

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

**İN VİVO KESİT TARAYAN KONFOKAL MİKROSKOP İLE
MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONUNA BAĞLI GELİŞEN KURU GÖZDE KORNEA
TABAKALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sedat AZİZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İlknur AKYOL SALMAN**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM - 2011**

ONAY YAZISI

Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Sedat Azizi'nin **“ İnvivo Kesit Tarayan Konfokal Mikroskop ile Meibomian Bez Disfonksiyonuna Bağlı Gelişen Kuru Gözde Kornea Tabakalarının Değerlendirilmesi”** konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığınca görüşülmüş ve 26.06.2009 tarih, 6 sayılı oturumun 204 no'lu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığınca 19.08.2009 tarih, 2 sayılı oturumunun 39 no'lu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık Tezi olarak sunduğum bu çalışmada ve uzmanlık eğitimim sũresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez hocam sayın Doç. Dr. İlknur AKYOL SALMAN'a ,

Eğitimim boyunca her zaman yakın ilgi ve bilimsel desteklerini gũrdũđũm sayın hocalarım Prof. Dr. Orhan BAYKAL, Prof. Dr. İbrahim KOÇER, Doç. Dr. Orhan ATEŞ, Yrd. Doç. Dr. Sadullah KELEŐ'e ,

Gũz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda bulunduğum sũre içinde her zaman destek ve yardımlarını gũrdũđũm çalışma arkadaşlarım, hemŐirelerimiz, sekreterimiz ve klinik personelleri'ne ,

Hayatımın her aŐamasında destek ve yardımlarını gũrdũđũm eŐim ve ailem'e ,

SONSUZ TEŐEKKŐRLER.....

İÇİNDEKİLER

ONAY YAZISI.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	X
KISALTMA LİSTESİ	XII
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Konfokal Mikroskobinin Genel Özellikleri ve Tarihçesi	2
2.2 Confoscan 3.0 teknik özellikleri	7
2.3 Konfokal Mikroskobinin çalışma prensibi	9
2.4 Kornea.....	12
2.4.1 Anatomi	12
2.4.2 Embriyoloji	16
2.4.3 Fizyoloji.....	16
2.5. Normal İnsan Kornea Dokusunun Konfokal Mikroskobik Bulguları	17
2.5.1 Epitel tabakası.....	19
2.5.2 Bowman tabakası	21
2.5.3 Stroma.....	22
2.5.4 Descemet membranı	23
2.5.5 Endotel.....	23
2.6. Kornea Hastalıklarının Tanı ve Takibinde Konfokal Mikroskopi.....	24
2.7. Meibomian Bez Disfonksiyonu	26
2.7.1 Tanım ve Sınıflandırma	27
2.7.2 Anatomi, Fizyoloji ve Patofizyoloji	28
2.7.3 Gözyaşı Filmindeki Lipidler	31
2.7.4 Epidemioloji ve Risk Faktörleri.....	32
2.7.5 Tanı	32
2.7.6 Tedavi	33
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. GEREÇ	35

3.2. Yöntemler	36
3.2.1 Konfokal Mikroskopi uygulama tekniği.....	36
3.2.2 Kornea Parametreleri	38
3.3. İstatistiksel Yöntem	39
4- BULGULAR	40
4.1. Olguların Demografik İncelenmesi	40
4.2. Konfokal Mikroskopi Bulgularının Değerlendirilmesi.....	42
5- TARTIŞMA.....	61
6- SONUÇLAR.....	69
7- KAYNAKLAR.....	71

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1** : Konfokal Mikroskobinin şematik çalışma prensibi
- Şekil 2** : Konfokal mikroskobide ön lensin nonkontakt teması ve ileri geri ilk ve son nokta hareketi
- Şekil 3** : Tam kat kornea tabakaları
- Şekil 4** : Confoscan 3 ile kornea yüzeyel epitel hücrelerinin görünümü
- Şekil 5** : Ara (kanat) hücrelerinin konfokal mikroskopik görünümleri
- Şekil 6** : Bazal epitel hücreleri
- Şekil 7** : Bowman tabakası ve subepitelyal sinir pleksusu
- Şekil 8** : Stroma
- Şekil 9** : Endotel hücreleri
- Şekil 10** : MBD Sınıflandırılması
- Şekil 11** : Tek bir meibomian bezin morfolojisi
- Şekil 12** : Sarımsı beyaz salgı ile tıkanmış bez orifisi
- Şekil 13** : MBDKG patofizyolojisi
- Şekil 14** : Gözyaşı filmi
- Şekil 15** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun yaş dağılımı

- Şekil 16** : Her iki gruptaki olguların cinsiyet dağılımı
- Şekil 17** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun göz yaşı kırılma zamanı dağılımı
- Şekil 18** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun Shirmer 1 testi dağılımı
- Şekil 19** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun bazal epitel hücre yoğunluğu dağılımı
- Şekil 20** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun bazal epitel hücre alanı dağılımı
- Şekil 21** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun stromal sinir kalınlık değeri dağılımı
- Şekil 22** : MBDKG grubu ve kontrol grubunun, yüzey epitel değişiklikleri oranı dağılımı
- Şekil 23** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun, subepitelyal sinir morfolojisinde değişiklikler oranı dağılımı
- Şekil 24** : MBDKG ile kontrol grubunun, ön stromada hiperreflektivite oranları dağılımı
- Şekil 25** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun ön keratosit hücre yoğunluğu dağılımı
- Şekil 26** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun ön keratosit hücre alanı dağılımı
- Şekil 27** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun arka keratosit hücre yoğunluğu dağılımı

- Şekil 28** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun arka keratosit hücre alanı dağılımı
- Şekil 29** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun endotel hücre yoğunlukları dağılımı
- Şekil 30** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun endotel hücre alanı dağılımı
- Şekil 31** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun polimegatizm oranları dağılımı
- Şekil 32** : MBDKG grubu ile kontrol grubunun hegzagonalite oranları dağılımı
- Şekil 33** : Düzensiz yüzey epitel hücreleri
- Şekil 34** : Normal yüzey epitel hücreleri
- Şekil 35** : Epitel hücrelerinde opasiteler ve azalmış reflektivite
- Şekil 36** : Yüzey epitel hücrelerinde opasiteler ve hiporeflektivite
- Şekil 37** : Normal stroma
- Şekil 38** : Stromal hiperreflektivite
- Şekil 39** : Normal stromal sinir lifi
- Şekil 40** : Kalın stromal sinir lifi (Çap 35µm)
- Şekil 41** : Kalın stromal sinir lifi (Çap 27µm)
- Şekil 42** : Stromal sinir tortusitesinde artma
- Şekil 43** : Subbazal sinir tortusitesinde artma

ÖZET

Çalışmamızda, Meibomian Bez Disfonksiyonuna Bağlı Kuru Göz'de, in vivo kesit tarayan konfokal mikroskopi ile kornea bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

30 Meibomian Bez Disfonksiyonuna bağlı Kuru Göz hastası (MBDKG) ve 30 sağlıklı birey dahil edildi. 30 MBDKG hastasının 46 gözü (grup 1) ve 30 sağlıklı kişinin 46 gözü kontrol grubu (grup 2) olarak oluşturulup Confoscan 3.0 (NIDEK Technologies Vigonza İtalya) KM ile kornea merkezinden görüntüler alındı.

