($61,4 \pm 9,8$ ve $38,6 \pm 14,9$ yıl, $p=0,001$). Cinsiyet dağılımlarında, Punktoplasti grubunda 4 kadın (%57,1) ve 3 erkek (%42,8) hasta olduğu g r l rken, Tıkak grubunda 2 kadın (%28,5) ve 5 erkek (%71,4) hasta mevcuttu ve gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,408$). Grupların tedavi öncesinde değerlendirilen parametreleri ve gruplar arasındaki istatistik karşılaştırmaları **Tablo 16**'da verilmiştir.

Tablo 16. Punktoplasti ve Tıkak grupları arasında tedavi öncesinde değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları

	Punktoplasti n=12	Tıkak n=12	p değeri*
şikayet süresi, ay			
Ortalama±SS	29,33 ± 36,82	56,33 ± 68,04	0,022
Ortanca (min-max)	12 (4-120)	24 (12-200)	
Munk skoru			
Ortalama±SS	4,08 ± 1,24	3,33 ± 1,33	0,104
Ortanca (min-max)	5 (2-5)	3,5 (2-5)	
FBKT			
Ortalama±SS	1,75 ± 1,05	0,92 ± 0,79	0,044
Ortanca (min-max)	2 (0-3)	1 (0-2)	
Gözyaşı kırılma zamanı, sn			
Ortalama±SS	14,00 ± 1,54	14,00 ± 2,66	0,744
Ortanca (min-max)	14,5 (10-15)	14 (10-17)	
Schirmer testi, mm			
Ortalama±SS	18,33 ± 7,53	22,25 ± 5,20	0,170
Ortanca (min-max)	15 (8-30)	25 (10-25)	
GMY-Bio, mm			
Ortalama±SS	0,69 ± 0,24	0,64 ± 0,14	0,444
Ortanca (min-max)	0,7 (0,3-1,0)	0,6 (0,4-0,9)	
GMY-OKT, �m			
Ortalama±SS	502,17 ± 117,08	519,51 ± 277,26	0,419
Ortanca (min-max)	512 (284-662)	376 (254-1002)	
GMYA-OKT, mm²			
Ortalama±SS	0,071 ± 0,034	0,10 ± 0,10	0,751
Ortanca (min-max)	0,068 (0,029-0,125)	0,051 (0,018-0,311)	
Punktum açıklığı, �m			
Ortalama±SS	370,42 ± 139,43	306,17 ± 68,77	0,326
Ortanca (min-max)	341,5 (203-695)	325,5 (200-408)	

FBKT: floresein boya kaybolma testi, **GMY-Bio:** gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, **GMY-OKT:** gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **GMYA-OKT:** gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **SS:** standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler

* Mann-Whitney U testi.

Tedavi öncesi Punktoplasti ve Tıkaç gruplarına ait parametreler ve istatistiksel karşılaştırmalar değerlendirildiğinde; sırasıyla, şikayet süresi ($29,33 \pm 36,82$ ay ve $56,33 \pm 68,04$ ay, $p=0,022$) ve FBKT ($1,75 \pm 1,05$ ve $0,92 \pm 0,79$, $p=0,044$) parametrelerinde anlamlı fark bulundu. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grubun tedavinin 1. ayında değerlendirilen parametreleri ve gruplar arasındaki istatistik karşılaştırmaları **Tablo 17**'de verilmiştir.

Tablo 17. Punktoplasti ve Tıkaç grupları arasında tedavinin 1. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları

	Punktoplasti n=10	Tıkaç n=11	p değeri*
Munk skoru			
Ortalama $\pm$ SS	$3,60 \pm 1,50$	$2,55 \pm 1,44$	0,098
Ortanca (min-max)	4 (1-5)	3 (0-4)	
FBKT			
Ortalama $\pm$ SS	$1,20 \pm 0,92$	$0,36 \pm 0,50$	0,030
Ortanca (min-max)	1,5 (0-2)	0 (0-1)	
GMY-Bio, mm			
Ortalama $\pm$ SS	$0,50 \pm 0,12$	$0,54 \pm 0,12$	0,491
Ortanca (min-max)	0,5 (0,3-0,7)	0,5 (0,3-0,7)	
GMY-OKT, μm			
Ortalama $\pm$ SS	$450,60 \pm 142,17$	$496,27 \pm 264,75$	0,833
Ortanca (min-max)	441,5 (248-764)	414 (245-987)	
GMYA-OKT, mm²			
Ortalama $\pm$ SS	$0,083 \pm 0,047$	$0,088 \pm 0,087$	0,473
Ortanca (min-max)	0,072 (0,019-0,160)	0,052 (0,027-0,280)	
Memnuniyet Derecesi, %			
Ortalama $\pm$ SS	$36,0 \pm 37,2$	$40,0 \pm 43,1$	0,771
Ortanca (min-max)	30 (0-90)	10 (0-100)	
FBKT: floresein boya kaybolma testi, GMY-Bio: gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, GMY-OKT: gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, GMYA-OKT: gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, SS: standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler * Mann-Whitney U testi.			

Tedavinin 1. ayında Punktoplasti ve Tıkaç gruplarına ait parametreler ve istatistiksel karşılaştırmalar değerlendirildiğinde; FBKT ($1,20 \pm 0,92$ ve $0,36 \pm 0,50$, $p=0,03$) Tıkaç grubunda anlamlı olarak az bulundu. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grubun tedavinin 3. ayında değerlendirilen parametreleri ve gruplar arasındaki istatistik karşılaştırmaları **Tablo 18**'de verilmiştir.

Tablo 18. Punktoplasti ve Tıkaç grupları arasında tedavinin 3. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları

	Punktoplasti n=10	Tıkaç n=12	p değeri*
Munk skoru			
Ortalama±SS	1,80 ± 2,04	2,58 ± 1,56	0,244
Ortanca (min-max)	1 (0-5)	3 (0-5)	
FBKT			
Ortalama±SS	1,00 ± 0,67	0,67 ± 0,78	0,254
Ortanca (min-max)	1 (0-2)	0,50 (0-2)	
GMY-Bio, mm			
Ortalama±SS	0,44 ± 0,07	0,56 ± 0,20	0,103
Ortanca (min-max)	0,45 (0,3-0,5)	0,55 (0,3-0,9)	
GMY-OKT, µm			
Ortalama±SS	365,50 ± 97,35	390,08 ± 146,40	0,869
Ortanca (min-max)	343 (213-554)	352 (225-715)	
GMYA-OKT, mm²			
Ortalama±SS	0,061 ± 0,032	0,056 ± 0,036	0,575
Ortanca (min-max)	0,052 (0,011-0,121)	0,044 (0,018-0,141)	
Punktum açıklığı, µm			
Ortalama±SS	771,00 ± 161,62	706,58 ± 165,79	0,447
Ortanca (min-max)	733 (602-997)	735 (468-965)	
Memnuniyet Derecesi, %			
Ortalama±SS	62,0 ± 37,9	35,8 ± 39,6	0,125
Ortanca (min-max)	70 (0-100)	25 (0-100)	

FBKT: floresein boya kaybolma testi, **GMY-Bio:** gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, **GMY-OKT:** gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **GMYA-OKT:** gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **SS:** standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler

* Mann-Whitney U testi.

Tedavinin 3. ayında her iki grubun parametreleri ve istatistiksel karşılaştırmaları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grubun tedavinin 6. ayında değerlendirilen parametreleri ve gruplar arasındaki istatistik karşılaştırmaları **Tablo 19**'da verilmiştir.

Tablo 19. Punktoplasti ve Tıkaç grupları arasında tedavinin 6. ayında değerlendirilen parametreler ve karşılaştırmaları

	Punktoplasti n=7	Tıkaç n=11	p değeri*
Munk skoru			
Ortalama±SS	2,43 ± 2,15	1,82 ± 1,47	0,518
Ortanca (min-max)	3 (0-5)	2 (0-4)	
FBKT			
Ortalama±SS	1,14 ± 0,90	0,27 ± 0,47	0,030
Ortanca (min-max)	1 (0-2)	0 (0-1)	
GMY-Bio, mm			
Ortalama±SS	0,38 ± 0,07	0,52 ± 0,12	0,022
Ortanca (min-max)	0,4 (0,3-0,5)	0,5 (0,3-0,7)	
GMY-OKT, µm			
Ortalama±SS	392,43 ± 92,50	440,09 ± 183,52	0,751
Ortanca (min-max)	396 (280-551)	420 (237-852)	
GMYA-OKT, mm²			
Ortalama±SS	0,062 ± 0,049	0,054 ± 0,030	0,892
Ortanca (min-max)	0,044 (0,025-0,16)	0,048 (0,014-0,104)	
Punktum açıklığı, µm			
Ortalama±SS	818,14 ± 200,25	585,00 ± 106,91	0,026
Ortanca (min-max)	814 (485-1009)	571 (446-829)	
Memnuniyet Derecesi, %			
Ortalama±SS	52,8 ± 44,2	50,0 ± 38,7	0,860
Ortanca (min-max)	40 (0-100)	50 (0-100)	

FBKT: floresein boya kaybolma testi, **GMY-Bio:** gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, **GMY-OKT:** gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **GMYA-OKT:** gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **SS:** standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler

* Mann-Whitney U testi.

Tedavinin 6. ayında Punktoplasti ve Tıkaç gruplarına ait parametreler ve istatistiksel karşılaştırmalar değerlendirildiğinde; sırasıyla, FBKT ($1,14 \pm 0,90$ ve $0,27 \pm 0,47$, $p=0,03$) parametresi Tıkaç grubunda anlamlı olarak daha az bulundu. GMY-Bio ($0,38 \pm 0,07$ mm ve $0,52 \pm 0,12$ mm, $p=0,022$) parametresi Punktoplasti grubunda anlamlı olarak daha az bulundu. Punktum-OKT ($818,14 \pm 200,25$ µm ve $585 \pm 106,91$ µm, $p=0,026$) parametresi Punktoplasti grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu. Diğer parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Her grubun ayrı olarak takip edilen aylardaki verileri ve grup içi istatistik karşılaştırmaları Punktoplasti grubu için **Tablo 20**'de, Tıkaç grubu için **Tablo 21**'de verilmiştir.

Tablo 20. Punktoplasti grubu için değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değerleri ve grup içi karşılaştırmaları

Punktoplasti grubu							
	Tedavi Öncesi ^a n=12	1. ay ^b n=10	3. ay ^c n=10	6. ay ^d n=7	p ¹ değeri df değerleri F değeri	p ² değerleri	
Munk skoru Ortalama±SS Ortanca (min-max)	4,08 ± 1,24 5 (2-5)	3,60 ± 1,50 4 (1-5)	1,80 ± 2,04 1 (0-5)	2,43 ± 2,15 3 (0-5)	0,017 1,13 – 6,81 9,42	a vs. b =0,272 a vs. c =0,137 a vs. d =0,106	b vs c =0,134 b vs d =0,091 c vs. d =1,00
FBKT Ortalama±SS Ortanca (min-max)	1,75 ± 1,05 2 (0-3)	1,20 ± 0,92 1,5 (0-2)	1,00 ± 0,67 1 (0-2)	1,14 ± 0,90 1 (0-2)	0,045 1,97 – 11,83 4,08	a vs. b =0,106 a vs. c =0,667 a vs. d =0,229	b vs c =1,00 b vs d =1,00 c vs. d =1,00
GMV-Bio, mm Ortalama±SS Ortanca (min-max)	0,69 ± 0,24 0,7 (0,3-1,0)	0,50 ± 0,12 0,5 (0,3-0,7)	0,44 ± 0,07 0,45 (0,3-0,5)	0,38 ± 0,07 0,4 (0,3-0,5)	0,121 1,72 – 10,33 18,11	a vs. b =0,938 a vs. c =1,00 a vs. d =0,419	b vs c =1,00 b vs d =1,00 c vs. d =1,00
GMV-OKT, µm Ortalama±SS Ortanca (min-max)	502,17 ± 117,08 512 (284-662)	450,60 ± 142,17 441,5 (248-764)	365,50 ± 97,35 343 (213-554)	392,43 ± 92,50 396 (280-551)	0,143 2,40 – 14,41 2,18	a vs. b =0,646 a vs. c =0,566 a vs. d =0,099	b vs c =1,00 b vs d =1,00 c vs. d =1,00
GMVA-OKT, mm² Ortalama±SS Ortanca (min-max)	0,071 ± 0,034 0,068 (0,029-0,125)	0,083 ± 0,047 0,072 (0,019-0,16)	0,061 ± 0,032 0,052 (0,011-0,121)	0,062 ± 0,048 0,044 (0,025-0,16)	0,737 1,54 – 9,24 0,24	a vs. b =1,00 a vs. c =1,00 a vs. d =1,00	b vs c =1,00 b vs d =1,00 c vs. d =1,00
Punktum açıklığı, µm Ortalama±SS Ortanca (min-max)	370,42 ± 139,43 341,5 (203-695)	-	771,00 ± 161,62 733 (602-997)	818,14 ± 200,25 814 (485-1009)	0,001 1,43 – 4,29 55,30	a vs. c =0,008 a vs. d =0,003 c vs. d =1,00	-
Memnuniyet Derecesi, % Ortalama±SS Ortanca (min-max)	-	36,0 ± 37,2 30 (0-90)	62,0 ± 37,9 70 (0-100)	52,8 ± 44,2 40 (0-100)		a vs. b =0,272 a vs. c =0,137 a vs. d =0,106	b vs c =0,134 b vs d =0,091 c vs. d =1,00

FBKT: Florosein boya kaybolma testi, **GMV-Bio:** gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, **GMV-OCT:** gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **GMVA-OKT:** gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, **SS:** standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler, p¹ değeri için Repeated Measures ANOVA / Greenhouse-Geiser metodu kullanılmıştır. p² değerleri için Repeated Measures ANOVA / Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır.