Grup 1'deki hastaların 26'sı erkek (%86,6), 4'ü kadındı (%13,4) ve Grup2'deki sağlıklı olguların 25'i erkek (%83,3), 5'i kadındı (%16,7). Grup 1'deki hastaların yaşları 23-67 arasında (ortalama $51,58 \pm 13,4$) değişmekteydi. Grup 2'deki sağlıklı olgular ise 23-67 yaşları arasında (ortalama $51,45 \pm 10,4$) bulundu. Grup 1'de olguların GYKZ ortalama $8,3 \pm 2,5$ (4-13) saniye grup 2'de olguların GYKZ ortalama $23,2 \pm 4,4$ (17-30) saniye idi ($P < 0,001$). Grup 1'de olguların Shirmer 1 değeri ortalama $10,6 \pm 6,2$ mm/5 dk (2-30) grup 2'de olguların Shirmer 1 değeri ortalama $21,8 \pm 5,4$ mm/5 dk (8-30) saniye idi ($P < 0,001$). MBDKG grubu olguların bazal epitel hücre yoğunluğu $3769,3 \pm 732,85$ hücre/mm² iken kontrol grubunun bazal epitel hücre yoğunluğu $4057,72 \pm 636,4$ hücre/mm² bulundu ($P=0,047$). MBDKG grubu olguların bazal epitel hücre alanı $277,23 \pm 64,47$ µm² iken kontrol grubunun bazal epitel hücre alanı $252,15 \pm 39,91$ µm² bulundu ($P=0,027$). MBDKG grubu olguların ön keratosit hücre yoğunluğu $735,62 \pm 150,5$ hücre/mm² iken kontrol grubunun ön keratosit hücre yoğunluğu $723,6 \pm 117,47$ hücre/mm² bulundu ($P=0,670$). MBDKG grubu olguların ön keratosit hücre alanı $1428,09 \pm 331,99$ µm² iken kontrol grubunun ön keratosit hücre alanı $1420,45 \pm 247,29$ µm² bulundu ($P=0,901$). MBDKG grubu olguların arka keratosit hücre yoğunluğu $461,08 \pm 87,95$ hücre/mm² iken kontrol grubunun arka keratosit hücre yoğunluğu $453,14 \pm 82,72$ hücre/mm² bulundu ($P=0,657$). MBDKG grubu olguların arka keratosit hücre alanı $2252,2 \pm 461,75$ µm² iken kontrol grubunun arka keratosit hücre alanı $2275,96 \pm 366,59$ µm² bulundu ($P=0,785$). MBDKG grubu olguların stromal sinir kalınlık değeri $11,95 \pm 4,8$ µm² iken kontrol grubunun stromal sinir kalınlık değeri $6,49 \pm 3,4$ µm² bulundu ($P < 0,001$). Endotel hücre yoğunluğu MBDKG grubunda $2505,1 \pm 380,53$ hücre/mm² iken kontrol grubunda $2629 \pm 358,62$ hücre/mm² bulundu ($P=0,112$). Endotel hücre alanı MBDKG grubunda $408,5 \pm 63$

μm^2 iken kontrol grubunda $387,23 \pm 60,17 \mu\text{m}^2$ bulundu ($P=0,101$). Polimegatizm oranı MBDKG grubunda $\%35,75 \pm 4,98$ iken kontrol grubunda $\% 34,56 \pm 3,75$ bulundu ($P=0,202$). Hegzagonalite oranları da MBDKG grubunda $\%53,12 \pm 5,15$, kontrol grubunda $\%53,26 \pm 5,36$ saptandı($P=0,895$). Yüzey epitelinde değişiklikler MBDKG grubunda $\%87,0$ oranında tesbit edilir iken kontrol grubunda saptanmadı. Ön stromada hiperreflektivite MBDKG grubunda $\%45,7$ oranında tesbit edilir iken kontrol grubunda saptanmadı. Subepitelyal sinir morfolojisinde değişiklikler MBDKG grubunda $\%43,5$ oranında tesbit edilir iken kontrol grubunda saptanmadı.

Sonuç olarak Meibomian Bez Disfonksiyonuna Bağlı Kuru Göz hastalığının kornea dokusunda neden olduğu etkilerin bir kısmı konfokal mikroskopi ile mikro düzeyinde görüntülenebilmiştir.

Anahtar sözcükler: Konfokal Mikroskopi, Meibomian Bez Disfonksiyonuna Bağlı Kuru Göz, Kornea

ABSTRACT

In the current study it was aimed to evaluate the findings of cornea in Dry Eye related Meibomian Gland Dysfunction through in vivo confocal microscopy.

30 patients of Dry Eye related Meibomian Gland Dysfunction (DEMGD) and 30 healthy individuals were included. 46 eyes of 30 DEMGD patients (group 1) and 46 eyes of 30 healthy individuals (group 2) were formed as control group and images were captured from the centre of the cornea with Confoscan 3.0 (NIDEK Technologies, Vigonza, Italy) KM.

26 of the patients (%86,6) in Group 1 were male, and four of them (%13,4) were female and 25 of healthy individuals (% 83,3) were male and 5 of them(%16,7) were female. The ages of the patients in Group 1 were between 23-67 (51,58±13,4 on average). The ages of the healthy individuals in Group 2 were between 23-67 (51,45±10,4 on average). Fluorescein Tear Breake-Up Time (FBUT) average of the people Group 1 was 8,3±2,5 (4-13) seconds and it was 23,2±4,4 (17-30) second for the people in Group 2(P<0,001). Shirmer 1 value of the people in Group 1 was 10,6±6,2 mm/5min (2-30) and Shirmer 1 value of the people in Group 2 was 21,8±5,4 mm/5 min (8-30) seconds on average (P<0,001). Basal epithelial cell density of the control group was 4057,72 ± 636,4 cell/mm² while basal epithelial cell density of the people in DEMGD group was 3769,3 ± 732,85 cell/mm² (P=0,047). Basal epithelial cell area was 252,15 ± 39,91 μm² in the control group while Basal epithelial cell area was 277,23 ± 64,47 μm² in the people in Confoscan 3 DEMGD group (P=0,047). Anterior keratocyte cell density of the people in DEMGD group was 735,62 ± 150.5 cell/mm² and anterior keratocyte cell density of the people in the control group was 723,6 ± 117,47 cell/mm² (P=0,670). Anterior keratocyte cell area of the people in DEMGD group was 1428,09 ± 331,99 μm² and anterior keratocyte cell area of the people in the control group was 1420,45 ± 247,29 μm² (P=0,901). Posterior keratocyte cell density of the people in DEMGD group was 461,08 ± 87,95 cell/mm² and posterior keratocyte cell density of the people in the control group was 453,14 ± 82,72 cell/mm² (P=0,657). Stromal nerve thickness of the people in DEMGD group was 11,95 ± 4,8 μm² and stromal nerve thickness of the people in the control group was 6,49 ± 3,4 μm² (P<0,001). Endothelium cell density of the people in DEMGD group was 2505,1 ± 380,53 cell/mm² and

endothelium cell density of the people in the control group was $387,23 \pm 60,17 \mu\text{m}^2$ ($P=0,101$). Polymegathism rate of the people in DEMGD group was $\%35,75 \pm 4,98$ and polymegathism rate of the people in the control group was $\% 34,56 \pm 3,75$ ($P=0,202$). Hexagonality rate in DEMGD group was $\%53,12 \pm 5,15$ and it was $\%53,26 \pm 5,36$ in the control group ($P=0,895$). Rate of changes in surface epithelial cell was $\%87,0$ and there were no changes in the control group. Rate of hyperreflectivity in anterior stroma in DEMGD group was $\%45,7$ and no hyperreflectivity was detected in the control group. Rate of changes in subepithelial nerve morphology was $\%43,5$ and no changes in subepithelial nerve morphology was detected in the control group.

As a result, some of the effects on cornea tissue caused by Dry Eye related Meibomian Gland Dysfunction were able to be visualized with confocal microscopy at micro level.

Key words: Confocal Microscopy, Dry Eye related Meibomian Gland Dysfunction, Cornea

KISALTMA LİSTESİ

ATP	: Adenozintrifosfat
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
D	: Dioptri
DM	: Diabetes Mellitus
EHY	: Endotel Hücre Yoğunluğu
IM	: Işık Mikroskobu
KGH	: Kuru Göz Hastalığı
KGS	: Kuru Göz Sendromu
KL	: Kontakt Lens
KM	: Konfokal Mikroskop
LASIK	: Laser Assisted İn situ Keratomileusis
LCD	: Likid Crystal Display
MB	: Meibomian Bezler
MBD	: Meibomian Bez Disfonksiyonu
MBDKG	: Meibomian Bez Disfonksiyonuna Bağlı Kuru Göz
PSS	: Primer Sjögren Sendrom
RCM	: Rostock Kornea Modülü
SSS	: Sekonder Sjögren Sendrom
TSCM	: Tandem Scanning Confocal Microscopy
3B	: Üç Boyutlu

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Meibomian Bez Disfonksiyonu (MBD), blefaritlerin en yaygın görülen formu olup meibomian bezlerde inflamasyon ve obstrüksiyon sonucu oluşmaktadır^(1,2). MBD kuru göz hastalığının en önemli nedenidir⁽²⁾. Göz kliniğine rutin muayene için başvuran hastalarda MBD prevalansı %38,9 olarak bildirilmiş, 60 yaş üzerindeki hastalarda ise bu oran %68 olarak tesbit edilmiştir⁽³⁾. Normal meibomian bezlerden daha çok nötral lipidler ve mum esterleri, daha az da polar lipidler, diester, triester, trigliserid ve serbest yağ asitleri salgılanmaktadır⁽⁴⁾. Normal kişilerin ancak %50'sinde varolan kolesterol esterleri, meibomian bez disfonksiyonu olan hastaların tümünde mevcuttur⁽⁵⁾. Bu yüzden lipaz etkisine sahip olan bakteriler meibomian bez disfonksiyonu olan kişilerde daha fazla kolonize olmakta ve meibomian bez salgısının yapısını bozmaktadır. Böylece bozulan lipid yapısı nedeni ile bezlerde tıkanıklık ve gözyaşı filminin en önemli bölümü olan lipid tabakasında incelme meydana gelir. Gözyaşı aköz komponentini koruyan ve buharlaşmasını engelleyen lipid tabakasındaki bu bozukluk sonucu evaporative tipte kuru göz oluşmaktadır⁽⁶⁾. Meibomian bez disfonksiyonunda yağların erime noktası artmaktadır⁽⁷⁾. Böylece kapaktan gelen sebuma karşı bariyer bozulmaktadır. Klinik olarak ta yanma ve batma hissi oluşmaktadır⁽⁷⁾.

Meibomian Bez Disfonksiyonuna bağlı oluşan kuru göz ve göz kapaklarındaki dejenerasyon kornea tabakalarında bir takım olumsuz değişiklikler meydana getirirler. Bu çalışmada, konfokal mikroskop (Confoscan 3.0) ile meibomian bez disfonksiyonuna bağlı kuru göz gelişen hastalarda, kornea hücre ve sinir morfolojisindeki değişikliklerin in vivo olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Konfokal Mikroskobinin Genel Özellikleri ve Tarihçesi

Kornea ve hastalıklarının değerlendirilmesinde son yıllar içinde konfokal mikroskopinin önemi giderek artmaktadır. Korneanın muayenesinde kullanılan beyaz ışıklı biyomikroskop 40x büyütme sağlamakta ancak düşük bir çözünürlükte dokunun incelenmesine imkan vermektedir. Biyomikroskopik muayene ile hücresel düzeyde yeterli ve ayrıntılı bir muayene yapılamamasının temel nedeni muayene yapılan düzlemin üzerinde ve altında yer alan oluşumlardan yansıyan ışığa bağlı girişim (interferans) ve bunun sonucunda çözünürlüğün azalmasıdır^(8,10). Konvansiyonel biyomikroskopik muayenede çözünürlük ancak 20 µm'dir. Bu durumda büyütmenin artırılması görüntünün daha da bulanıklaşmasına yol açar. Ayrıca korneanın saydam bir doku oluşu ve korneaya düşen ışığın ancak %1'inin yansıtılması da muayneyi güçleştiren bir husustur⁽⁹⁾.

Konfokal mikroskopi (KM), son yıllarda geliştirilmiş ışık mikroskobik bir görüntüleme sistemidir. Bu sistemde görüntüler, ışığın fokus dışı olumsuz etkileri en aza indirgenerek, sadece odaklanan plandan yüksek kontrast ve rezolüsyonda elde edilmektedir. Bu da daha büyük büyütmelerin kullanılabilmesine olanak tanımakta ve mikro düzeyde inceleme yapılabilmektedir⁽¹¹⁾.

1955'te Prof Dr Marvin Minsky ilk konfokal mikroskobu canlı beyinde nöral ağları incelemek için kullanmış ve 1957 yılında Amerika da patent almıştır. Minsky mikroskop kondansörünü ışık ile birlikte dokunun küçük bir alanına fokuslamıştır, hem kondansörün hem de objektif lenslerin aynı fokal noktaya sahip olmasından dolayı bu mikroskoba konfokal ismi verilmiştir. Minsky'nin orjinal mikroskobunu tanıtmıştıktan

sonra KM optik teorisi daha fazla gelişmiştir⁽¹²⁾. Modern KM'un optik teorisini Wilson ve Sheppard geliştirmişlerdir⁽¹³⁾. Spesmendeki tek bir noktanın noktasal bir ışık kaynağından aydınlatılması ve eş zamanlı olarak noktasal bir detektörle oluşan görüntünün saptanmasının, ışığın dağılma fonksiyonunda daralmaya yol açacağı ve sonuçta hem lateral (x,y) hem db aksiyal (z) rezolüsyonda artış olacağı savunulmuştur. Ancak böyle noktasal bir incelemede, tüm alanı taramak için ya spesmeni illüminasyon odak noktasının gerisine hareket ettirmek ya da nokta illüminatör ve nokta detektörün eş zamanlı hareketleri gerekmektedir. Bu sorun Petran ve Hadravsky 'nin kullandıkları modifiye Nipkow diskinin mikroskoba integre edilmesi ile çözülmüştür⁽¹⁴⁾.

Konfokal mikroskop orijinal olarak Petran ve Hadravsky tarafından 1967'de geliştirilmiştir, bu mikroskop kedi, tavşan ve maymunlarda hücresel düzeyde doku bloklarından beyin retina ve diğer organlarında içine alan ilk hücre görüntülerinin elde edilmesini sağlamıştır. Petran ve ark. ilk taramalı Konfokal Mikroskop olarak geliştirilen bu cihazda arşimedian spiralleri ile ayarlanmış binlerce optik pinhol içeren Nipkow diski kullanmışlardır. Geniş bir diskin bir yanındaki pinhollerden geçen ışık örnek üzerine odaklanarak ışığın belirmesi ve aydınlatması biraradaki pinholleri geçerek ardarda olduğundan bu mikroskoba ardışık taramalı konfokal mikroskop "Tandem Scanning Confocal Microscopy"(TSKM) ismi verilmiştir. Bu mekanizma sayesinde, ışık mikroskoptan (IM) farklı olarak ışık, doku üzerinde istenilen düzeyde odaklanabilmekte ve istenilen incelikte optik kesit alma şansı ortaya çıkmaktadır^(15,16,17). Konvansiyonel optik görüntüleme uygulamaları rezolüsyon, kontrast ve fokus derinliği açısından sınırlılık göstermektedir. Rutin IM ile sağlanan görüntüler sadece fokus planını değil, ilgilenilen alanın altından ve üstünden yansıyan ışığı da içermekte böylelikle saçılan ışık alan derinliği içindeki yapıların detaylarını engellemektedir.

Speküler mikroskobide ise korneal epitel ve endotel gibi yüzeylerden alınan yansıma ile bu sınırlamalar aşılırsa da, bu tabakalar arasındaki bölgelerden yeterli detay elde edilememektedir. Ayrıca skarlaşma ve ödem gibi korneal patolojiler stromadan ışık saçılmasında artışa neden olarak endotel görüntüsünü bozmaktadır. Oysa TSKM delikli rotasyonel diaframı sayesinde sadece odaklandığı plandan gelen görüntüyü geçirmekte, bu planın önü ve arkasındaki planlardan gelen görüntüleri elimine etmekte vs çok yüksek düzeyde kontrast ve rezolüsyonda (lateral düzlemde 0.2 um, aksiyal düzlemde 0.4 um) kaliteli görüntü elde edilmektedir ⁽¹⁸⁾.

Maurice 1974 yılında oftalmik görüntüleme kontrastı ve slit ışığı daraltarak yansıyan ışık hacmini azaltmanın mümkün olabileceğini ortaya koymuştur. KM ve speküler mikroskopi de bu prensip üzerine geliştirilmiştir. Boyde'da TSCM yi 1985 de kemik hücrelerini, demineralize etmeksizin KM'un bölümlene özelliğinden faydalanarak görüntülemeyi başarmıştır ⁽¹⁵⁾.

1990'lı yıllara dek göz bankalarında vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılan speküler mikroskop KM'nin oftalmolojide kullanıma girmesiyle birlikte popülaritesini yitirmiştir, speküler mikroskopi ile sadece kornea endoteli ve epiteli izlenebilmektedir, ancak konfokal mikroskopi ile korneayı tüm kat görüntülemek mümkün olmaktadır ⁽¹⁷⁾.

Lemp ve ark. 1986 yılında konfokal görüntüleme tekniklerini ex vivo olarak korneada inceleyen ilk kişiler olmuşlardır, bu uygulamayı tavşan korneasında yapmışlar ve bu uygulama oftalmolojide çok yaygın kullanılan horizontal objektifli mikroskobun dizaynına temel teşkil etmiştir ⁽¹³⁾.

Konfokal mikroskop ilk kez canlı insan gözünde 1989 yılında Cavanaugh ve ark. tarafından kendi araştırma ekiplerinde denenmiştir ve bu yıldan itibaren kornea hastalıklarının tanı ve takibinde büyük gelişmeleri beraberinde günümüze taşımıştır⁽¹³⁾.

1994 yılında James Hill ışık mikroskobunda yansıtılan bir konfokal sıralı inceleme üzerine Amerikada patent almıştır. Bu oftalmoloji için Tandem scanning confocal microscopy (TSCM) olarak pazarlanmıştır⁽¹⁵⁾.