Punktoplasti grubunun takip aylardaki parametreleri ve tedavi öncesine göre istatistiksel karşılaştırmaları değerlendirildiğinde Munk skoru, FBKT, GMY-Bio, GMY-OKT, GMYA-OKT parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Punktum-OKT 3. ayda $771,00 \pm 161,62 \mu\text{m}$ ($p=0,008$), 6. ayda $818,14 \pm 200,25 \mu\text{m}$ ($p=0,003$) anlamlı olarak arttığı saptandı.

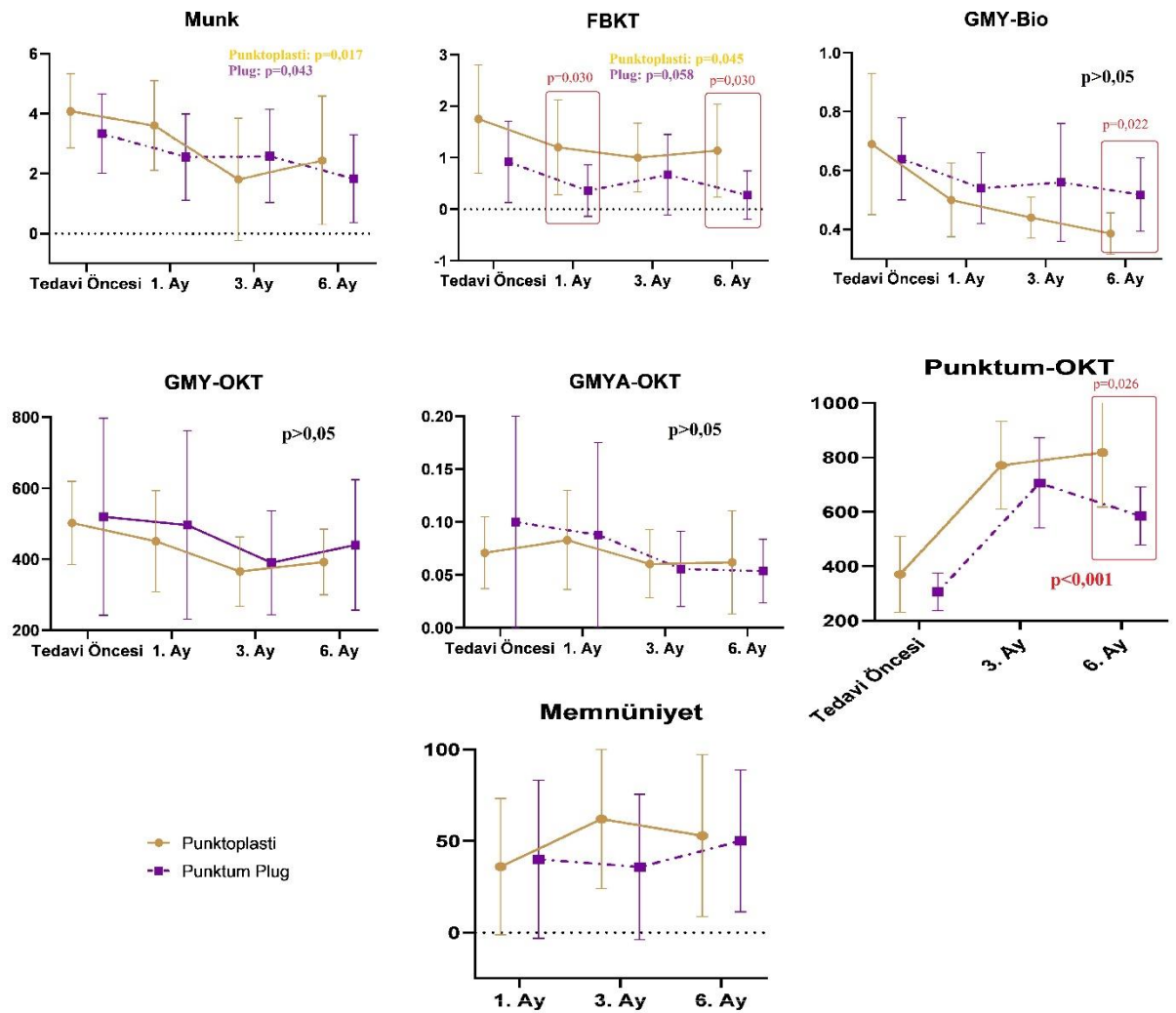


Tablo 21. Tıkaç grubu için değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değerleri ve grup içi karşılaştırmaları

Tıkaç grubu							
	Tedavi Öncesi ^a n=12	1. ay ^b n=11	3. ay ^c n=12	6. ay ^d n=11	p ¹ değeri df değerleri F değeri	p ² değerleri	
Munk skoru							
Ortalama±SS	3,33 ± 1,33	2,55 ± 1,44	2,58 ± 1,56	1,82 ± 1,47	0,043 1,41 – 12,65	a vs. b =1,00 a vs. c =1,00	b vs c =1,00 b vs d =0,916
Ortanca (min-max)	3,5 (2-5)	3 (0-4)	3 (0-5)	2 (0-4)	4,54	a vs. d <0,001	c vs. d =0,313
FBKT							
Ortalama±SS	0,92 ± 0,79	0,36 ± 0,50	0,67 ± 0,78	0,27 ± 0,47	0,058 2,04 – 18,38	a vs. b =0,031 a vs. c =1,00	b vs c =1,00 b vs d =1,00
Ortanca (min-max)	1 (0-2)	0 (0-1)	0,50 (0-2)	0 (0-1)	3,33	a vs. d =0,143	c vs. d =1,00
GMV-Bio, mm							
Ortalama±SS	0,64 ± 0,14	0,54 ± 0,12	0,56 ± 0,20	0,52 ± 0,12	0,143 2,21 – 19,90	a vs. b =0,326 a vs. c =1,00	b vs c =1,00 b vs d =1,00
Ortanca (min-max)	0,6 (0,4-0,9)	0,5 (0,3-0,7)	0,55 (0,3-0,9)	0,5 (0,3-0,7)	2,12	a vs. d =0,350	c vs. d =1,00
GMV-OKT, µm							
Ortalama±SS	519,50 ± 277,26	496,27 ± 264,75	390,08 ± 146,40	440,09 ± 183,52	0,163 1,49 – 13,42	a vs. b =1,00 a vs. c =0,293	b vs c =1,00 b vs d =1,00
Ortanca (min-max)	376 (254-1002)	414 (245-987)	352 (225-715)	420 (237-852)	2,14	a vs. d =0,828	c vs. d =1,00
GMVA-OKT, mm²							
Ortalama±SS	0,10 ± 0,10	0,088 ± 0,087	0,056 ± 0,036	0,054 ± 0,030	0,131 1,84 – 16,53	a vs. b =1,00 a vs. c =0,550	b vs c =1,00 b vs d =1,00
Ortanca (min-max)	0,051 (0,018-0,311)	0,052 (0,027-0,280)	0,044 (0,018-0,141)	0,048 (0,014-0,104)	2,34	a vs. d =0,370	c vs. d =1,00
Punktum açıklığı, µm							
Ortalama±SS	306,17 ± 68,77	-	706,58 ± 165,79	585,00 ± 106,91	<0,001 1,71 – 17,07	a vs. c <0,001 a vs. d <0,001	-
Ortanca (min-max)	325,5 (200-408)		735 (468-965)	571 (446-829)	50,93	c vs. d =0,049	
Memnuniyet Derecesi, %							
Ortalama±SS	-	40,0 ± 43,1	35,8 ± 39,6	50,0 ± 38,7		a vs. b =0,272 a vs. c =0,137	b vs c =0,134 b vs d =0,091
Ortanca (min-max)		10 (0-100)	25 (0-100)	50 (0-100)		a vs. d =0,106	c vs. d =1,00
FBKT: Florosein boya kaybolma testi, GMV-Bio: gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, GMV-OKT: gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, GMVA-OKT: gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, SS: standart sapma, min-max: minimum-maksimum değerler, p ¹ değeri için Repeated Measures ANOVA / Greenhouse-Geiser metodu kullanılmıştır. p ² değerleri için Repeated Measures ANOVA / Pairwise comparisons – Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır.							

Tıkaç grubunun takip aylardaki parametreleri ve tedavi öncesine göre istatistiksel karşılaştırmaları değerlendirildiğinde Munk skoru sadece 6. ayda $1,82 \pm 1,47$ ($p<0,001$) anlamlı olarak az bulundu, FBKT sadece 1. ayda $0,36 \pm 0,50$ ($p=0,031$) anlamlı olarak az bulundu, GMY-Bio, GMY-OKT, GMYA-OKT parametrelerinde anlamlı azalma saptanmadı, punktum-OKT 3. ayda $706,58 \pm 165,79 \mu\text{m}$ ($p<0,001$), 6. ayda $585,00 \pm 106,91 \mu\text{m}$ ($p<0,001$) anlamlı olarak arttığı saptandı.

Punktoplasti ve Tıkaç gruplarının aylara göre değerlendirilen parametrelerdeki değişim grafiği **Şekil 36'** da verilmiştir.



Şekil 36. Punktoplasti ve Tıkaç gruplarında değerlendirilen parametrelerin takiplerdeki değişimleri.

FBKT: floresein boya kaybolma testi, GMY-Bio: gözyaşı menisküs yüksekliği-biyomikroskop ile ölçülen değer, GMY-OKT: gözyaşı menisküs yüksekliği - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, GMYA-OKT: gözyaşı menisküs yüzey alanı - optik koherens tomografi ile ölçülen değer, Punktum-OKT: punktum açıklığı- optik koherens tomografi ile ölçülen değer

4.1.3. Başarı oranları

Başarı kriterlerine göre çalışmaya dahil edilen tüm gözler değerlendirildiğinde Subjektif Munk skorları değerlendirmesine göre tam başarı oranları 1. ayda %19,7 (13/66), 3. ayda %27,9 (19/68), 6. ayda %37,1 (23/62) ve 9. ayda %54,05 (20/37) olarak izlenmiştir. Subjektif kısmi başarı oranları ise 1. ayda %45,5 (30/66), 3. ayda %57,4 (39/68), 6. ayda %64,5 (40/62) ve 9. ayda %78,4 (29/37) olarak bulunmuştur. Subjektif başarısızlık oranlarının takiplere göre dağılımı incelendiğinde ise 1. ayda %22,7 (15/66), 3. ayda %13,2 (9/68), 6. ayda %14,5 (9/62) ve 9. ayda %13,5 (5/37) olduğu görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen tüm gözler Objektif FBKT'e göre değerlendirildiğinde tam başarı oranları 1. ayda %43,9 (29/66), 3. ayda %38,2 (26/68), 6. ayda %45,2 (28/62) ve 9. ayda %29,73 (11/37) olarak bulunmuştur. Objektif kısmi başarı kriterlerine göre değerlendirildiğinde 1. ayda %60,6 (40/66), 3. ayda %58,8 (40/68), 6. ayda %64,5 (40/62) ve 9. ayda %64,8 (24/37) oranlarındaki gözlerde kısmi başarı olduğu izlenmiştir. Objektif başarısızlık ise 1. ayda %31,8 (21/66), 3. ayda %33,8 (23/68), 6. ayda %29 (18/62) ve 9. ayda %27 (10/37) oranında gözde izlenmiştir.

Subjektif Munk skrolama kriterlerine göre tam başarı, kısmi başarı ve başarısızlık oranlarının tedavi grupları arasındaki dağılımı ve istatistik karşılaştırılması **Tablo 22**'de verilmiştir.

Tablo 22. Subjektif-Munk Kriterlerine göre tam başarı, kısmi başarı ve başarısızlık oranlarının farklı tedavi seçeneklerine göre takip zamanlarındaki dağılımı ve istatistik karşılaştırması

	Siklosporin	Steroid	P değeri*	Punktoplasti	Tıkaç	P değeri*
1. ay	n=21	n=24		n=10	n=11	
Tam başarı	4 (%19)	8 (%33,3)	0,280	0	1 (%9,1)	0,329
Kısmi Başarı	7 (%33,3)	18 (%75)	0,005	2 (%20)	3 (%27,3)	0,696
Başarısızlık	2 (%9,5)	2 (%8,3)	0,889	5 (%50)	6 (%54,5)	0,835
3. ay	n=23	n=23		n=10	n=12	
Tam başarı	8 (%34,8)	6 (%26,1)	0,522	4 (%40)	1 (%8,3)	0,078
Kısmi Başarı	12 (%52,2)	15 (%65,2)	0,369	8 (%80)	4 (%33,3)	0,029
Başarısızlık	0	4 (%17,4)	0,036	2 (%20)	3 (%25)	0,781
6. ay	n=23	n=21		n=7	n=11	
Tam başarı	10 (%43,5)	8 (%38,1)	0,717	2 (%28,6)	3 (%27,3)	0,952
Kısmi Başarı	15 (%65,2)	15 (%71,4)	0,659	5 (%71,4)	5 (%45,5)	0,280
Başarısızlık	2 (%8,7)	5 (%23,8)	0,171	2 (%28,6)	0	0,060
9. ay	n=19	n=18				
Tam başarı	12 (%63,2)	8 (%44,4)	0,254	-	-	
Kısmi Başarı	15 (%78,9)	14 (%77,8)	0,931	-	-	
Başarısızlık	3 (%15,8)	2 (%11,1)	0,677	-	-	

* Pearson ki kare testi.

Subjektif-Munk başarı kriterlerine göre değerlendirildiğinde, 1. aydaki kısmi başarı oranı Steroid grubunda Siklosporin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla; %75 ve 33,3, $p=0,005$). Fakat 3. aya gelindiğinde Steroid grubundaki başarısız gözlerin oranı Siklosporin grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (sırasıyla; %17,4 ve 0, $p=0,036$). Punktoplasti grubunun 3. aydaki kısmi başarı oranı ise Tıkaç grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla; %80 ve 33,3, $p=0,029$). Subjektif başarı ve başarısızlık değerlendirmeleri açısından karşılaştırılan gruplar arasında diğer takip zamanlarında anlamlı fark görülmemiştir.