1994'de Masters ve Thaeer kesit-tarayıcı konfokal mikroskobu (slit-scanning confocal microscopy) geliştirdi. Kesit tarayıcı KM'de sinyal-ses oranı daha yüksek olduğu için görüntü kontrastı ardışık taramalı KM'a göre daha iyidir, ancak bu cihazların maliyeti fazladır. Günümüzde kullanılan KM olan Confoscan Masters ve Thaeer'in geliştirdiğine çok benzemektedir, oftalmik mikroskop yapısında hareket eden slit kullanan konfokal mikroskop sistemidir, bu sistem kornea hücre tabakalarının analizi için geliştirilmiştir. Bugünkü sistemde slit bir lambaya monte edilmiş yapışık olmayan halojen lamba kullanılarak cihaz yaşayan korneayı video kamera ile birlikte muayene etmek için kullanılır⁽¹²⁾.

KM'un son yıllarda çok popüler hale gelmesine neden olan özelliği, 3 boyutlu (3B) görüntü sağlamasıdır. Z aksında artmış rezolüsyon, farklı derinliklerden optik kesit alma yeteneği ve bu kesitlerden alınan görüntülerin bilgisayar yardımı ile birleştirilmesi 3B derinlikli görüntü olanağı vermektedir. Ancak KM ile gerçek anlamda da stereoskopik görüntüler elde etmek mümkündür, insan gözündeki stereopsis mekanizmasına benzer şekilde, iki gözün 7 10°'lik açı farklılığı ile dünyayı görmesi gibi aynı açıda mikroskopik görüntülerin horizontal ekseninde kaydırılması ile ve alınan görüntülerin bilgisayarlarla birleştirilmesi sonucu stereoskopik görüntüler elde etmek mümkün olmaktadır^(19,20).

Konfokal görüntülerin gerçek zamanlı olarak (saniyede 30 kareden fazla) elde edilip video kameralarla kaydedilebilmesi, dokuların dinamik olarak izlenebilmesini sağlar ki bu da görüntülere zaman boyutunu da ekleyerek 4 boyutluluğu (4B) getirir. KM'la sağlanan avantajları Tablo 1 'de izlemek mümkündür⁽¹¹⁾.

Tablo 1. Konfokal mikroskopla sağlanan avantajlar.

1. Lateral ve horizontal akslarda optik kesit alabilme.
2. Konvansiyonel mikroskoplara göre artmış lateral ve aksiyal rezolüsyon.
3. Fririfing etkinin (ışınların kırılması sonucu ortaya çıkan kafes tarzı koyu gölgeler) yokluğu ile artmış İmaj kontrastı.
4. Yüksek büyütme imkanı (200-630X).
5. Dört boyutlu (4B) görüntü (x,y,z ve zaman).
6. Opak dokulardan (kornea, ödem, skar) görebilme yeteneği.
7. Şeffaf ortamlarda (korneal stroma) çalışabilme.
8. Canlı gözde çalışabilme.

KM, oftalmik kullanımdan önce biyolojik bilimlerde ve materyal bilimlerde geniş kullanım alanı bulmuştur. Hücre biyolojisi, genetik, immünoloji, patoloji, nöroloji,tümör araştırmaları, farmakoloji, toksikoioji, parazitoloji ve biyofizik gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmıştır.

Boyanma zorluğu olan ya da boyanmamış preparasyonlann, zayıf kontrast gösteren objelerin ve yansıma özelliği gösteren maddelerle işaretlenmiş maddeciklerin araştırılmasında kullanılmaktadır. Yine bu teknikle ışık kaynağı olarak çift lazer kullanılarak İşaretleme yapılan dokular ve işaretlenmemiş dokular birlikte görüntülenerek lokalizasyon saptama kolaylaşmaktadır. Örneğin, hücre membranları ve

çekirdek bir lazerle, hücre içi immünokimyasal ajan ise ikinci bir lazerle aydınlatılarak bu ajanın hücre içi lokalizasyonu saptanabilmektedir ⁽²¹⁾.

KM ile enfeksiyöz keratitler, keratokonus, diyabetik keratopati, refraktif cerrahi geçirmiş kornealar, kornea distrofileri ve kontakt lens kullanımına bağlı ortaya çıkan kornea değişikliklerinin ayrıntılı olarak incelenebilmesi mümkün olmaktadır ⁽²²⁾.

Ticari olarak kullanılan konfokal mikroskoplar içinde özellikle 3'ü önem taşımaktadır: Orijinaline benzeyen Tandem Konfokal Mikroskop (Advanced Scanning Corporation, New Orleans, ABD), Confoscan (Nidek Technologies, Vigonza, İtalya) ve RCM/HRT II (Heidelberg Engineering, Almanya) ⁽²²⁾.

2.2 Confoscan 3.0 teknik özellikleri

Confoscan 3.0 konfokal mikroskop korneayı invivo olarak incelemek amacıyla kullanılan, ful dijital ve otomatik kayıt etme özelliği olan hastaya girişim gerektirmeyen bir cihazdır, canlı dokuda gerçek zamanlı yüksek çözünürlüklü siyah beyaz mikroskopik görüntülemeyi sağlar. Kornea transparanlığı ile ilgili objektif bir değerlendirmeyi ortaya koyar, 1000X büyütme ve 1024X768 pixel çözünürlük özelliğine sahiptir. Sistemin elemanları bilgisayar, ayarlanabilir hasta başlığı, mikroskobun ön lensi, optik kısım, LCD 15'' monitör, elektronik kontrol paneli, kumanda kolu, klavye ve fareden oluşmaktadır. Cihaz endotel, epitel, bowman tabakası ve stromal hücrelerin sayımını yapabilir, hücre yoğunluğu, hücre alanı ve istatistiksel verileri birlikte hesaplar, ayrıca endotel hücrelerinin yüzde kaçının kaç kenarlı olduğunu hesaplama özelliği vardır. Endotelle ilgili hesaplamalar otomatik olarak yapılırken diğer ölçümler hücreler elle

işaretlenerek yapılır. Z scan optik pakimetri ile kornea katmanlarının lazer refleksiyonuna göre kalınlığı ölçülebilmektedir ⁽²³⁾.

İmmersiyon tekniği ile 1,34 refraktif indekse sahip lubrikan jel kullanılarak 1,98 mm çalışma mesafesinde görüntü alabilir şekilde dizayn edilmiştir, steril jel kullanılarak yansıyan ışığın kornea ile hava arasından çıkması sağlanmaktadır. Lens X40 büyütmeye sahiptir, sayısal açıklık değeri 0,75mm, ön yüzey alanı ise 16,61 mm²dir. Otomatik dedektörler istenmeyen basınç uygulamasını önlemektedir. Cihaz X.Y.Z yönlerinde 1 mikron hassasiyetinde hareket edebilen robot mikromaniplatöre sahiptir, bu sayede 5 mikron aralıklarla 345x460 mikrometre boyutta seri görüntü alınabilmektedir, cihazın lateral çözünürlüğü 1mikrometre ve derin çözünürlüğüde 10 mikrometredir.

Confoscan 3'de görüntüler arası interval otomatik olarak ayarlanmaktadır, bu aralık 1,5 ile 20 mikron sınırlarındadır. Her bir gözün görüntülenmesi sırasında bir ölçümde, saniyede 25 görüntü olarak toplam 14 saniyede 350 görüntü alınmaktadır, elde edilen yüksek rezolüsyonlu görüntüler yazılıma entegre edilmiş dijital video kaydedici ile hard disk ünitesine sayısal olarak kaydedilmektedir ⁽²³⁾. Elde edilen dijital görüntülerin tekrar incelenmesinde canlı olarak elde edilmiş görüntülerin yavaş çekim izlenmesi, ileri-geri hareketi mümkündür, otomatik kayıt özelliği muayeneyi hızla oluşturmayı sağlar, böylece bütün görüntüler tekrar gösterilebilir.

Ayarlanan hafif yoğunlukta profile uygun olarak görüntüler saklanabilir veya istenmeyen resimler silinebilir. Aynı zamanda bir görüntüyü tekrar görüntülemek için seçebilir veya bir dosyaya görüntüyü gönderebilirsiniz. Sisteme dijital printer, ve CD yazıcısı monte edilebilmektedir. Aydınlatma sisteminde kullanılan lamba 100 W/12 V halojen lambadır. Cihaz 118 kg ağırlığa sahip olup, güç tüketimi 860W'tır , 15-30 C° ısıda ve 700-1060 hPa atmosfer basınçta çalışmaktadır ⁽²³⁾.

Confoscan 3’de Z scan tarama paneli mevcuttur bu panel her kornea tabakası için yansıtılmış ışığın yoğunluk profilini ve incelenen görüntünün derinliğini saptamada kullanılır, kornea kalınlığının ayrıntılı bir görüntüsünü inceleyiciye sağlar, yapıları birbiriyle ilişkili olarak lokalize eder. Muayene sekanslarının tekrar gözden geçirilmesinde Z scan eğrisi kullanılabilir. Z scan kornea içinde belirlenen noktanın derinliğini verdiği gibi belirlenen iki nokta arasındaki pakimetrik değeri belirler, hücre morfolojisi gözlemsel olarak değerlendirilebilmekte, hücre yoğunluğu, hücre alanı hesaplanabilmektedir⁽²³⁾.

Konfokal mikroskopla pakimetrik ölçüm yapılabilmesi için dijitalize edilmiş görüntülerden elde edilen yansıyan ışık şiddeti ve Z derinliğin fonksiyonu grafiğinden faydalanılır. Z tarama panelinde endotel ve epitel kesit görüntülerini bulunduran herhangi birinde endotelden epitele doğru iki kesit görüntü arasındaki mesafe taranarak merkezi kornea kalınlığı hesaplanır. Z scan panelinde belirlenen tabakadaki sinir lifinin kalınlığı da Confoscan 3 ile ölçülebilmektedir⁽²³⁾.

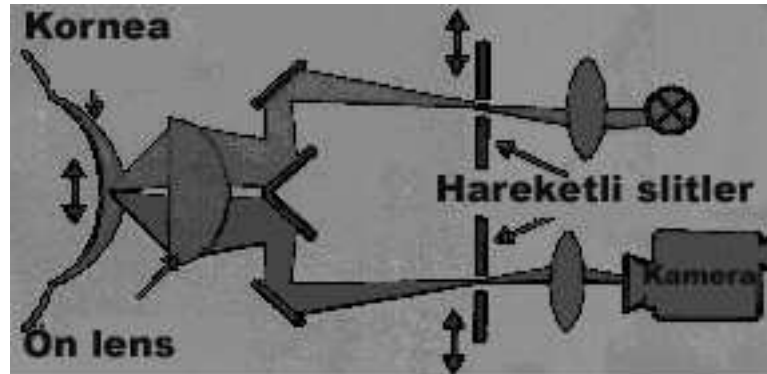
2.3 Konfokal Mikroskobinin çalışma prensibi

Konvansiyonel ışık mikroskopisinde görüntüler sadece odak düzleminden değil, bu düzlemin hemen önündeki ve gerisindeki düzlemlerden gelen ışığı da kapsar. Bu nedenle görüntüler üst üste çakışır ve algı derinliği içindeki yapıların detayları bozulur. Aksiyel ve transvers çözünürlük ile görüntü kontrastı azalır⁽²⁴⁾. KM odak noktası dışından gelen yansımaları en aza indirgeyerek nihayi görüntünün kontrastının ve çözünürlüğünün artmasını sağlar⁽²⁵⁾.

KM ile korneal yapılar kesitler halinde görüntülenebilir, hasta gözüne zarar vermemek için ultraviyole ve infrared dalgaları filtre edilmiş ışık kornea üzerine

projekte olur ve ön lensin bir yarısından geçer, ışığın çoğu odak noktası içinde toplanır. Yayılmış ışığı küçültmek için kornea içinde küçük bir bölge aydınlatılır. Slit lambaya benzer küçük bir aydınlatma sliti kornea içine projekte edilir. Yansıyan ışığın küçük bir kısmı ön lensin diğer yarısından geçer ve ikinci aynı boyutta bir slit ve aydınlatma slitinin optik olarak hazırlanmış hali ikinci bir yarıktan geçirilir, son olarak bu görüntü yüksek duyarlı kamera üzerinde projekte edilir ve bilgisayar ekranı üzerinde gösterilir (12).

Bu optik düzeneğe göre, çalışılmayan bölgeden gelen tüm istenmeyen ışık ikinci bir slit ile engellenmektedir, daha büyük bir bölgeyi görmek için slitler hareket içindedir ve korneayı kesitsel tararlar. Halojen bir lamba (100W/12V) birinci slit'i aydınlatır, bir kollektör ve yoğunlaştırıcı (kondansör) lens düzeneği birinci slitin homojenizasyonunu sağlar, bir tüp lens ön lens ve slit arasında bulunur ve slitin kornea içine aydınlatma slitini projekte eder (Şekil 1). Işığın yansıyan kısmı objektifin ikinci yarısından geçer ve ikinci bir slit üzerine ikinci bir tüp lens projekte edilir. Son korneal görüntü yüksek duyarlı bir kamera üzerine akromatik lens ile projekte edilir (12).

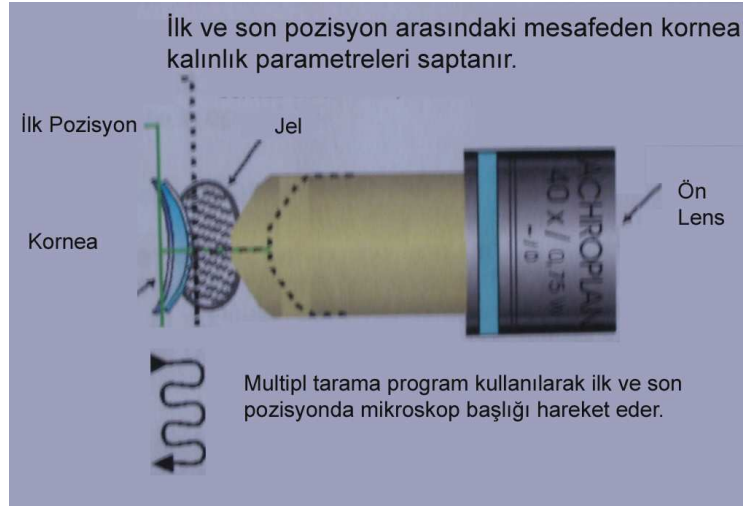


Şekil 1. Konfokal mikroskobinin şematik çalışma prensibi⁽²³⁾.

Confoscan 3'de ön lens ve arada bulunan saydam jel tüm korneayı incelemek için öne ve arkaya hareket eder (Şekil 2), ön kamaradan başlayarak kornea görüntülerini

sırasıyla kaydeder, inceleme sırasında yaklaşık $5\mu\text{m}$ kalınlıktan $345 \times 460 \mu\text{m}$ genişlikte görüntüler elde edilir, her bir görüntü arasındaki genişlik parametrelere göre değiştirilebilir.

Her bir görüntüde elde edilen doku dilimleri arasındaki mesafe Z-scan hareketinin genişliğine ve elde edilen görüntü sayısına bağlıdır. Gerçekte Confoscan 3 saniye başına 25 kare oranında inceleme başına 350 görüntü oluşturur. Görüntüler direkt olarak bilgisayara kayıtlar, bütün kontroller dijital olduğu için her bir kare x,y ve z pozisyonları ile birlikte kaydedilir^(12,23).



Şekil 2. Konfokal mikroskobide ön lensin nonkontakt teması ve ileri geri ilk ve son nokta hareketi⁽²³⁾.

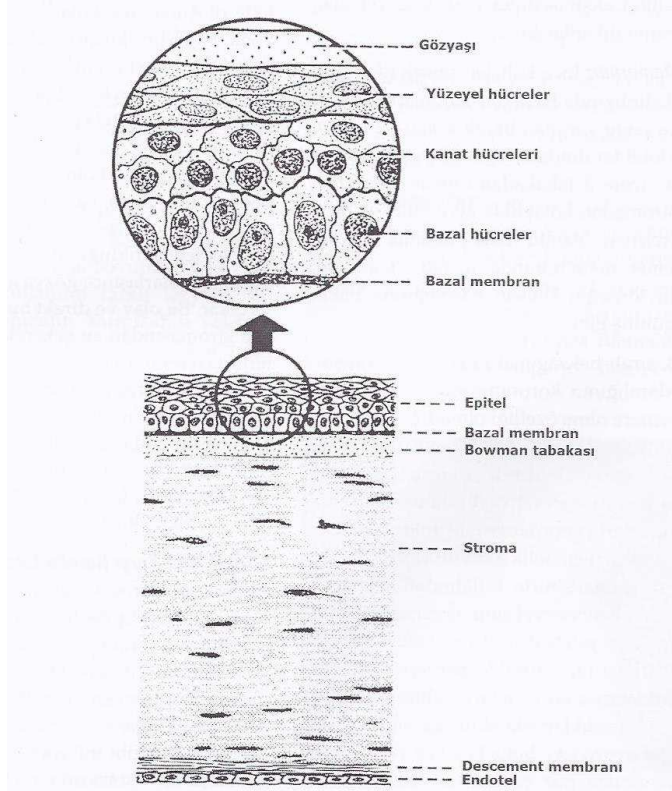
Kornea patolojilerinin konfokal mikroskop ile daha iyi değerlendirilebilmesi için kornea'nın anatomisi, fonksiyonel yapısı ve normal kornea dokusunun konfokal mikroskopik bulgularının iyi bilinmesi gerekir.

2.4 Kornea

2.4.1 Anatomi

Kornea göz küresini ön kısmında yer alan ve 1/6'sını oluşturan saydam avasküler tabakadır.