Objektif FBKT kriterlerine göre tam başarı, kısmi başarı ve başarısızlık oranlarının tedavi grupları arasındaki dağılımı ve istatistik karşılaştırılması **Tablo 23**'te verilmiştir.

Tablo 23. Objektif-FBKT kriterlerine göre tam başarı, kısmi başarı ve başarısızlık oranlarının farklı tedavi seçeneklerine göre takip zamanlarındaki dağılımı ve istatistik karşılaştırması

	Siklosporin	Steroid	P değeri*	Punktoplasti	Tıkaç	P değeri*
1. ay	n=21	n=24		n=10	n=11	
Tam başarı	12 (%57,1)	7 (%29,2)	0,058	3 (%30)	7 (%63,6)	0,123
Kısmi Başarı	17 (%81,0)	12 (%50)	0,030	5 (%50)	6 (%54,5)	0,835
Başarısızlık	4 (%19)	12 (%50)	0,030	4 (%40)	1 (%9,1)	0,097
3. ay	n=23	n=23		n=10	n=12	
Tam başarı	10 (%43,5)	8 (%34,8)	0,546	2 (%20)	6 (%50)	0,145
Kısmi Başarı	18 (%78,3)	12 (%52,2)	0,063	5 (%50)	5 (%41,7)	0,696
Başarısızlık	5 (%21,7)	11 (%47,8)	0,063	4 (%40)	3 (%25)	0,452
6. ay	n=23	n=21		n=7	n=11	
Tam başarı	10 (%43,5)	8 (%38,1)	0,717	2 (%28,6)	8 (%72,7)	0,066
Kısmi Başarı	17 (%73,9)	13 (%61,9)	0,393	4 (%57,1)	6 (%54,5)	0,914
Başarısızlık	6 (%26,1)	8 (%38,1)	0,393	3 (%42,9)	1 (%9,1)	0,093
9. ay	n=19	n=18				
Tam başarı	7 (%36,8)	4 (%22,2)	0,331	-	-	
Kısmi Başarı	13 (%68,4)	11 (%61,1)	0,642	-	-	
Başarısızlık	6 (%31,6)	4 (%23,5)	0,590	-	-	

* p değerleri için Pearson ki kare testi kullanılmıştır.

Objektif FBKT başarı kriterlerine göre değerlendirildiğinde, Siklosporin grubunun 1. aydaki kısmi başarı oranı Steroid grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken (sırasıyla; %81 ve %50, $p=0,030$), 1. aydaki başarısızlık oranlarının da anlamlı olarak düşük olduğu izlenmiştir (sırasıyla; %19 ve %50, $p=0,030$). Karşılaştırılan tedavi grupları arasında diğer kontrol zamanlarındaki başarı ve başarısızlık oranları arasında anlamlı fark görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

Kronik epifora, oftalmologların, özellikle de okuloplasti cerrahlarının karşılaştığı yaygın bir şikayettir ve lakrimal drenaj sistemindeki farklı tıkanıklık seviyelerinden kaynaklanır. İlk adımda, epiforayı hiperlakrimasyondan ayırt etmek tedaviyi yönetmek açısından önem arz eder. Gözyaşı hipersekresyonuna neden olan herhangi bir oküler yüzey patolojisi ekarte edilmelidir. Epifora olduğuna karar verildikten sonra doğru tedavinin uygulanması açısından lakrimal drenaj sisteminin tıkanıklık düzeyinin belirlenmesi çok önemlidir [144]. Epiforası olan bir hastada lakrimal drenaj sistemine yönelik bir müdahalede bulunmadan önce tıkanıklık seviyesinin punktumda olabileceği de düşünülerek biyomikroskopik inceleme yapılmalıdır. Oküler yüzey muayenesinin yanı sıra punktum görünümü de değerlendirilmelidir. Biyomikroskopik inceleme yapılmadan lakrimal drenaj sistemine yönelik punktum dilatasyonu ve irrigasyon gibi girişimlerin yapılması yanlış tanı ile sonuçlanabilir [144]. Punktum stenozunun değerlendirilmesi için Kashkouli sınıflandırması ile beraber hastayı doğru tedaviye yönlendirebilmek için Hur sınıflandırması kullanılabilir.

Bu çalışmada hastalara uygulanacak tedavi kararı Hur sınıflandırmasına göre verilmiştir. Buna göre punktum tıkanıklığı tipleri membranöz, yarık ve pinpoint tip olarak sınıflandırılmıştır. Punktum morfolojisi yanında punktum tıkanıklığının altında yatan histopatolojik nedenler göz önünde bulundurularak farklı tıkanıklık tiplerine göre farklı tedavi yöntemlerinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Membranöz tip punktum tıkanıklığında görülen inflamasyona bağlı değişikliklerin tedavisi için medikal tedavi, yarık tip punktum tıkanıklığında görülen fibrozis ile beraber kas atrofisi ve pinpoint tip punktum tıkanıklığında görülen fibrozis ve kas hipertrofisine bağlı değişikliklerin tedavisi için ise cerrahi tedavi planlanarak, farklı tedavilerin etkinliği değerlendirilmiştir. Buna ek olarak, yarık tip tıkanıklıkta punktum pompa fonksiyonunun fibrozis ve kas atrofisine bağlı olarak azaldığı düşünüldüğü için bu hastalara punktoplasti uygulanması kararlaştırılmıştır.

5.1. Demografik Veriler ve Punktum Stenozunun Tiplerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmadaki tüm hastalar ele alındığında yaş ortalaması 54.5 (yaş aralığı: 19-76) yıl olarak bulunmuştur ve literatürle benzerlik göstermektedir. Literatürde ileri yaş

punktum stenozu için risk faktörü olarak kabul edilmiştir, ayrıca 40 yaş ve üzerindeki hastalarda artan prevalans bildirilmiştir [2, 94, 95]. Kashkouli ve ark. [2] çalışmalarındaki hastaların yaş ortalamasını 69,4 (yaş aralığı: 39-90, n=) yıl, Bukhari ve ark. [94] 34.1 (yaş aralığı: 10-73) yıl, Viso ve ark. [95] ise yaş ortalamasını 63.4 (yaş aralığı: 40-96) yıl olarak bulmuşlardır ve her üç çalışmada da ilerleyen yaşla beraber prevalansın arttığını bildirmişlerdir. Bunun nedeni olarak, göz kapağı gevşekliği ve dış lakrimal punktum değişiklikleri gibi yaşa bağlı involüsyonel değişikliklerin punktumun kapanmasına neden olabileceği ve ayrıca, göz kapağında horizontal gevşekliğin, dış punktumun gözyaşı menisküsüne karşı gelmesini engelleyerek kurummasına ve bunun sonucunda epitelizasyon ile kapanmasına neden olabileceği öne sürülmüştür [2]. Ayrıca yaşa bağlı gelişen doku atrofisi, punktumdaki yoğun fibröz yapıların daha az esnek hale gelmesine ve punktumu çevreleyen orbikülaris liflerinin atonik hale gelmesine neden olarak anatomik veya fonksiyonel punktum stenozuna yol açabilir [92]. Yaşlanmaya bağlı değişiklikler ve doku atrofisi, punktumdaki yoğun fibröz yapıların daha az esnek olmasına ve çevresindeki orbikülaris liflerinin atonik hale gelmesine neden olarak punktum darlığına neden olabilir. Mevcut çalışmada da ortalama yaş seviyesi tüm hastalar ele alındığında ileri düzeyde bulunmakla beraber membranöz tip punktum stenozu için ortalama yaş $56.7 \pm 10,9$ yıl, yarık tip punktum stenozu için ortalama yaş $69,3 \pm 5,4$ yıl, pinpoint tip punktum stenozu için ortalama yaş $43,6 \pm 14,3$ yıl bulunmuştur. Mevcut çalışmadaki punktum tıkanıklık tipi ve demografik dağılım ilişkisi ile Hur ve ark. [7] çalışmasındaki tıkanıklık tipi ve demografik dağılım benzerlik göstermektedir. Membranöz ve yarık tip daha çok yaşlı hastalarda görülürken, pinpoint tip tıkanıklık genç hastalarda daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni membranöz ve yarık tip tıkanıklıkta fibrozisin yanı sıra kas atrofisi de görülürken, pinpoint tip tıkanıklıkta farklı olarak kas hipertrofisi görülmesi olabilir.

Mevcut çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda kadın/erkek oranı 24/17 (%58,6/41,4) saptanmıştır ve literatürde bildirilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Literatürde birçok çalışmada punktum stenozu için %63-71 oranlarla kadın baskınlığı bildirilmiştir [2, 145, 146]. Ancak Bukhari ve ark. [94] ve Viso ve ark. [95] ilgili çalışmalarında cinsiyet farkı olmadığını bildirmişlerdir. Punktal stenozdaki kadın baskınlığının nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, menopo-

sonrası hormonal değişikliklerin bu cinsiyet farklılığının nedeni olabileceği düşünölmektedir [2, 146]. Bu çalışmada farklı tıkanıklık tiplerine göre kadın/erkek oranları membranöz tip tıkanıklıkta %66,6/33,3 (18/9), pinpoint tip tıkanıklıkta %45,4/54,6 (5/6), yarık tip tıkanıklıkta %33,3/66,7 (1/2) olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya göre membranöz tip kadınlarda daha sık görölürken, pinpoint tip erkeklerde daha sık görölmüştür. Hur ve ark. [7] tüm tıkanıklık tiplerinin kadınlarda daha fazla göröldüğünü vurgularken, Kornhauser ve ark. [147] membranöz tip punktum stenozu olarak da sınıflandırılan idiyopatik ödematöz punktal tıkanıklığın özellikle, çoğu doğurganlık çağında olmakla beraber, kadınlarda %93,7 (30/32) oranla daha fazla göröldüğünü vurgulamışlardır. Bizim çalışmada da membranöz tip tıkanıklık kadınlarda %66,7 oranıyla daha fazla göröldüğü saptanmıştır.

Bu çalışmada punktum stenozunun morfolojik değerlendirilmesine göre membranöz tip punktum stenozu 48/72 (%66,7) oranıyla en sık tıkanıklık tipi olarak bulunmuştur. Bunu 18/72 (%25) oran ile pinpoint tip tıkanıklık izlerken, yarık tip hastaların sadece 6/72 (%8,3)'ünde görölmüştür. At nalı tipi punktum stenozuna ise bu çalışmada rastlanılmamıştır. Kashkouli ve Javed Ali sınıflamasına göre sırasıyla, gözlerin %66,7' si evre 1 ve %91,7' si evre 2 olarak değerlendirilmiştir. Hur ve ark. [7] çalışmasında punktum stenozunun morfolojik dağılımlarında pinpoint tip punktum stenozu 26/79 (%32,9) oranıyla en sık tıkanıklık tipi iken, membranöz tip tıkanıklık ise 17/79 (%21,5) oranıyla üçüncü sıklıkta görölmüştür. Jang ve ark. [97] çalışmasında pinpoint tip punktum stenozu 20/69 (%29) oranıyla en sık, membranöz tip punktum stenozu 11/69 (%15,9) oranıyla ikinci sıklıkta tıkanıklık tipi olarak bulunmuştur. Literatürdeki bu iki çalışmanın aksine mevcut çalışmada membranöz tip punktum stenozu en sık, pinpoint tip punktum stenozu ikinci sıklıkta tıkanıklık tipi olarak bulunmuştur. Bu farklılığın nedeni olarak çalışmanın yapıldığı hasta gruplarındaki yaş ve etnik grup gibi etmenler olabileceği öne sürülebilir.

5.2. Medikal Tedavi Uygulanan Punktum Tipleri

Çalışmada medikal tedavi uygulanan toplam 48 gözün hepsinde membranöz tip tıkanıklık vardı. Bunlardan Siklosporin grubundaki 23 göze topikal CsA ve Steroid grubundaki 25 göze topikal steroid verilmiştir. İki grubun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,840/p=0,930$).

5.2.1. Membranöz tipte verilen siklosporin ve steroid tedavilerinin etkinliği

5.2.1.1. Membranöz tip ve inflamasyon

Kronik blefarit gibi inflamatuvar etiyolojilerin baskınlığı, ilişkili inflamatuvar patolojiler, histopatolojik kanıtlar punktum stenozu mekanizmasındaki kronik inflamasyon ve fibrosizin önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir [5, 6]. İmmünohistokimyasal yöntemlerle punktal subepitelyal alanlarda yoğun T hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, punktal stenoz patogeneğinde kronik inflamasyonun merkezi rol oynadığını desteklemektedir [6]. İnflamatuvar durumun parçası olarak veya iritan maruziyetine yanıt olarak kronik inflamatuvar reaksiyon fibrotik değişikliklere yol açar. Fibrozis de punktum stenozuna yol açar. Kronik inflamatuvar yanıt, makrofajların ve lenfositlerin aktivasyonuna yol açar, bunlar da fibroblastların proliferasyonunu indükleyen ve kollajen sentezini artıran sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin (TNF, IL-1, IL-4, fibroblast büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme faktörü-β) salınmasına neden olur [148]. Eşzamanlı, matriks metalloproteinaz aktivitesi inhibe edilir, bu da kollajen yıkımında azalmaya neden olur. Kombine etki ile, dokuda fibroze neden olan kollajen birikiminde artış meydana gelir. Lakrimal punktumda, bu inflamasyon ve fibrozis süreci, yavaş yavaş açıklık boyutunu azaltır ve punktum stenozu ile sonuçlanır [148].

Siklosporinler, takrolimus ve voklosporini de içeren kalsinörin inhibitörleri olarak bilinen bileşikler grubuna aittir. İlaç, siklofiline bağlanır ve bu kompleks kalsinörini inhibe ederek nihayetinde interlökin-2'nin (IL-2) transkripsiyon ürününü aktive etmesini önler. IL-2, T-hücre replikasyonu için gerekli olduğundan, siklosporin, T-hücre proliferasyonunun güçlü bir inhibitörüdür ve dolayısıyla T-hücresi aracılı immün yanıtları inhibe eder [106, 149, 150]. CsA tedavisi ile T hücrelerinin baskılanması sonucunda kronik inflamasyon döngüsünün kırılıp stenoz progresyonu durdurulabilmektedir.