Korneanın horizontal çapı ortalama 12.6mm, vertikal çapı 11.7mm'dir. Ön yüzünde ortalama eğrilik yarıçapı 7.8 mm'dir. Kornea ön yüzünün kırma gücü +48 dioptri, arka yüzeyini kırma gücü -5.8 dioptri, net kırma gücü ise +43 dioptridir. Kornea santralde en ince olup (0.52mm) periferde gittikçe kalınlaşır (0.65mm). Kornea anatomik olarak 5 tabakadan oluşur⁽²⁶⁾. Tam kat kornea şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Tam kat kornea tabakaları şematize edilerek gösterilmiştir ⁽²⁶⁾.

EPİTEL: Rejenerasyon yeteneği hızlı, keratinize olmayan 5-6 sıralı çok katlı yassı hücrelerden oluşur, epitel hücreleri ektoderm kökenlidir. Ön yüzü gözyaşı ile kaplanmıştır, epitel tabakası yaklaşık 50µm kalınlığında olup tüm kornea kalınlığının %10'unu kapsamaktadır. Epitelin en alt tabakasındaki bazal hücreler birbirlerine hemidesmozomlar ve tip 7 kollajenden oluşmuş çapa şeklinde fibrillerle sıkı bağlanmış dörtkenar yapıdaki hücre gruplarıdır, mitoz ile çoğalan bazal hücreler kornea epitelinin hücre kaynağıdır, ayrıca tip 7 kollajen sentezinde sorumludurlar. Bowman Membranı düzeyinde seyreden duyu sinirleri epitel hücreleri arasında sonlanır, altındaki Bowman membranına bazal membran ile sıkıca yapışmıştır. Epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlar mikroorganizmalara karşı bariyer görevi görür. Sağlam epitelden Difteri basili, gonokoklar, hemofilus ve listeria türleri dışında mikroorganizmalar penetre olamaz⁽²⁷⁾.

Kornea epitelinin fonksiyonları mikroorganizma, yabancı cisim, solüsyon ve ilaçlara karşı bir bariyer oluşturmak, saydam ve düzgün bir opik membran oluşturmaktır. Epitel 3 tip epitel hücresi içerir⁽²⁶⁾.

1) Bazal Kolumnar Hücreler: Tek tabakadan oluşan bu hücreler epitel bazal membranına hemidesmozomlarla yapışır.

2) Kanat Hücreler: 2-3 sıradan oluşan bu hücrelerin ince kanat benzeri uzantıları vardır.

3) Yüzeyel Hücreler: 2-3 sıra uzun ve ince poligonal hücrelerden oluşur. Üst sıradaki hücrelerin yüzey alanı mikropilika ve mikrovilluslarla artmıştır, bu da müsinin yapışmasını artırır. Yüzeyel hücreler birkaç günde bir değişerek gözyaşına dökülür. Yenilenme kapasitesi çok iyi olduğundan epitel hasarında korneada skar oluşmaz. Epitel bazal hücrelerinin altında epitelyal bazal membran bulunur.

Bowman Tabakası: Stromanın yüzeyel kısmı Bowman tabakasını oluşturur. Aselüler yapıda olup 8-10 mm kalınlıktadır. Hasara uğradığında rejenere olmaz. Ön kısmında 500A° kalınlığında epitel bazal membranı yer alır. Elektron mikroskopisinde önde gözlenen saydam tabaka lamina lusida, arkadaki karanlık bölge lamina densa ismini alır. Bazal membran, hemidesmozomlar ve birleştirici fibriller epitelyal hücrelerin stromaya yapışmasını sağlar⁽²⁶⁾.

Stroma: Kornea kalınlığının %90'nını oluşturur, tüm hacminin %75-80'i sudan oluşur. Stromayı oluşturan kollajen lifler uniform yapıdadır, birbiri ile kesişmeden limbustan limbusa seyreder. Kornea kuru ağırlığının %70'i kollajenden oluşmaktadır bununda çoğunluğu stroma içinde yer alır, stromadaki kolajen primer olarak tip1'dir daha az olarak tip3 ve tip 4 de bulunmaktadır. Stroma hücreden fakirdir öyle ki tüm stromanın hücresel kısmı total volümünün %2-3'ü kadardır, keratosit adı verilen bu hücreler, prokollajen ve glikozaminoglikan yapımını aktif olarak gerçekleştirirler ve yaralanmalarda aktive olarak fagositik aktiviteye sahip fibroblastlara dönüşüp yara iyileşmesini sağlarlar, keratositler nöroektodermden köken almış hücrelerdir, mukopolisakkaridlerden oluşan ara madde içinde yerleşmişlerdir, ekstrasellüler matrikse gup junction denilen sıkı ara bağlantılarla bağlanmaktadır⁽²⁷⁾. Stromada 3 tip glikozaminoglikan bulunmaktadır, keratan sülfat (%65) en fazla mevcut olan iken, bunu kondrotin sülfat ve dermatan sülfat izlemektedir. Bu glikozaminoglikanların stromadaki temel rolleri homeostatik süreci sağlamaktır, su metabolizmasını düzenleyerek korneanın transparan kalmasına yardımcı olurlar⁽²⁷⁾.

Descemet membranı: İnce kollajen fibrillerden oluşan 10 mm kalınlığında bazal bir laminadır. İnutero gelişen ve önde yer alan bantlı bölge ve yaşam boyunca endotel tarafından salgılanan posterior bantsız bölge olmak üzere 2 tabakadan oluşur.

Descemet membranı stromadan kolaylıkla ayrılabilir ve travma sonrası rejenerere olabilir. Bazı patolojik durumlarda Descemet membranında metalik maddeler depolanabilir, örneğin Wilson hastalığında bakır, Arjirozis'te gümüş gibi⁽²⁶⁾.

Endotel: Tek sıralı hegzagonal hücrelerden oluşur, 5µm kalınlıktadır. Mitoz ile çoğalmazlar ve nöral krest kökenli hücrelerdir . Hücre sayısı genç bir erişkinde 3500 hücre/mm²dir. Normal bir endotel tabakasında hücrelerin %70-80'i hegzagonaldır, bu orandaki olumsuz sapmalar pleomorfizm olarak adlanır. Hücreler genellikle uniform olarak dizilidir, %25'lik sapmalar normal kabul edilir, bu orandaki sapmalarda hücreler büyüklü, küçüklü, düzensiz dizilirler ki bu duruma da polimegatizm ismi verilmektedir⁽¹²⁾. Endotel kornea saydamlığını korumada çok önemlidir. Yaşla rejenerere olma özelliği olmadığı için endotel hücrelerinin sayısı yaşla azalır. Komşu hücreler gelişerek boşluğu doldurur. Cerrahi travmaya bağlı gelişen kornea endotel kaybı da benzer şekilde komşu hücrelerin gelişmesiyle doldurulur. Bu hücrelerde yüksek metabolik aktivite vardır⁽²⁶⁾.

Kornea, metabolizması için gerekli oksijeni, aminoasitleri ve glukozu Gözyaşı aracılığı ile atmosferden, limbus çevresindeki kapiller ağdan ve aköz hümörden diffüzyon yoluyla sağlar. Korneada glukoz Krebs siklusu ile ATP'ye çevrilerek kullanılmaktadır, bu siklus içinde oksijen gerekmektedir⁽²⁸⁾.

Kornea trigeminal sinirin 1. dalından kaynaklanan çok zengin bir sensoryel sinir ağına sahiptir. Sinir pleksusları subepitelyal ve stromal tabakada yer alır. Kornea duyarlılığı santralde, perifere göre daha fazladır⁽²⁶⁾.

2.4.2 Embriyoloji

Doğumda kornea göz küresinin diğer kısımlarına göre daha büyüktür. Korneanın oluşumu gestasyonun 5-6. haftasında başlar. Lens vezikülü yüzey ektoderminden oluşur ve ektodermden ayrılır. Gelişen kornea üzerindeki ektodermal tabaka epiteli oluşturur.

Başlangıçta kornea stroması epitelle lens ön yüzeyi arasında kalan gevşek kollaje fibrillerden oluşur, 6. haftada yüzey ektodermi ile lens vezikülü arasına giren nöral krest kaynaklı mezenşim hücreleri endoteli oluşturur, 40. günden sonra yine nöral krestten kaynaklanan korneal fibroblastlar stromaya migrasyon gösterir, 4. ayda endotel hücreleri Descemet membranını oluşturur. Bowman tabakası ise primer aselüler stromanın kalıntısıdır. Sinirler 3.ayın sonunda kornea stromasına 5. ayda ise epitele ulaşır⁽²⁶⁾.

2.4.3 Fizyoloji

Kornea gözde retinaya ışığın geçmesini sağlayan bir pencere fonksiyonunu ve koruyucu bir membran görevini verir. Saydam yapısı uniform özellikte oluşuna, avaskülariteye ve rölatif dehidratasyona bağlıdır. Rölatif dehidratasyon endoteldeki aktif bikarbonat pompası ve endotel ve epitelin bariyer fonksiyonuyla sağlanır. Dehidrasyon mekanizmasında endotel, epitele oranla çok daha önemlidir. Endotel hücrelerinin tahribi kornea ödemine ve saydamlığının kaybolmasına ve kalıcı değişikliklere neden olur. Buna karşın epitelde hasar meydana geldiğinde lokalize ve geçici ödem meydana gelir, epitel rejenere olduğundan ödem düzelir. Prekorneal gözyaşı buharlaşınca gözyaşında hipertonsite ortaya çıkar. Bu olay ve direk buharlaşma yüzeyel kornea stromasından su çekerek korneanın rölatif dehidrasyonunun

korunmasını sağlar. İntakt korneada ilaç penetrasyonu bifaziktir. Yağda eriyen maddeler intakt epitelden penetre olabilirken suda eriyebilen maddeler stromadan geçebilir. Bu nedenle ilaçların korneadan geçebilmelerinin sağlanması için hem yağda hem suda eriyebilir özellikte olması gerekir. Epitel mikroorganizmaların korneaya girmelerine engel olan çok iyi bir bariyeldir. Epitel travma ile hasara uğradığında avasküler stroma ve Bowman tabakası bakteri, fungus ve amip gibi etkenlerin neden olduğu infeksiyonlara karşı hassaslaşır. Buna karşın *Neisseria gonorrhoeae*, *Cornynebacterium diphtheriae*, *listeria* ve *haemophilus* gibi mikroorganizmalar intakt epiteli invaze ederek kornea infeksiyonu oluşturabilirler⁽²⁶⁾.

2.5. Normal İnsan Kornea Dokusunun Konfokal Mikroskopik Bulguları

Konfokal mikroskopisinin temelinde, kornea gibi göreceli olarak kalın ve ışık demetlerini saçıcı özellikte olan bir dokuya, çok ince bir aralıktan geçen ışık kaynağının bir objektif mercek tarafından odaklanarak gönderilmesi bulunmaktadır. Gönderilen bu ışık kaynağından dokuya ulaşan ve de yansıyan ışık demetleri, tekrar odaklayıcı objektif mercekte geçirildikten sonra ikinci defa ince bir açıklıktan süzülür. Buna bağlı olarak odaklanmayan ışık demetleri görüntülenmez. Sonuç olarak, ışık gönderilen dokudan görüntüleme sahası oldukça sınırlı ancak çözünürlüğü yüksek olan bir görüntü elde edilir. Konfokal terimi, aydınlatan ve yansıyan ışık demetlerinin ortak optik yolu kullanmasından dolayı kullanılmaktadır^(29,30).

Korneal yapıların en iyi görüntüsü objektif lens, kornea merkezine dik olarak yerleştirildiğinde ve göz sabit olduğunda oluşmaktadır. Z-scan tarama panelinde herbir korneal tabakanın ışığı yansıtmasına bağlı yoğunluk profili izlenir. Opak tabakalar yüksek yansıtma gösterirken geçirgen tabakalar düşük yansıtma ortaya koyar. Normal

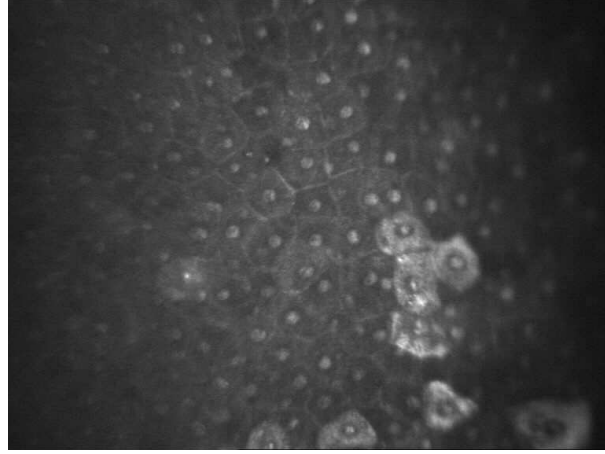
geçirgen korneayı referans aldığımızda korneal tabakaların kendi içinde farklı yansıtma özelliklerine sahip oldukları açıkça görülebilir. Endotel en yüksek yansıtma oluştururken arka stroma en düşük yansıtma oluşturur, epitel ara değerlere sahiptir. Bu normal kornealarda yoğun profilde, bir yüksek endotelyal pik yapan Z scan eğrilerinin morfolojisini açıklar. Bu ön tabakalara doğru yansımının azalması ve bir orta seviye yüzeyel epitelyal pik ile takip edilir.

Işığın yoğunluğu aşırı yansıtma olmadan iyi bir endotel görünümüne ayarlanırsa, stromal matriksten ayrıntılı detaylar için yeteri kadar yansıtma oluşmaz, zıt olarak stroma iyi aydınlatılırsa ve parlak keratosit görüntüsü ve iyi kontrast oluşurken endotelyal tabaka kötü kalitede izlenir ve büyük yayılmış ışıktan dolayı aşırı beyaz görülür. Bu yüzden konfokal muayenede iyi bir görüntü elde etmek için ışık yoğunluk ayarına öncelikle önem vermek önemlidir. Eğer amaç bütün korneal tabakaların iyi bir görüntüsünü elde etmek ise özel korneal yapı üzerine odaklanıldığında en iyi sonuç verebilmeyi sağlayan orta ışık yoğunluğu seviyesi kullanmak yardımcı olabilir ⁽¹²⁾.

Sağlıklı insanlarda morfolojide, boyutta ve farklı korneal hücresel toplulukların yoğunluğunda fizyolojik değişiklikler vardır. Bugüne kadarki literatür incelemeleri sağ ve sol göz, erkek ve kadın hastaların konfokal mikroskopi bulguları bakımından hiç birisinde korneal tabakalarının hücre yoğunluğu veya hücre alanlarında istatistiksel olarak önemli farklılıklar olmadığını ortaya koymaktadır, son çalışmalar diğer korneal hücre yapılarının istatistiksel olarak yaşla önemli bir korelasyon göstermezken sadece endotelyal hücrelerin yoğunluğunun yaşla birlikte azaldığını kanıtlamıştır. Ayrıca artan yaş ile beraber bazal epitel hücre tabakasında izlenen petek yapısında bozulmalar olduğu ve hücre sınırlarının ayırt edilmesinin zorlaştığı göze çarpmıştır⁽³¹⁾.

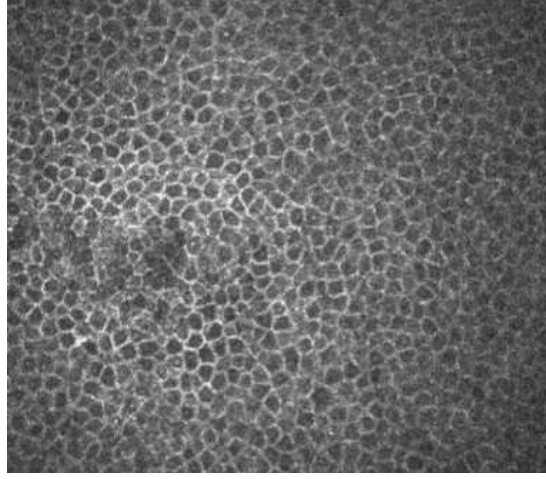
2.5.1 Epitel tabakası

Konfokal mikroskopide kornea epitel tabakası yaklaşık olarak 50 µm çapta yüzeyel hücreler, 20 µm çapta ara hücreler (kanat hücreleri) ve 10 µm çapta bazal hücrelerden oluşmaktadır. Korneanın yüzeyel epitel hücreleri konfokal mikroskopide parlak hücre sınırları, koyu hücre çekirdeği ve sitoplazmaları ile dikkati çekerler. Bu hücreler poligonal, çoğunlukla altıgen seklindedir. Yüzeyel epitel hücreleri arasında dökülmekte olan hücreler parlak sitoplazmalıdır, çekirdekleri piknotiktir ve parlaktır, çekirdeklerin etrafında koyu bir perinükleer boşluk bulunmaktadır (Şekil 5) ⁽²²⁾.