Bu çalışmanın hipotezi, inflamatuvar punktum stenozunda kronik inflamasyon, fibrozis ve stenoz zincirlemesini durdurmak için erken inflamatuvar evrelerde medikal tedavi ile subepitelyal fokal immünreaktiviteyi kontrol etmektir. Bu hedefi amaçlayarak inflamatuvar nedene yönelik verilen tedavilerden steroidle ilgili literatürde bir adet çalışmaya rastlanılmıştır [8]. Elalfy ve ark. [8] grade 2 inflamatuvar punktum

stenozu olan 30 hastaya topikal steroid tedavisi verildikten sonra punktum açıklığının 1. ve 3 aylarda, tedavi öncesine ve kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdiğini bulmuşlardır. Fakat bu konuda çalışmaya başladığımız tarihte bildiğimiz kadarıyla CsA bu amaçla kullanıldığına dair çalışma bulunmamaktaydı, ancak yakın tarihte (Ağustos 2022) literatürde CsA'nın inflamatuvar punktum stenozunda kullanımına dair bir çalışma yayınlanmıştır [12]. Nassief ve ark. [12] grade 0 punktum stenozu olan 47 gözde topikal CsA etkinliğini tedavi sonrası 1. ay ve 3. aylarda tedavi öncesine göre Munk skoru ve FBKT'de düzelme ile göstermişlerdir. Topikal CsA ve topikal steroidin inflamatuvar punktum stenozuna yönelik etkinliği karşılaştırmalı olarak henüz literatürde gösterilmemiştir. Steroidlerin immünreaktiviteyi azaltma etkinlikleri gösterilmiş olmasıyla beraber uzun süreli topikal steroid tedavisi ile sekonder glokom, arka subkapsüler katarakt oluşumu, gecikmiş yara iyileşme riski ve virüs ve bakterilerle süperenfeksiyon gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir [104]. Bu nedenle kortikosteroidler uzun süreli tedavide tercih edilen terapötik ajanlar değildir. Ancak topikal CsA'nın uzun süreli kullanımının etkinliği ve güvenilirliği kuru göz ve konjonktivitler gibi oküler yüzey hastalıklarında gösterilmiş olmasına rağmen [149, 151-153], inflamatuvar punktum stenozunda kullanımına dair literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın hedeflerinden biri de topikal CsA'nın inflamatuvar punktum stenozunda kullanımının etkinliği hem kendi grubu içinde hem de steroid grubuna karşılaştırmalı olarak göstermektir.

5.1.1.2. Tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi

Bu çalışmada membranöz tip punktum stenozuna yönelik verilen CsA ve steroid tedavilerinin etkinliği 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 9. ay'da Munk skorlaması, FBKT, GMY-Bio, GMY-OKT, GMYA-OKT ve Memnuniyet derecesi parametreleriyle değerlendirilmiştir. Bunlara ek olarak 6. ay ve 9. ay'da AS-OKT ile Punktum açıklığı değerlendirilmiştir. Ayrıca tedavinin başarısını değerlendirmek için subjektif ve objektif başarı kriterleri belirlenmiştir. Başarı durumu tam başarı, kısmi başarı ve başarısız olarak üç farklı düzeyde değerlendirilmiştir. Subjektif başarı kriteri için Munk skorlaması, objektif başarı kriteri için FBKT kullanılmıştır.

Siklosporin ve Steroid gruplarında tedavi öncesi değerlendirilen parametrelerde farklılık olmaması nedeniyle her iki grup karşılaştırılabilir olarak ele

alınabilir. Buna göre tedavi sonrası karşılaştırılan parametrelerden biri Munk skorlamasıdır. Munk skorlaması subjektif bir skorlama sistemi olup hastaların gün içinde kaç kez gözyaşını sildiğini 0 (sulanma yok) ile 5 (sürekli sulanma) arası derecelendirerek değerlendirmektedir. Literatürde Munk skorlaması punktum stenozunun tanı ve tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi için çalışmalarda kullanılmıştır [8, 12]. Biz de bu çalışmada özellikle subjektif başarı yöntemi ve verilen tedavi etkinliğini ölçmek için Munk skorlamasını kullandık. Buna göre hem Siklosporin ve hem Steroid gruplarında tedavi öncesine göre 1. aydan 9. aya kadar Munk skorlamasında belirgin düzeyde düzelme olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Hastaların subjektif başarı kriterleri değerlendirildiğinde Siklosporin ve Steroid grubunda; tam başarı oranları tüm aylarda benzerlik göstermiştir ($p>0,05$). Nassief ve ark. [12] evre 0 punktum stenozu ve evre 4 epiforasi olan 47 göze topikal CsA başladıktan sonra tedavi etkinliğini tedavinin 1. 2. ve 3. ayında Munk skoru ve FBKT ile değerlendirmişlerdir. Sonuçlarında tedavinin 1. ayında Munk skoru evre 0 veya 1 olan hasta saptanmamışken, 3. ayda %26 evre 0 olarak bulunmuştur. Buna göre kıyaslandığında bizim çalışmamızda tam başarı sonuçları 1. ayda hem Siklosporin hem Steroid grubunda daha başarılı bulunmuştur (sırasıyla, %19 - 0 ve %33,3 - 0). Üçüncü ayda ise tam başarı sonuçları Siklosporin grubunda yine daha başarılı bulunurken (%34,8-%26), Steroid grubunda benzerlik göstermektedir (%26,1-%26). Birinci aydaki belirgin farklılık bu çalışmada ilk ay steroid kullanımından kaynaklanıyor olabilir. Ancak Nassief ve ark. çalışmalarında Kashkouli sınıflamasına göre evre 0 olan punktum stenozları dahil etmişlerken, bu çalışmada evre 1 hastalara medikal tedavi uygulanmıştır. Onlara göre bizim çalışmamızdaki tam başarı oranlarının yüksek olması aradaki punktum stenozun evre farkından dolayı olabilir. Yine bu çalışmanın takip süresinin daha uzun olması CsA etkinliğini gösterebilmek için daha avantajlıdır. Bu çalışmada Siklosporin grubundaki tam başarı oranları 1.aydan 9. aya kadar giderek artış göstermektedir (sırasıyla, 1. ayda %19 ve 9. ayda %63,2). Bu da CsA' nın etkinliğinin geç başlayıp uzun süre devam ettiğini desteklemektedir. Her ne kadar literatürde siklosporinin etkinliği 1. ayda başladığı gösterilmiş olsa da [125, 152], asıl etkinliğine 3-6 ay arasında ulaşmaktadır [151]. Yine bu çalışmada 1. ayda Siklosporin grubundaki parametrelerde düzelme görülmesinin nedeni tedavinin birinci ayında %0,05 CsA ile beraber azalan dozlarda deksametazon sodyum fosfat verilmesinden

dolayı olabilir. Steroid grubunda da tedavi 3. ayda kesilmesine rağmen Munk skorundaki düzelmenin 6. ay (tam başarı %38,1) ve 9. ayda (tam başarı %44,4) da devam ettiği görülmüştür. Mevcut çalışmadaki subjektif kısmi başarı oranları iki grup arasında kıyaslandığında 1. ayda Steroid grubunda daha yüksek bulunmakla beraber ($p=0,005$) sonraki kontrollerde benzer seviyelere ulaşılmıştır ($p=0,931$). Başarısızlık oranları ise 3. ayda Siklosporin grubuna göre Steroid grubunda yüksek ($p=0,036$) saptanırken, diğer takiplerde benzer görülmüştür ($p>0,05$). Literatürde inflamatuvar punktum stenozunda steroid ve CsA kullanan çalışmaların takip süresi 3 ayı geçmemektedir ve literatür araştırmamızda topikal steroid ve CsA tedavisi uyguladıktan sonra uzun takip süresi olan çalışmaya rastlanılmamıştır [8, 12]. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışmada ilk defa punktum stenozunda medikal tedavinin etkinliği diğer çalışmalara kıyaslandığında uzun süre takip edilmiştir. Bu nedenle steroid etkinliğinin 6. ay ve 9. ayda da devam etmesi hakkında kesin bir yoruma ulaşmak zordur. Ancak bunun nedeni önceki çalışmaların aksine bu çalışmada ilk bir ay potent steroid ve sonraki 2 ay daha az potent steroid kullanarak toplam steroid kullanımını 3 aya çıkartılması punktumdaki inflamasyonu daha uzun süreli baskılamış olabilir. Steroid grubunda başarı oranlarının 9. aya kadar stabil seyretmesi, kronik fokal inflamasyondaki döngüsünün, steroid 3 ay kadar kısa bir süre kullanılsa dahi kontrol edilebildiği olarak yorumlanabilir. Buna ek olarak, steroid kullanımı ile kronik inflamasyon, fibrozis ve stenoz döngüsünün bir kez kırılması, punktumdaki ilerleyen stenozu durdurmaya yeterli olmuş ve ilaç kesildikten 6 ay sonra dahi subjektif ve objektif sulanmanın azalmasını sağlamış olabilir. Bu etkinin ne kadar devam ettiğini görebilmek için daha uzun takip sürelerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

İkinci değerlendirilen parametre FBKT'dir. Bu test oküler yüzeye floresein damlatıldıktan 5 dakika sonra boyanın kaybolmasını 0 (tamamen kaybolmuş) ile 4 (hiç kaybolmamış) arasında derecelendirilerek objektif veri sağlamaktadır. Yine bu test literatürde punktum stenozunun tanı ve tedavi etkinliğini objektif olarak değerlendirmek için birçok çalışmada kullanılmıştır [7, 8, 12]. Bu çalışmada da her iki grubun tedavi etkinliğini ve özellikle objektif başarı yöntemini değerlendirmek için FBKT kullanılmıştır. Buna göre Siklosporin ve Steroid grubunda 1. aydan 9. aya kadar FBKT'de azalma saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların objektif başarı oranları

değerlendirildiğinde Siklosporin ve Steroid grubunda tam başarı oranları tüm aylarda benzerlik göstermekte ($p>0,05$), kısmi başarı oranı 1. ayda Siklosporin grubunda daha yüksek saptanırken ($p=0,03$), diğer takiplerde benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Başarısızlık oranları ise 1. ayda Siklosporin grubuna göre Steroid grubunda artış gösterirken ($p=0,03$), diğer kontrollerde benzer saptanmıştır ($p>0,05$). Nassief ve ark. [12] çalışmasına göre kıyaslandığında Siklosporin ve Steroid grubundaki objektif tam başarı oranları 1. ayda daha yüksek (sırasıyla, %57,1-0 ve %29,2-0) bulunurken, 3. ayda daha düşük (sırasıyla, %43,5-70 ile %34,8-70) bulunmuştur. Ancak bizim çalışmadaki FBKT %2'lik floresein damlatıldıktan 5 dk sonra 0 ile 4 arası derecelendirmeyeyle boyanın kaybolması değerlendirilirken Nassief ve ark. çalışmasında ise %2'lik floresein damlatıldıktan boyanın ne kadar zamanda kaybolacağına dayanarak değerlendirilmiştir (grade 1= 3dk; grade 2= 3-5dk; grade 3>5dk). Çalışmalar arasındaki farklılık farklı derecelendirme sisteminden kaynaklanıyor olabilir. Yine de bu çalışmanın 1. aydaki başarısının yüksek olması ilk bir ay verilen steroide bağlı olabilir.

Bir diğer değerlendirilen parametre GMY-Bio' dur. Bu parametre biyomikroskopi ile genellikle alt göz kapağı ile kornea arasındaki GMY ölçülerek elde edilen objektif bir değerdir. Yine bu da literatürde epifora ve punktum stenozun tanı ve tedavi etkinliği için kullanılmıştır [7, 154]. Ancak literatürde rastladığımız punktum stenozuna yönelik medikal tedavi uygulanan çalışmaların tedavi etkinliğini değerlendirmek için kullanılmadığından dolayı mevcut çalışmadaki sonuçlar tedavi öncesine göre kıyaslanmıştır. Bu çalışmada da özellikle tedavi etkinliğini değerlendiren objektif parametrelerden biri olarak kullanılmıştır. Buna göre GMY-Bio değerindeki azalma Siklosporin grubunda 1. aydan 9. aya kadar devam ederken ($p<0,001$) Steroid grubunda anlamlılığını kaybetmektedir ($p>0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada 1. ay ve 6. ayda Steroid grubunda daha az bulunmuştur ($p>0,05$).

GMY-OKT parametresi de AS-OKT ile genellikle alt göz kapağı ile kornea arasındaki GMY ölçülerek elde edilen bir başka objektif parametredir. Literatürde punktum stenozunda cerrahi tedavilerin etkinliğinin ve epiforanın değerlendirilmesi için kullanılmıştır [97, 155]. Bu çalışmada tedavi etkinliğini objektif olarak değerlendirmek için kullanılmıştır. Buna göre tedavi öncesine göre değerlendirildiğinde GMY-OKT her iki grupta tüm aylarda azalma göstermiştir

($p<0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada sadece 1. ayda Steroid grubunda daha az bulunmuştur ($p=0,043$), diğer takiplerde anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Bir başka değerlendirilen objektif parametre GMYA-OKT'dir. Bu parametre kuru göz çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir parametre olmakla beraber punktum stenozunda DPT etkinliğini değerlendirmek için kullanılmıştır [75, 77, 156, 157]. GMYA-OKT parametresi bu çalışmada GMY-OKT' nin yanında doğrulayıcı bir parametre olarak kullanılmıştır. Buna göre GMYA-OKT Siklosporin grubunda azalma gösterirken ($p=0,02$), Steroid grubunda anlamlı azalma göstermemiştir ($p=0,129$). Her ne kadar gruplar arasında 3. ay, 6. ay ve 9. ayda anlamlı farklılık bulunmasa da ($p>0,05$) Siklosporin grubunda tedavi öncesine göre GMY-OKT ile beraber 9. aya kadar anlamlı olarak azalması CsA etkinliğinin daha geç başlamasına rağmen daha uzun sürdüğünü desteklemektedir.

Ayrıca bu çalışmada hastalara takip aylarında gözündeki sulanmanın 100 üzerinden ne kadar azaldığı sorularak subjektif bir veri olan memnuniyet derecesi elde edilmiştir. Bu parametre daha çok Munk skorlaması yanında doğrulayıcı olarak değerlendirilmiştir. Siklosporin grubunda 1. aydan 9. aya kadar giderek artan değerlerde belirgin düzelme saptanırken, Steroid grubunda ise artış ve azalmalar şeklinde seyredilmiştir (sırasıyla; 1. ay: 51,9/57; 3. ay: 70/53,48; 6. ay: 73,48/66,19; 9. ay: 74,21/58,9).

Punktum açıklığı ölçümü punktum stenozuna yönelik verilen tedavilerin, özellikle medikal tedavinin, etkinliğini değerlendirmek için değerli objektif veriler sunmakta olup literatürde çalışmalarda kullanılmıştır [8, 97]. DPC medial ve lateral punktum duvarlarındaki en yüksek noktaları birleştiren bir çizgi olarak ölçülebilmekle beraber punktum açıklığını ölçmek için kesin belirlenmiş ölçme referans noktaları olmadığından dolayı ölçülen değer varyasyonu da geniş olmaktadır. AS-OKT kullanılarak ölçüm almak objektif olsa bile, normal punktum boyutu veya stenozu tanımlamak için net eşik değer tanımlamak yine de zordur. Her ne kadar normal punktum çapı parametreleri literatürde 0,2 ile 0,5 mm arasında belirlenmiş olsa da normal bireylerde yapılan punktum ölçümleri toplumdan topluma farklılık göstermektedir [2, 6, 35, 70]. Mısır'da Elalfy ve ark. [8] tarafından yapılan çalışmada normal bireylerde ortalama DPC 543 ± 111 μ m, Kore'de Sung ve ark. [158] tarafından yapılan çalışmada normal bireylerde ortalama DPC 614.6 ± 195.6 μ m, Timlin ve ark.

[159] çalışmaları Kafkas/Asyalılar için normal bireylerde $646 \pm 50 \mu\text{m}$, Kamal ve ark. [160] çalışmaları Hint toplumunda normal bireylerde $214.71 \pm 73 \mu\text{m}$, Wawrzynski ve ark. [74] çalışmaları Birleşik Krallık'ta normal bireylerde $247 \pm 78 \mu\text{m}$ olarak bulmuşlardır. Bu punktum boyutundaki etnik ve bireysel çeşitlilik, değişken makine yazılımlarının farklı ölçümlere yol açabileceklerini ve ölçüm tekniğinde standart işaretlere olan ihtiyacı göstermektedir. Uygun eşik değerleri tanımlamak için farklı popülasyonlar ve yaşlar için normatif değerlere ihtiyaç olabilir. Ayrıca her bir bireysel çalışma için bir kontrol grubunun varlığının gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu büyük çeşitliliğin altını çizirken şunu da belirtmek gerekir ki, inflamatuvar punktum stenozu, anatomik ölçümlerden ziyade semptom ve bulguların teşhisidir [8]. Örneğin glokomda olduğu gibi uzun süreli çoklu doz tedavisi alan kronik göz rahatsızlıkları olan hastalarda koruyucu madde kaynaklı inflamatuvar punktum tıkanıklık ve stenozu çok yaygındır [161].

Bu çalışmada tedavi öncesi AS-OKT ile ölçülen ortalama alt DPÇ tüm hastalar dahil edildiğinde $305,42 \pm 92,37 \mu\text{m}$ bulunmuştur. Punktum tıkanıklık tipine göre değerlendirildiğinde hastaların %66,7'sini oluşturan membranöz tip punktum stenozu için ortalama alt DPÇ $288,98 \pm 76,6 \mu\text{m}$, %8,3'ünü oluşturan yarık tip punktum stenozu için ortalama alt DPÇ $425,17 \pm 184,96 \mu\text{m}$ ve %25'ini oluşturan pinpoint tip punktum stenozu için ortalama alt DPÇ $309,33 \pm 59,021 \mu\text{m}$ bulunmuştur. Membranöz tipte DPÇ'nin düşük ölçülmesinin nedeni inflamatuvar punktumlardaki membran veya eksudasyonun ölçme noktalarını kaplayarak yanlış düşük ölçmeye neden olmasından dolayı olabilir. Literatürde standart DPÇ değerlerinin olmaması [5] ve in vivo ölçümlere dayalı OKT'deki büyük değişkenlik [158] nedeniyle ve kontrol grubu eksikliği nedeniyle bu çalışmada takip edilen aylarda ölçülen DPÇ ortalamaları tedavi öncesi verilerle karşılaştırılmıştır. Punktum açıklığı 6. ayda her iki Siklosporin ve Steroid gruplarında anlamlı artış gösterirken (ortalama: $75,31 \mu\text{m}$, $p=0,004$ / ortalama: $45,62 \mu\text{m}$, $p=0,006$), gruplar arasında ortalama $13,95 \mu\text{m}$ fark olmasıyla beraber istatistiksel karşılaştırmada anlamlı düzeye ulaşamamıştır ($p=0,972$). Punktum açıklığı Siklosporin grubunda 9. ayda da $11,38 \mu\text{m}$ artmaya devam etmekle tedavi öncesine göre belirgin düzeyde anlamlı artış göstermiştir (ortalama: $86,69 \mu\text{m}$, $p=0,004$). Steroid grubunda 9. ayda ölçülen DPÇ 6. aya göre $8,47 \mu\text{m}$ ile azalmayla beraber tedavi öncesine göre anlamlılığını korumaktadır (ortalama: $37,15 \mu\text{m}$, $p=0,006$). Her

ne kadar gruplar arasında ortalama 33.8 µm fark olsa da istatistiksel karşılaştırmada anlamlı bulunmamıştır (p=0,494). Elalfy ve ark. [8] çalışmasında topikal steroid verilen grubun 3. ayda punktum açıklığında tedavi öncesine göre 59.6±49.4 µm (P<0,0001) artış saptanmıştır. Mevcut çalışmada 3. ay kontrolünde punktum açıklığı ölçülmemiştir, ancak hem Siklosporin hem Steroid grubunda Elalfy ve ark. sonucuna benzer sonuçlar daha uzun takip sürelerinde elde edilmiştir.

Gruplar takiplerin sonunda gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde Siklosporin grubunda 2 gözde tekrar punktum tıkanıklığı gelişirken Steroid grubunda 2 gözde tekrar punktum tıkanıklığı ve 2 gözde kanalikül seviyesinde total tıkanıklık gelişmiştir. Her iki grupta da takipler sırasında ilaç allerjisi ve GİB yüksekliği görülmemiştir.

İnflamatuvar punktum stenozunda (Membranöz punktum tıkanıklığı) inflamasyonun erken evrelerinde saptayıp medikal tedavi ile kontrol altına alınması fibrozisin ilerlemesini ve kalıcı stenoz gelişmesini engeller. Bu hastaları, çoğunlukla başarılı olsa da, iyileşme sürecinde tekrar stenoz gelişme riski taşıyan punktum genişletme ameliyatlarından kurtarır [10].

Bu çalışmanın güçlü yanları iki farklı anti-inflamatuvar ilacı karşılaştırması, literatürdeki çalışmalara kıyasla daha uzun takip süresine sahip olması ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için literatürdeki çalışmalara göre daha fazla parametre kullanması olarak gösterilebilir.

Sonuç olarak inflamatuvar punktum tıkanıklığında olan inflamasyon medikal tedavi ile kontrol altına alınabilir. Bu amaçla kullanılan topikal CsA ve steroid damlaların bu çalışmada etkili olduğu ve 9 aylık takibin sonunda semptomlarda objektif ve subjektif düzelme sağladığı gösterilmiştir. Özellikle topikal CsA uzun süreli tedavide hem etkili hem güvenli olduğu söylenebilir.

5.3. Cerrahi Tedavi Uygulanan Punktum Tipleri

Çalışmada cerrahi tedavi uygulanan toplam 24 gözün 18'inde pinpoint tip ve 6'sında yarık tip punktum tıkanıklık vardı. Pinpoint tip stenozlardan 12' sine DPT takılmış ve 6' sına da 3-snip punktoplasti uygulanmıştır. Yarık tip stenozların hepsine punktoplasti uygulanmıştır. Her iki gruba işlemden sonra akut inflamasyonu baskılamak ve yara iyileşmesi sürecinde oluşabilecek enfeksiyonları engellemek amacıyla 2 hafta boyunca

moksifloksasin hidroklorür/deksametazon sodyum fosfat kombinasyonu günde 4 kez olarak verilmiştir. Hastalar uygulanan tedaviye göre Punktoplasti ve Tıkaç grupları başlığı altında değerlendirilmiştir. İki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark görülürken ($p=0,001$), cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,408$).

5.3.1. Pinpoint ve yarık tipte uygulanan delikli punktum tıkaç ve punktoplasti tedavilerinin etkinliği

Gözyaşı drenajında hangi kanalikülün daha önemli rol oynadığı uzun yıllar tartışılan bir konu olmuştur. Bazı çalışmalar alt kanalikülün gözyaşı drenajında daha önemli rol oynadığını bildirirken [162, 163], diğer çalışmalar her iki kanalikülün gözyaşı drenajında benzer oranlara sahip olduğunu bildirmişlerdir [164, 165]. Buna rağmen, muayene ve ulaşım kolaylığı nedeniyle punktum stenozunun tedavisini içeren tüm prosedürler genellikle alt punktuma yönelik gerçekleştirilir [143]. Punktum stenozuna yönelik uygulanan tedavi ve prosedürlerin amacı, gözyaşlarının akabileceği kalıcı bir kanal oluşturmaktır. Altında yatan neden fonksiyonel veya yapısal olmasından bağımsız olarak, cerrahi genişletme, yönetimlerin ana dayanağı olmaya devam etmektedir [8]. Punktum stenozunu tedavi etmek için tekrarlanan dilatasyonlar genellikle etkisiz olmakla birlikte, 1-snip, 2-snip, 3-snip veya punch punktoplasti ile cerrahi olarak genişletme, balon dilatasyonu, elektrokoter, lazer tedavisi veya geçici stentleme (kanaliküler tüp, DPT) gibi yöntemler önerilmiştir [9-11, 70, 166]. Bu yaklaşımların çoğu kabul edilebilir sonuçlar göstermekle beraber, stenozun etiyojisi ve patofizyolojisini hedef almadıklarından dolayı tıkanıklığın tekrarlaması gibi komplikasyon riski taşırlar. Ancak bu çalışmada stenozun altında yatan patofizyoloji göz önünde bulundurularak tedavi kararı verilmiştir. Hur ve ark. [7] histopatoloji çalışması pinpoint ve yarık tipte inflamasyon olmadığını göstermekle beraber yarık tipte fibrozisin ön planda olduğu görülmüştür. Pinpoint tipte ayrıca Riolan kasında belirgin hipertrofi olduğunu göstermişlerdir [7]. Bizim çalışmamızda da biyomikroskopik değerlendirilmede yarık ve pinpoint tip tıkanıklığı olan punktumlarda inflamatuvar görünüm izlenmemiştir. Buna göre bu tip punktumlarda medikal tedavi yerine cerrahi tedavinin daha başarılı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu çalışma punktum stenozunun patofizyolojisini göz önünde bulundurarak

belirli tıkanıklık tiplerine göre cerrahi girişim uygulanan bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır.

5.3.1.1. Tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi

Pinpoint ve yarık tip punktum stenozuna yönelik uygulanan Punktoplasti ve Tıkaç tedavilerinin etkinliği 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda Munk skorlaması, FBKT, GMY-Bio, GMY-OKT, GMYA-OKT ve Memnuniyet derecesi parametreleriyle değerlendirilmiştir. Bunlara ek olarak 3. ay ve 6. ayda AS-OKT ile Punktum açıklığı değerlendirilmiştir. Ayrıca tedavinin başarısını değerlendirmek için subjektif ve objektif başarı kriterleri belirlenmiştir. Başarı kriterleri tam başarı, kısmi başarı ve başarısız olmak üzere üç farklı düzeyde değerlendirilmiştir. Subjektif başarı kriteri için Munk skorlaması, objektif başarı kriteri için FBKT kullanılmıştır.

Punktoplasti ve Tıkaç gruplarında tedavi öncesi değerlendirilen parametrelerde şikayet süresi ($p=0,022$) ve FBKT ($p=0,044$) parametreleri dışında diğer parametrelerde anlamlı değişiklik olmaması nedeniyle her iki grup karşılaştırılabilir olarak ele alınmıştır. Bu çalışmada Tıkaç grubuna 12 göze DPT yerleştirildikten sonra 3 ay boyunca alt punktumda bırakılmıştır ve 3. ayda çıkarıldıktan sonra 3 ay daha takip edilmiştir. Literatürde DPT' ların çıkarılma zamanı çalışmalar arasında değişiklik göstermektedir. Tamer ve ark. [143] inceledikleri 40 gözde tıkaçları 3. ayda çıkardıktan sonra 6 ay daha takip etmişlerdir. Konuk ve ark. [133] inceledikleri 44 gözde tıkaçları 2. ayda çıkartarak, hastaları ortalama 19 ay daha takip etmişlerdir. Ghafar ve ark. [167] çalışmasında ise tıkaçlar 6. ayda çıkarıldıktan sonra hastalar 6 ay daha takip edilmiştir. Bu çalışmada Punktoplasti grubundaki hastalar ise işlemten sonra 6 aya kadar takip edilmiştir ve önceki birçok çalışmanın takip süresine benzemektedir [98, 168, 169].

Bu çalışmada Punktoplasti ve Tıkaç gruplarının tedavi etkinliğini subjektif olarak değerlendiren ve aynı zamanda subjektif başarı ölçümünde kullanılan parametrelerin ilki Munk skorlamasıdır. Munk skoru tedavi öncesinde her iki grupta ortalama 3-4 arası saptanmıştır. Kontrol aylarında tedavi öncesine göre karşılaştırıldığında 1. ay ve 3. aylarda her iki grupta anlamlı azalma saptanmamıştır, ancak 6. ayda Tıkaç grubunda anlamlı azalma saptanırken ($p<0,001$) Punktoplasti grubunda anlamlı fark bulunmamıştır. Grupların birbirileri arasındaki

karşılaştırmalarında da kontrol aylarının hiçbirinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Hastaların son kontrol vizitteki subjektif başarı oranları değerlendirildiğinde, tam başarı oranları Punktoplasti grubunda %28,6, Tıkaç grubunda %27,3 saptanmıştır ve gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,952$). Kısmi başarı oranı Punktoplasti grubunda 3.ayda anlamlı olarak daha yüksek bulunmakla beraber (%80-%33,3 $p=0,029$) son kontrol vizitinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (%71,4-%45,5 $p=0,280$). Başarısızlık oranı son kontrol vizitinde Punktoplasti grubunda daha yüksek bulunmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (%28,6-0 $p=0,06$).

Literatürde punktal stenoz tedavisi için bildirilen başarı oranları %76 ile %96 arasında değişmektedir [9, 96, 146, 170-172]. Tamer ve ark. [143] çalışmalarında punktoplasti ve punktum tıkaç etkinliklerini 9 aylık süreç içinde değerlendirmişlerdir. Başarı kriterini munk skoru 0-1 olarak belirleyip, başarı oranlarını Tıkaç grubunda %97,5, Punktoplasti grubunda %55 bulmuşlardır. Özgür ve ark. [144] tıkaçlar çıkarıldıktan 6 ay sonra, başarı kriterinin munk skoru 0-1 olarak belirledikleri çalışmalarıda, başarı oranını %91.1 bulmuşlar. Konuk ve ark. [133] punktum tıkaçları 2. ay kontrolünde çıkarmakla ortalama 19 aylık takip süresi sonunda, başarı kriterini munk skoru 0-1 olarak belirlemişler ve %84,1 başarı elde etmişlerdir. Kim ve ark. [173] 45 gözde uyguladıkları punktoplasti başarı kriterini munk skorunda herhangi bir düşüş olarak ele almışlar ve başarı oranını %88.9 olarak bulmuşlardır. Caesar ve McNab [78], 3-snip posterior ampullektomi uygulanan punktal stenozlu 53 vakanın retrospektif çalışmasında başarı oranını %92 olarak bildirmişler, ancak başarı kriterini epiforadaki herhangi bir subjektif gelişme olarak değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki başarı oranlarının önceki çalışmalara göre daha düşük bulunmasının nedeni, bu çalışmadaki başarı kriterlerinin farklı olması ve ayrıca başarı oranlarının tam ve kısmi olarak ayrılmasından dolayı olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda değerlendirilen göz sayısının önceki çalışmalara göre az olmasından dolayı da kaynaklanıyor olabilir.

Punktoplasti ve Tıkaç gruplarının tedavi etkinliğini objektif olarak değerlendiren ve aynı zamanda objektif başarı ölçümünde kullanılan parametre FBKT' dir. Buna göre FBKT parametresi Punktoplasti grubunda kontrollerin hiçbirinde anlamlı azalma göstermemiştir ($p>0,05$), Tıkaç grubunda ise 1. ayda anlamlı azalma

($p=0,031$) göstermekle beraber 3. ay ve 6. ayda anlamlı azalma göstermemiştir ($p>0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada ise Tıkaç grubunda 1. ay ve 6. ayda Punktoplasti grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Objektif başarı oranları değerlendirildiğinde son kontrol vizitinde tam başarı oranı Punktoplasti grubunda %28,6, Tıkaç grubunda %72,7 bulunmuştur. Tam başarı oranları Tıkaç grubunda daha fazla artış göstermekle beraber gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,066$). Tamer ve ark. [143] çalışmalarında Tıkaç grubunda objektif başarıyı %100/52,5 ($p<0,001$) oranıyla daha fazla bulmuşlardır. Mevcut çalışmada %72,7/28,6 ($p=0,066$) oranıyla objektif tam başarı Tıkaç grubunda daha fazla bulunmakla birlikte iki çalışmanın sonuçları benzerlik göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda son kontrolde hasta sayısının her iki grupta da az olması sonuçların anlamlılığını etkilemektedir ($n=7$ ve $n=11$). Son kontrol vizitinde kısmi başarı oranları her iki grupta benzer seviyelerde artış göstermiştir ($p>0,05$) ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Başarısızlık oranları son kontrol vizitinde Punktoplasti grubunda belirgin olarak daha fazla saptanmakla beraber gruplar arası istatistiksel karşılaştırmada anlamlı farklılık izlenmemiştir (%42,9-%9,1 $p=0,093$). Bunun nedeni örneklem yetersizliği olabilir.

Diğer değerlendiren objektif parametrelerden GMY-Bio, GMY-OKT, GMYA-OKT ve Punktum açıklığı parametreleridir. Buna göre GMY-Bio, GMY-OKT, GMYA-OKT parametrelerinde her iki grupta tedavi öncesine göre ve gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Punktum açıklığı parametresinde Tıkaç grubunda 3. ayda tıkaç çıkarıldıktan sonra tedavi öncesine göre ortalama 400,41 μm artış saptanmıştır ($p<0,001$), 6. ay kontrolünde tedavi öncesine göre 278,83 μm genişlemeyle belirgin düzeyde artış gösterdiği saptanmıştır ($p<0,001$), ancak 3. aya göre 121,58 μm daralma göstermiştir ($p=0,049$). Punktoplasti grubunda tedavi öncesinde göre 3. ayda 400,58 μm ($p=0,008$), 6. ayda 447,72 μm ($p=0,003$) artış saptanmıştır. Memnuniyet dereceleri kontrollerin sonunda Punktoplasti grubunda ortalama 52,86 ve Tıkaç grubunda ortalama 50 olarak her iki grupta benzer saptanmıştır.

Punktoplasti yapılan hastalardaki daha yüksek başarısızlık oranının nedeni, önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi, punktum pompa fonksiyonunu bozulmasından dolayı olabilir [98, 174]. Ayrıca önceki çalışmalar punktum patofizyolojisini hedef

almadıklarından dolayı membranöz tip tıkanıklığında da punktoplasti uygulamış olmaları başarı oranlarını pozitif yönde etkilemiş olabilir. Çünkü membranöz tip punktum tıkanıklığında daha inflamasyon devam ederken fibrozis tam oturmamış olabilir. Fibrozisin tam gelişmemiş olması membranöz tip tıkanıklığında pompa fonksiyonunun daha iyi korunduğunu gösteriyor olabilir. Diğer yandan yarık tip punktum tıkanıklığının histopatolojisinde belirgin inflamasyon görülmemekle beraber hem fibrosiz hem de kas atrofisi görülmüştür [7]. Fibrozis ve kas atrofisi ise pompa fonksiyon bozukluğu oluşturarak yarık tipte anatomik tıkanıklıktan ziyade fonksiyonel tıkanıklığa sebep olabilir. Bizim çalışmamızda yarık tip punktum stenozu olan hastaların yaş ortalamalarının diğer tıkanıklık tiplerine göre daha ileri olması, yaşla beraber kas atrofisi ve fibrozis arttığından, yukarıda anlatılan teoriyi desteklemektedir. Nitekim bizim çalışmamızda yarık tip punktum stenozu olan gözlerin hepsine punktoplasti uygulanmıştır, ancak kontrollerde hastaların hem subjektif hem objektif parametrelerinde belirgin düzelme görülmemiştir. Ancak hasta sayısı az olduğundan dolayı kesin yoruma ulaşmak zordur.

Sonuç olarak bu çalışmanın asıl amacı inflamatuvar punktum stenozunda medikal tedavinin etkinliğini değerlendirmenin yanında punktum stenoz tipine göre uygun tedavi yaklaşımlarını değerlendirmektir. İnflamatuvar punktum stenozun tedavisinde hem topikal CsA hem de topikal steroidlerin etkin olduğu bu çalışmada gösterilmektedir. İleriki çalışmalarda inflamatuvar punktum stenozunda medikal ve cerrahi tedavilerin etkinliğinin araştırılması ile değerli bilgilere ulaşılabilir. Ayrıca punktum stenoz tiplerinin özellikle yarık tip stenozun yaşla olan ilişkisi ve pompa fonksiyonu üzerine etkinliklerinin araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak, retrospektif olması, kontrol grubunun olmaması, önceki çalışmalarla kıyaslandığında, Punktoplasti ve Tıkaç grupları başta olmak üzere tüm gruplarda yeterli örneklem olmaması, COVID-19 pandemisi nedeniyle uzun dönem hastanemiz polikliniklerine sınırlı sayıda hasta kabul edilmesinin, hastaların takiplerine kendi istekleriyle devam etmemesi, çalışmada belirtilen takip süresine ve takip aralıklarına uymayan hastaların çalışmadan dışlanması yine örneklem büyüklüğümüzü kısıtlamış olması olarak söyleyebiliriz.

6. SONUÇLAR

1) Munk skoru tedavi öncesine göre takiplerde Siklosporin ve Steroid gruplarında belirgin olmak üzere tüm gruplarda azalma gösterdi (Siklosporin ve Steroid grubunda $p>0,001$, Punktoplasti grubunda $p=0,017$, Tıkaç grubunda $p=0,043$).

2) FBKT tedavi öncesine göre Siklosporin, Steroid ve Punktoplasti gruplarında takiplerde azalma gösterirken Tıkaç grubunda anlamlı azalma saptanmadı (Siklosporin ve Steroid gruplarında $p<0,001$, Punktoplasti grubunda $p=0,045$, Tıkaç grubunda $p=0,058$).

3) GMY-Bio ve GMYA-OKT değerleri tedavi öncesine göre takiplerde sadece Siklosporin grubunda anlamlı azalma gösterdi (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,02$).

4) GMY-OKT değeri tedavi öncesine göre takiplerde Siklosporin ve Steroid gruplarında azalma gösterirken, Punktoplasti ve Tıkaç gruplarında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0,003$, $p=0,013$).

5) Punktum-OKT değerleri tedavi öncesine göre tüm gruplarda artış gösterdi (Siklosporin grubunda $p=0,007$ diğer gruplarda $p<0,001$).

6) Gruplar arası karşılaştırmada Siklosporin ve Steroid gruplarının 1. ay kontrolünde FBKT Siklosporin grubunda daha az saptanırken ($p=0,035$), GMY-Bio, GMY-OKT ve GMYA-OKT değerleri Steroid grubunda daha az saptandı (sırasıyla, $p=0,041$, $p=0,043$, $p=0,010$).

7) Gruplar arası karşılaştırmada Siklosporin ve Steroid gruplarının 6. ay kontrolünde GMY-Bio değeri Steroid grubunda daha az saptandı ($p=0,041$).

8) Gruplar arası karşılaştırmada Punktoplasti ve Tıkaç gruplarının 1. ay kontrolünde FBKT değerleri Tıkaç grubunda daha azdı ($p=0,03$).

9) Gruplar arası karşılaştırmada 6. ayda Tıkaç grubunda FBKT daha az saptanırken ($p=0,03$), Punktoplasti grubunda GMY-Bio daha az ve Punktum-OKT parametresi daha fazla saptandı (sırasıyla, $p=0,022$, $p=0,026$).

10) Gruplar arası karşılaştırmada 3. ay ve 9. ay kontrolde Siklosporin ve Steroid gruplarında bütün parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

11) Punktoplasti ve Tıkaç gruplarında 3. ay kontrolde bütün parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

12) Subjektif ve Objektif tam başarı Siklosporin ve Steroid grupları arasında, Punktoplasti ve Tıkaç grupları arasında tüm kontrol aylarında anlamlı farklılık göstermedi (tüm gruplar için $p>0,05$).

13) Subjektif ve Objektif kısmi başarı 1. ay kontrolünde Siklosporin grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla, $p=0.005$, $p=0.03$), diğer kontrol aylarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

14) Punktoplasti ve Tıkaç grupları için subjektif kısmi başarı 3. ay kontrolünde Punktoplasti grubunda daha yüksek saptandı ($p=0.029$), objektif kısmi başarıda ise tüm kontrol aylarında farklılık görülmedi ($p>0,05$).

KAYNAKÇA

1. Mainville, N. and D.R. Jordan, Etiology of tearing: a retrospective analysis of referrals to a tertiary care oculoplastics practice. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2011. 27(3): p. 155-7.
2. Kashkouli, M.B., et al., Acquired external punctal stenosis: etiology and associated findings. *Am J Ophthalmol*, 2003. 136(6): p. 1079-84.
3. Weston, B.C. and J.W. Loveless, Canalicular stenosis due to topical use of fortified antibiotics. *Can J Ophthalmol*, 2000. 35(6): p. 334-5.
4. Reddy, A.K., et al., Immunopathology and histopathology of conjunctival biopsies in patients with presumed idiopathic punctal stenosis. *Br J Ophthalmol*, 2017. 101(2): p. 213-217.
5. Port, A.D., Y.T. Chen, and G.J. Lelli, Jr., Histopathologic changes in punctal stenosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2013. 29(3): p. 201-4.
6. Ali, M.J., et al., Punctal stenosis: histopathology, immunology, and electron microscopic features-a step toward unraveling the mysterious etiopathogenesis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2015. 31(2): p. 98-102.
7. Hur, M.C., et al., Classification of Lacrimal Punctal Stenosis and Its Related Histopathological Feature in Patients with Epiphora. *Korean J Ophthalmol*, 2017. 31(5): p. 375-382.
8. Elalfy, H.Y., et al., Medical treatment of inflammatory punctal stenosis monitored by anterior segment optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol*, 2020. 13(7): p. 1074-1078.
9. Kashkouli, M.B., B. Beigi, and N. Astbury, Acquired external punctal stenosis: surgical management and long-term follow-up. *Orbit*, 2005. 24(2): p. 73-8.
10. Bukhari, A.A., Management options of acquired punctal stenosis. *Saudi Med J*, 2013. 34(8): p. 785-92.
11. Park, S.J., et al., A novel surgical technique for punctal stenosis: placement of three interrupted sutures after rectangular three-snip punctoplasty. *BMC Ophthalmol*, 2018. 18(1): p. 70.

12. Nassief, M., A. Abdelhameed, and S. Hagra, Topical Cyclosporine-A for Management of Epiphora in Eyes with Acquired Punctal Stenosis. *Open Journal of Ophthalmology*, 2022. 12: p. 209-217.
13. Cassin, B. and S. Solomon, *Dictionary of Eye Terminology*. 1990, Gainesville, Florida: Triad Publishing Company.
14. Apaydın, C., Anatomi, in *Temel Göz Hastalıkları*, P. Aydın and Y. Akova, Editors. 2001: Ankara: Güneş Kitapevi. p. 7-9.
15. Snell SR. et all, e., *Clinical Anatomy of the eye*. 1989.
16. Duman, S., Lakrimal sistem hastalıkları, in *Temel Göz Hastalıkları*, P. Aydın and Y. Akova, Editors. 2001: Ankara: Güneş Kitapevi.
17. Conrady, C.D., Z.P. Joos, and B.C. Patel, Review: The Lacrimal Gland and Its Role in Dry Eye. *J Ophthalmol*, 2016. 2016: p. 7542929.
18. Dartt, D.A., Regulation of tear secretion. *Adv Exp Med Biol*, 1994. 350: p. 1-9.
19. Lemke, B.N. and M.J. Lucarelli, "Anatomy of the ocular adnexa, orbit, and related facial structures" in *Smith and nesi's ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2012, Springer. p. 3–58.
20. Katowitz, A., et al., *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*, in *American Academy of Ophthalmology*. 2007. p. 149.
21. Seifert, P., et al., The architecture of human accessory lacrimal glands. *Ger J Ophthalmol*, 1993. 2(6): p. 444-54.
22. Tiffany, J.M., The normal tear film. *Dev Ophthalmol*, 2008. 41: p. 1-20.
23. Doane, M.G., Abnormalities of the structure of the superficial lipid layer on the in vivo dry-eye tear film. *Adv Exp Med Biol*, 1994. 350: p. 489-93.
24. Willcox, M.D.P., et al., TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf*, 2017. 15(3): p. 366-403.
25. Cher, I., A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids. *Ocul Surf*, 2008. 6(2): p. 79-86.
26. Dilly, P.N., Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol*, 1994. 350: p. 239-47.
27. Holly, F.J. and M.A. Lemp, Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol*, 1977. 22(2): p. 69-87.

28. Soyugelen Demirok, G., et al., Evaluating of tear meniscus parameters in dry eye patients with Optical Coherent Tomography. *Turkish Journal of Ophthalmology*, 2013. 43(4): p. 258-262.
29. Mathers, W.D. and T.E. Daley, Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology*, 1996. 103(4): p. 664-9.
30. Wang, J., et al., Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006. 47(10): p. 4349-55.
31. Versura, P., V. Profazio, and E.C. Campos, Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res*, 2010. 35(7): p. 553-64.
32. Keech, A., M. Senchyna, and L. Jones, Impact of time between collection and collection method on human tear fluid osmolarity. *Curr Eye Res*, 2013. 38(4): p. 428-36.
33. Paulsen, F., *Anatomy and Physiology of the Nasolacrimal Ducts*, in *Atlas of Lacrimal Surgery*, R.K. Weber, et al., Editors. 2007, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1-13.
34. Carter, K.D., C.C. Nelson, and C.L. Martonyi, Size variation of the lacrimal punctum in adults. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 1988. 4(4): p. 231-3.
35. Soiberman, U., et al., Punctal stenosis: definition, diagnosis, and treatment. *Clin Ophthalmol*, 2012. 6: p. 1011-8.
36. Kakizaki, H., et al., Punctal and canalicular anatomy: implications for canalicular occlusion in severe dry eye. *Am J Ophthalmol*, 2012. 153(2): p. 229-237.e1.
37. Olver, J. and A. Part, in *Colour Atlas of Lacrimal Surgery*. 2001: London, UK: Butterworth-Heinemann.
38. Duman, S., *Lakrimal sistem hastalıkları*, in *Temel Göz Hastalıkları*, P. Aydın and Y. Akova, Editors. 2001: Ankara: Güneş Kitapevi. p. 481-90.
39. Henry Vandyke Carter and H.G.P. 892, *Anatomy of the Human Body*, in *Gray's Anatomy*. 1918.
40. Kominami, R., et al., Anatomy and histology of the lacrimal fluid drainage system. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 2000. 77(5): p. 155-60.

41. Yazici, B. and Z. Yazici, Frequency of the common canaliculus: a radiological study. *Arch Ophthalmol*, 2000. 118(10): p. 1381-5.
42. Burkat, C. and M. Lucarelli, The Lacrimal System Diagnosis, Management, and Surgery, in *Anatomy of the Lacrimal System*. 2006: New York: Springer. p. 3-19.
43. Groessl, S.A., B.S. Sires, and B.N. Lemke, An anatomical basis for primary acquired nasolacrimal duct obstruction. *Arch Ophthalmol*, 1997. 115(1): p. 71-4.
44. Paulsen, F., et al., Functional anatomy of human lacrimal duct epithelium. *Anat Embryol (Berl)*, 1998. 198(1): p. 1-12.
45. Wallace, E.J., et al., Endoscopic-assisted probing for congenital nasolacrimal duct obstruction. *Eye (Lond)*, 2006. 20(9): p. 998-1003.
46. Güllülü, G., Embriyoloji, in *Temel Göz Hastalıkları*, P. Aydın and Y. Akova, Editors. 2001: Ankara: Güneş Kitapevi.
47. Dantas, R.R., Lacrimal drainage system obstruction. *Semin Ophthalmol*, 2010. 25(3): p. 98-103.
48. M.T., D. and A. R.L., *Clinical Orbital Anatomy*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins. 1984.
49. Jones, L.T., An anatomical approach to problems of the eyelids and lacrimal apparatus. *Arch Ophthalmol*, 1961. 66: p. 111-24.
50. Doane, M.G., Blinking and the mechanics of the lacrimal drainage system. *Ophthalmology*, 1981. 88(8): p. 844-51.
51. Shen, G.L., J.D. Ng, and X.P. Ma, Etiology, diagnosis, management and outcomes of epiphora referrals to an oculoplastic practice. *Int J Ophthalmol*, 2016. 9(12): p. 1751-1755.
52. Blackmore, K.J., G. Ainsworth, and A.K. Robson, Epiphora: an evidence based approach to the 12 minute consultation. *Clin Otolaryngol*, 2010. 35(3): p. 210-4.
53. Rosenstock, T. and J.J. Hurwitz, Functional obstruction of the lacrimal drainage passages. *Can J Ophthalmol*, 1982. 17(6): p. 249-55.
54. Zeev, M.S., D.D. Miller, and R. Latkany, Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol*, 2014. 8: p. 581-90.

55. Dutton, J.J. and J.J. White, Imaging and clinical evaluation of the lacrimal drainage system, in *The Lacrimal System: Diagnosis, Management and Treatment*, A.J. Cohen, M. Mercandetti, and B.G. Brazzo, Editors. 2006: New York, NY: Springer. p. 74–95.
56. The, M.D. Eye, and Association, *Yüzey Hastalıkları ve Kornea in American Academy of Ophthalmology 2010-2011*. p. 48-68.
57. Nichols, K.K., G.L. Mitchell, and K. Zadnik, The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*, 2004. 23(3): p. 272-85.
58. O., S., *Studien zur physiologie und pathologie der tranenabsonderung und tranenabfuhr*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1903. 56: p. 197–291.
59. Shapiro, A. and S. Merin, Schirmer test and break-up time of tear film in normal subjects. *Am J Ophthalmol*, 1979. 88(4): p. 752-7.
60. Whitcher, J.P., Clinical diagnosis of the dry eye. *Int Ophthalmol Clin*, 1987. 27(1): p. 7-24.
61. Li, N., X.G. Deng, and M.F. He, Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *Int J Ophthalmol*, 2012. 5(4): p. 478-81.
62. Serin, D., et al., A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? *Cornea*, 2007. 26(8): p. 903-6.
63. Lee, J.H. and C.W. Kee, The significance of tear film break-up time in the diagnosis of dry eye syndrome. *Korean J Ophthalmol*, 1988. 2(2): p. 69-71.
64. Abelson, M.B., et al., Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol*, 2002. 506(Pt B): p. 1121-5.
65. Nichols, J.J., et al., Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear break-up time. *Optom Vis Sci*, 2002. 79(6): p. 363-9.
66. Pflugfelder, S.C., et al., Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea*, 1998. 17(1): p. 38-56.
67. Dutton, J.J. and J.J. White, Imaging and Clinical Evaluation of the Lacrimal Drainage System, in *The Lacrimal System Diagnosis, Management, and*

- Surgery, A.J. Cohen, M. Mercandetti, and B.G. Brazzo, Editors. 2006: New York: Springer. p. 74-95.
68. Zappia, R.J. and B. Milder, Lacrimal drainage function. 2. The fluorescein dye disappearance test. *Am J Ophthalmol*, 1972. 74(1): p. 160-2.
 69. Kashkouli, M.B., et al., Reliability of fluorescein dye disappearance test in assessment of adults with nasolacrimal duct obstruction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2013. 29(3): p. 167-9.
 70. Kashkouli, M.B., F. Pakdel, and V. Kiavash, Assessment and management of proximal and incomplete symptomatic obstruction of the lacrimal drainage system. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2012. 19(1): p. 60-9.
 71. Amato, J. and M.E. Hartstein, Evaluation of the Tearing Patient, in *The Lacrimal System Diagnosis, Management, and Surgery*, A.J. Cohen, M. Mercandetti, and B.G. Brazzo, Editors. 2006: New York: Springer. p. 66-73.
 72. Huang, D., et al., Optical coherence tomography. *Science*, 1991. 254(5035): p. 1178-81.
 73. Sharma, R., et al., Application of anterior segment optical coherence tomography in glaucoma. *Surv Ophthalmol*, 2014. 59(3): p. 311-27.
 74. Wawrzynski, J.R., et al., Optical coherence tomography imaging of the proximal lacrimal system. *Orbit*, 2014. 33(6): p. 428-32.
 75. Czajkowski, G., et al., Tear meniscus measurement by spectral optical coherence tomography. *Optom Vis Sci*, 2012. 89(3): p. 336-42.
 76. Abdelrahman, R.M., et al., Evaluation of acquired punctal stenosis using anterior segment optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol*, 2021. 31(2): p. 390-396.
 77. Abdallah, R.M.A., A.M.K. Elshafei, and H.R. AttaAllah, Evaluation of implanted perforated lacrimal punctal plugs using anterior segment optical coherence tomography. *Eye Vis (Lond)*, 2021. 8(1): p. 36.
 78. Caesar, R.H. and A.A. McNab, A brief history of punctoplasty: the 3-snip revisited. *Eye (Lond)*, 2005. 19(1): p. 16-8.
 79. Tabbara, K.F. and A.A. Bobb, Lacrimal system complications in trachoma. *Ophthalmology*, 1980. 87(4): p. 298-301.

80. Jager, G.V. and O.P. Van Bijsterveld, Canalicular stenosis in the course of primary herpes simplex infection. *Br J Ophthalmol*, 1997. 81(4): p. 332.
81. Brink, H.M. and L.V. Beex, Punctal and canalicular stenosis associated with systemic fluorouracil therapy. Report of five cases and review of the literature. *Doc Ophthalmol*, 1995. 90(1): p. 1-6.
82. Skolnick, C.A. and D.J. Doughman, Erosive conjunctivitis and punctal stenosis secondary to docetaxel (taxotere). *Eye Contact Lens*, 2003. 29(2): p. 134-5.
83. McCartney, E., et al., Upper and lower system nasolacrimal duct stenosis secondary to paclitaxel. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2007. 23(2): p. 170-1.
84. Kashkouli, M.B., et al., External lacrimal punctum grading: reliability and interobserver variation. *Eur J Ophthalmol*, 2008. 18(4): p. 507-11.
85. McNab, A.A., Lacrimal canalicular obstruction associated with topical ocular medication. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1998. 26(3): p. 219-23.
86. O'Donnell, F.E., Jr., Medial ectropion: association with lower lacrimal obstruction and combined management. *Ophthalmic Surg*, 1986. 17(9): p. 573-6.
87. Schwab, I.R., et al., Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology*, 1992. 99(2): p. 197-202.
88. Seiff, S.R., N. Shorr, and T. Adams, Surgical treatment of punctal-canalicular fibrosis from 5-fluorouracil therapy. *Cancer*, 1985. 56(8): p. 2148-9.
89. Billing, K., A. Karagiannis, and D. Selva, Punctal-canalicular stenosis associated with mitomycin-C for corneal epithelial dysplasia. *Am J Ophthalmol*, 2003. 136(4): p. 746-7.
90. Lee, V., C.R. Bentley, and J.M. Olver, Sclerosing canaliculitis after 5-fluorouracil breast cancer chemotherapy. *Eye (Lond)*, 1998. 12 (Pt 3a): p. 343-9.
91. Esmaeli, B., et al., Canalicular stenosis secondary to docetaxel (taxotere): a newly recognized side effect. *Ophthalmology*, 2001. 108(5): p. 994-5.

92. Kristan, R.W., Treatment of lacrimal punctal stenosis with a one-snip canaliculotomy and temporary punctal plugs. *Arch Ophthalmol*, 1988. 106(7): p. 878-9.
93. Kaido, M., et al., Comparison of retention rates and complications of 2 different types of silicon lacrimal punctal plugs in the treatment of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*, 2013. 155(4): p. 648-653, 653.e1.
94. Bukhari, A., Prevalence of punctal stenosis among ophthalmology patients. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2009. 16(2): p. 85-7.
95. Viso, E., M.T. Rodríguez-Ares, and F. Gude, Prevalence and associations of external punctal stenosis in a general population in Spain. *Cornea*, 2012. 31(11): p. 1240-5.
96. Edelstein, J. and G. Reiss, The wedge punctoplasty for treatment of punctal stenosis. *Ophthalmic Surg*, 1992. 23(12): p. 818-21.
97. Jang, J.K., S.M. Lee, and H. Lew, A histopathological study of lacrimal puncta in patients with primary punctal stenosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020. 258(1): p. 201-207.
98. Chak, M. and F. Irvine, Rectangular 3-snip punctoplasty outcomes: preservation of the lacrimal pump in punctoplasty surgery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2009. 25(2): p. 134-5.
99. Ma'luf, R.N., et al., Mitomycin C as adjunct therapy in correcting punctal stenosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2002. 18(4): p. 285-8.
100. Kopp, E.D. and S. Seregard, Epiphora as a side effect of topical mitomycin C. *Br J Ophthalmol*, 2004. 88(11): p. 1422-4.
101. Abelson, M.B. and S. Butrus, Corticosteroids in ophthalmic practice, in *Albert Jakobiec's Principles Practice of Ophthalmology*. 2008: Elsevier. p. 249-258.
102. Friedman, N.J. and P.K. Kaiser, Ocular pharmacology, in *Essentials of Ophthalmology*. 2007: Elsevier. p. 25-32.
103. Mulani, D., et al., Treatment of Chronic Allergic Conjunctivitis with Sustained Release Dexamethasone Using a Modified Conjunctival Allergen Challenge (Ora-CAC®) Model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2016. 57: p. 4021.

104. Bonini, S., et al., Vernal keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)*, 2004. 18(4): p. 345-51.
105. Bushley, K.E., et al., The genome of *tolypocladium inflatum*: evolution, organization, and expression of the cyclosporin biosynthetic gene cluster. *PLoS Genet*, 2013. 9(6): p. e1003496.
106. Borel, J.F., et al., Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology*, 1977. 32(6): p. 1017-25.
107. Haddad, E.M., et al., Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. 2006(4): p. Cd005161.
108. Gao, J., et al., Mitochondrial permeability transition pore in inflammatory apoptosis of human conjunctival epithelial cells and T cells: effect of cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013. 54(7): p. 4717-33.
109. Ambroziak, A.M., et al., Immunomodulation on the ocular surface: a review. *Cent Eur J Immunol*, 2016. 41(2): p. 195-208.
110. Meyer, S., N.G. Kohler, and A. Joly, Cyclosporine A is an uncompetitive inhibitor of proteasome activity and prevents NF-kappaB activation. *FEBS Lett*, 1997. 413(2): p. 354-8.
111. Matsuda, S. and S. Koyasu, Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*, 2000. 47(2-3): p. 119-25.
112. Matsuda, S., et al., T lymphocyte activation signals for interleukin-2 production involve activation of MKK6-p38 and MKK7-SAPK/JNK signaling pathways sensitive to cyclosporin A. *J Biol Chem*, 1998. 273(20): p. 12378-82.
113. Ames, P. and A. Galor, Cyclosporine ophthalmic emulsions for the treatment of dry eye: a review of the clinical evidence. *Clin Investig (Lond)*, 2015. 5(3): p. 267-285.
114. Bang, S.P., et al., Cyclosporine A eyedrops with self-nanoemulsifying drug delivery systems have improved physicochemical properties and efficacy against dry eye disease in a murine dry eye model. *PLoS One*, 2019. 14(11): p. e0224805.
115. Jones, L., et al., TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*, 2017. 15(3): p. 575-628.

116. Henry, M.L., et al., A clinical trial of cyclosporine G in cadaveric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*, 1995. 9 Suppl: p. S49-51.
117. Ojo, A.O., et al., Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*, 2003. 349(10): p. 931-40.
118. Zheng, S., et al., CYP3A5 gene variation influences cyclosporine A metabolite formation and renal cyclosporine disposition. *Transplantation*, 2013. 95(6): p. 821-7.
119. Lallemand, F., et al., Cyclosporine A delivery to the eye: a pharmaceutical challenge. *Eur J Pharm Biopharm*, 2003. 56(3): p. 307-18.
120. Yavuz, B., S. Bozdağ Pehlivan, and N. Unlü, An overview on dry eye treatment: approaches for cyclosporin a delivery. *ScientificWorldJournal*, 2012. 2012: p. 194848.
121. Vichyanond, P. and P. Kosrirkvongs, Use of cyclosporine A and tacrolimus in treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013. 13(3): p. 308-14.
122. Pucci, N., et al., Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010. 23(3): p. 865-71.
123. Stevenson, D., J. Tauber, and B.L. Reis, Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology*, 2000. 107(5): p. 967-74.
124. Barber, L.D., et al., Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology*, 2005. 112(10): p. 1790-4.
125. Sall, K., et al., Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*, 2000. 107(4): p. 631-9.
126. Gupta, V. and P.K. Sahu, Topical cyclosporin A in the management of vernal keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)*, 2001. 15(Pt 1): p. 39-41.
127. BenEzra, D., et al., Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 1986. 101(3): p. 278-82.

128. Pucci, N., et al., Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002. 89(3): p. 298-303.
129. Tabbara, K.F., Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol*, 1999. 34(2): p. 88-92.
130. Pérez-Rico, C., et al., Effect of topical 0.05% cyclosporine A on corneal endothelium in patients with dry eye disease. *Int J Ophthalmol*, 2013. 6(4): p. 471-4.
131. Bernard, J.A., B. Fayet, and Y. Pouliquen, [New models of the punctum plug and inserter]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 1989. 89(10): p. 1131-2.
132. Bernard, J.A., B. Fayet, and Y. Pouliquen, New models of the punctum plug and inserter [in French]. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1989. 89: p. 1131–2.
133. Konuk, O., B. Urgancioglu, and M. Unal, Long-term success rate of perforated punctal plugs in the management of acquired punctal stenosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2008. 24(5): p. 399-402.
134. Ali, M.J., A. Ayyar, and M.N. Naik, Outcomes of rectangular 3-snip punctoplasty in acquired punctal stenosis: is there a need to be minimally invasive? *Eye (Lond)*, 2015. 29(4): p. 515-8.
135. Bowman, W., Treatment method applicable to epiphora dependent on the outside reversal or obliteration of the lacrimal puncti. *Ann Oculist*, 1853. 28: p. 52–55.
136. Arlit, F., Surgery of the lacrimal system, in *Handbook of the entire ophthalmology*, A. Graefe and T. Saemisch, Editors. 1874, Von Wilhelm Engleemann: Leipzig, East Germany.
137. Jones, L.T., The cure of epiphora due to canalicular disorders, trauma and surgical failures on the lacrimal passages. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1962. 66: p. 506-24.
138. Graves, B., Making a new lacrimal punctum. *Am J Ophthalmol*, 1926. 9: p. 675–677.
139. Thomas, J.B., A modification of Graves' operation for epiphora due to stenosis of the lacrimal punctum. *Br J Ophthalmol*, 1951. 35(5): p. 306.
140. Viers, E.R., Disorders of the canaliculus, in *The Lacrimal System*. 1955: Grune & Stratton: New York. p. 46–47.

141. Murdock, J., et al., Three-Snip Punctoplasty Outcome Rates and Follow-Up Treatments. *Orbit*, 2015. 34(3): p. 160-3.
142. Munk, P.L., D.T. Lin, and D.C. Morris, Epiphora: treatment by means of dacryocystoplasty with balloon dilation of the nasolacrimal drainage apparatus. *Radiology*, 1990. 177(3): p. 687-90.
143. Tamer, S.S., et al., Three-snip punctoplasty versus perforated plugs for management of lacrimal punctal stenosis. *Eur J Ophthalmol*, 2021. 31(2): p. 796-803.
144. Ozgur, O.R., et al., Management of acquired punctal stenosis with perforated punctal plugs. *Saudi J Ophthalmol*, 2015. 29(3): p. 205-9.
145. Nemet, A.Y., The Etiology of Epiphora: A Multifactorial Issue. *Semin Ophthalmol*, 2016. 31(3): p. 275-9.
146. Offutt, W.N.t. and D.E. Cowen, Stenotic puncta: microsurgical punctoplasty. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 1993. 9(3): p. 201-5.
147. Kornhauser, T., et al., Idiopathic edematous punctal stenosis with chronic epiphora: preponderance in young women. *Int Ophthalmol*, 2019. 39(9): p. 1981-1986.
148. V., K., Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 2010, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
149. Schultz, C., Safety and efficacy of cyclosporine in the treatment of chronic dry eye. *Ophthalmol Eye Dis*, 2014. 6: p. 37-42.
150. Casolaro, V., et al., In vivo characterization of the anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human basophils. *J Immunol*, 1993. 151(10): p. 5563-73.
151. Othman, T.M., et al., Efficacy and safety of using topical cyclosporine A for treatment of moderate to severe dry eye disease. *Saudi J Ophthalmol*, 2018. 32(3): p. 217-221.
152. Çoban-Karataş, M., et al., Efficacy of topical 0.05% cyclosporine treatment in children with severe vernal keratoconjunctivitis. *Turk J Pediatr*, 2014. 56(4): p. 410-7.
153. Wan, K.H., et al., Topical cyclosporine in the treatment of allergic conjunctivitis: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 2013. 120(11): p. 2197-203.

154. Roh, J.H. and M.J. Chi, Efficacy of dye disappearance test and tear meniscus height in diagnosis and postoperative assessment of nasolacrimal duct obstruction. *Acta Ophthalmol*, 2010. 88(3): p. e73-7.
155. Singh, S., et al., Spectral domain optical coherence tomography for measuring tear film meniscus height and its relationship with epiphora. *Indian J Ophthalmol*, 2018. 66(11): p. 1592-1594.
156. Ulusoy, M.O., S. Işık-Ulusoy, and S.A. Kıvanç, Evaluation of dry eye disease in newly diagnosed anxiety and depression patients using anterior segment optical coherence tomography. *Eye Vis (Lond)*, 2019. 6: p. 25.
157. Akiyama, R., T. Usui, and S. Yamagami, Diagnosis of Dry Eye by Tear Meniscus Measurements Using Anterior Segment Swept Source Optical Coherence Tomography. *Cornea*, 2015. 34 Suppl 11: p. S115-20.
158. Sung, Y., J.S. Park, and H. Lew, Measurement of lacrimal punctum using spectralis domain anterior optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*, 2017. 95(7): p. e619-e624.
159. Timlin, H.M., et al., Characterizing the lacrimal punctal region using anterior segment optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*, 2016. 94(2): p. 154-9.
160. Kamal, S., et al., Fourier Domain Optical Coherence Tomography With 3D and En Face Imaging of the Punctum and Vertical Canaliculus: A Step Toward Establishing a Normative Database. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2016. 32(3): p. 170-3.
161. Campagnoli T, e.a., Presumed preservative-related punctual congestion. Presented at: Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting; Baltimore. May 7-11, 2017.
162. Murgatroyd, H., J.P. Craig, and B. Sloan, Determination of relative contribution of the superior and inferior canaliculi to the lacrimal drainage system in health using the drop test. *Clin Exp Ophthalmol*, 2004. 32(4): p. 404-10.
163. Jones, L.T., M.M. Marquis, and N.J. Vincent, Lacrimal function. *Am J Ophthalmol*, 1972. 73(5): p. 658-9.

164. Ogut, M.S., T. Bavbek, and H. Kazokoglu, Assessment of tear drainage by fluorescein dye disappearance test after experimental canalicular obstruction. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1993. 71(1): p. 69-72.
165. White, W.L., et al., Relative canalicular tear flow as assessed by dacryoscintigraphy. *Ophthalmology*, 1989. 96(2): p. 167-9.
166. Malet, T., et al., Clinical and scintigraphic comparison of silicone and polyvinylpyrrolidone coated silicone perforated plugs. *Br J Ophthalmol*, 1998. 82(12): p. 1416-9.
167. Abd El Ghafar, A.S., et al., Perforated punctal plugs with adjuvant use of mitomycin-C in management of acquired external punctal stenosis grades 0 and 1. *Can J Ophthalmol*, 2017. 52(6): p. 606-610.
168. Singh, S., M.J. Ali, and A. Mohamed, Comparison of Outcomes of 3-Snip Punctoplasty Versus Simple Punctal Dilatation With Monocanalicular Intubation for Acquired Punctal Stenosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018. 34(4): p. 375-377.
169. Chalvatzis, N.T., et al., Self-retaining bicanaliculus stents as an adjunct to 3-snip punctoplasty in management of upper lacrimal duct stenosis: a comparison to standard 3-snip procedure. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2013. 29(2): p. 123-7.
170. Dolin, S.L. and S.D. Hecht, The punctum pucker procedure for stenosis of the lacrimal punctum. *Arch Ophthalmol*, 1986. 104(7): p. 1086-7.
171. Fein, W., Cautery applications to relieve punctal stenosis. *Arch Ophthalmol*, 1977. 95(1): p. 145-6.
172. Awan, K.J., Laser punctoplasty for the treatment of punctal stenosis. *Am J Ophthalmol*, 1985. 100(2): p. 341-2.
173. Kim, S.E., et al., Outcomes of 4-snip punctoplasty for severe punctal stenosis: measurement of tear meniscus height by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 2012. 153(4): p. 769-73, 773.e1-2.
174. Kashkouli, M.B. and F. Pakdel, Re: "rectangular 3-snip punctoplasty outcomes: preservation of the lacrimal pump in punctoplasty surgery". *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2010. 26(3): p. 221-2; author reply 222.