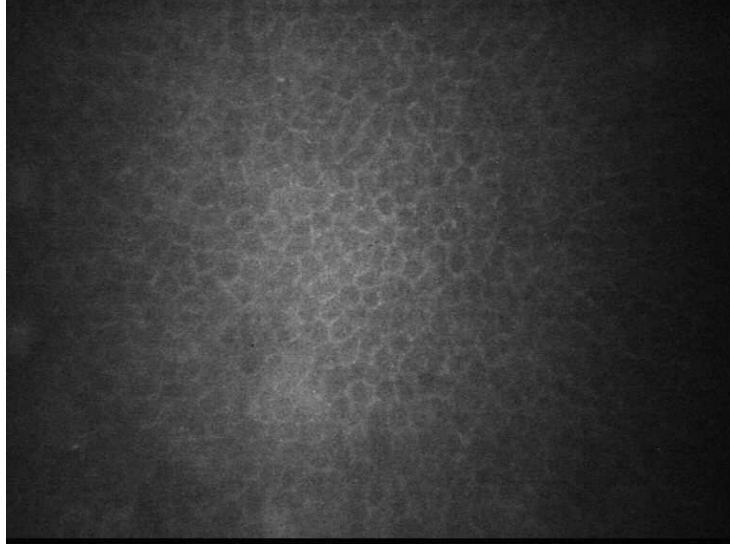
Şekil 4. Confoscan 3 ile kornea YEH görünümü (Confoscan 3 Atlası).

Korneanın histolojik olarak ara hücrelerden oluşan tabakası, devamlılık gösteren poligonal, kanat şeklindeki hücreleriyle dikkati çeker. Konfokal mikroskopide bu hücreler 20 µm çaptadır ve parlak hücre sınırları ve koyu sitoplazmaları ile ayırd edilebilirler (Şekil 6). Sağlıklı bireylerde kanat hücreleri büyüklükleri ve görünümleri açısından önemli bir değişkenlik göstermezler ⁽²²⁾.



Şekil 5. Ara (kanat) hücrelerinin konfokal mikroskopik görünümüleri. Hücre sınırları parlak, sitoplazmaları ise koyu olup, çekirdekler çok kolay görünmemektedir⁽²²⁾.

Histolojik olarak bazal membran üzerine oturan tek tabakalı küboid hücrelerden oluşan bazal epitel tabakası konfokal mikroskopide hemen Bowman tabakasının üzerinde yer almaktadır^(12,32). Bu hücrelerin sınırları parlak olup çekirdekleri görünmemektedir. Bazal hücreler birbirleri ile karşılaştırıldıklarında, sitoplazmalarının ışığı yansıtma açılarından her zaman benzerlik göstermezler. Bazal epitel hücreleri de hem şekilleri hem de büyüklükleri bakımından minimal değişkenlik gösterir (Şekil 7). Konfokal mikroskopide bazal membranı ancak epitelial bazal membran distrofisinde olduğu gibi aşırı derecede kalınlaştığı takdirde görmek mümkün olur⁽²²⁾.



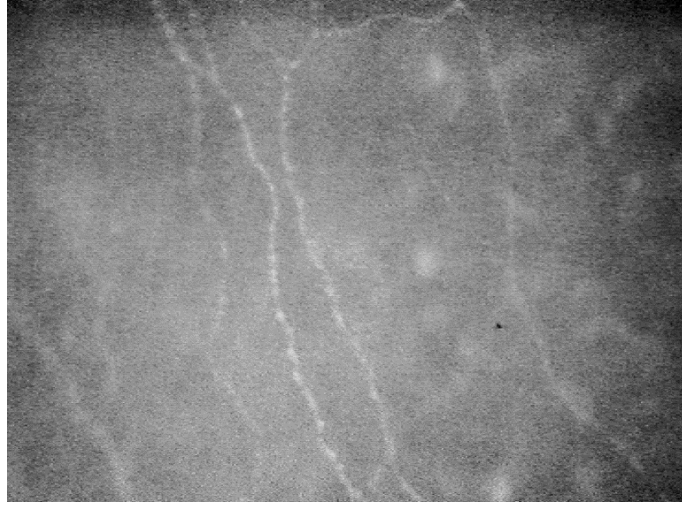
Şekil 6. Bazal epitel hücreleri parlak sınırları ve çekirdeklerinin görülmemesiyle dikkati çekmektedir(confoscan 3 atlası).

Hücre boyutu ve yoğunluğu normal değerleri oldukça değişkendir. Yüzeysel epitel hücre alanı ortalama $697 \pm 60 \mu\text{m}^2$ (372,9 ile 1738,4 arası) ortalama yüzeysel epitel hücre yoğunluğu 1435 ± 368 hücre / mm^2 (575,2 ile 2681,5 arası) olarak saptanmıştır, ortalama bazal epitel hücre alanı $200 \pm 55 \mu\text{m}^2$ 'dir (106,2 ile 381,9 arası) ve ortalama bazal epitel hücre yoğunluğu 5394 ± 1511 hücre / mm^2 (3136 ile 9418 arası) olarak saptanmıştır ⁽³³⁾.

2.5.2 Bowman tabakası

Bowman tabakası histolojik olarak 10-16 μm kalınlıktadır ve konfokal mikroskopide subepitelial sinir pleksusu tarafından kolayca belirlenir (Şekil 8). Kornea içinden geçen çok sayıda sinir lifi nedeniyle yüksek duyarlılığa sahiptir. Sinirlerin epitel tabakasının bütünlüğünün korunması, metabolizmasının düzenlenmesi ve yara iyileşmesinde rolü bulunmaktadır. Kornea innervasyonu trigeminal sinirin terminal dalı

olan oftalmik sinirle sağlanmaktadır. İnsanda kornea sinirleri miyelinsizdir ve kalınlıkları 0,2-10 μm arasında değişmektedir⁽³⁴⁾.



Şekil 7. Bowman tabakası ve subepitelyal sinir pleksusu(Confoscan 3 atlası).

2.5.3 Stroma

Konfokal mikroskopide normal kornea stromasında hiperreflektif keratosit çekirdekleri karanlık bir zemin üzerinde dağınık olarak görülür. Keratositlerin sitoplazmaları ve yaptıkları kollajen lifleri kolaylıkla ayırmak mümkün olmamaktadır. Kornea keratositleri Bowman tabakasının hemen altında sayıca yoğun olduğu halde, merkezi kornea ve arka stromada sayıca önemli derecede azalmaktadır (Şekil 9)⁽²²⁾.

Ön stroma keratosit yoğunluğu 1018 ± 165 hücre/ mm^2 , orta stroma keratosit yoğunluğu 791 ± 87 hücre/ mm^2 , arka stroma keratosit yoğunluğu 738 ± 90 hücre/ mm^2 düzeyinde tespit edilmiştir⁽³¹⁾. Ön stroma keratosit hücre alanı $1537 \pm 399 \mu\text{m}^2$ (903,9 ile 2354,1 arası), arka stroma keratosit hücre alanı $2084 \pm 465 \mu\text{m}^2$ (1252,6 ile 3353,6 arası) düzeyinde tespit edilmiştir ⁽³³⁾. Arka stromada sinir lifleri genellikle yoktur, stromadaki sinir lifleri genellikle tek lifler şeklinde lineer uzanımlar gösterirler ancak Y

şekilli dallanmalarda izlenebilmektedir. KM'la bu sinir liflerinin kalınlıkları kolaylıkla ölçülebilmektedir^(12,35).



Şekil 8 .Stroma (Confoscan 3 atlası).

2.5.4 Descemet membranı

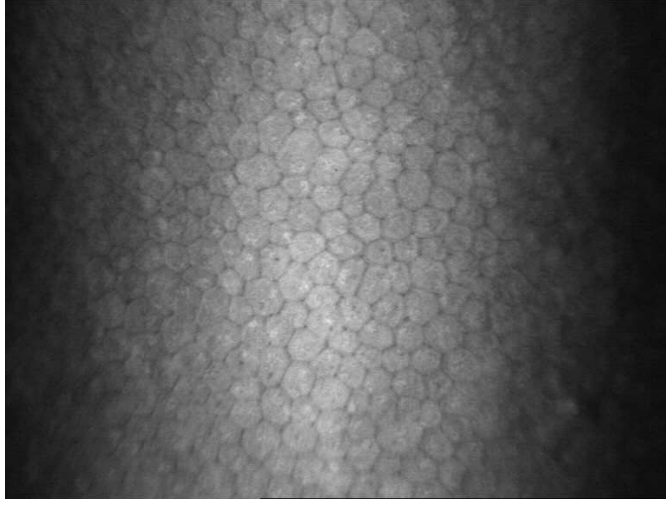
Descemet zarı, 15-20 μm kalınlığında, reflektivitesi düşük amorf bir görünümde olup, hemen önündeki keratositler ve arkasındaki endotel hücrelerinin görüntü kontrastını artırır. Sağlıklı normal Descemet zarı, ayrı bir yapı olarak ayırt edilemez⁽³⁶⁾.

2.5.5 Endotel

Endotel tabakası, hücre kenarları sitoplazmadan daha az yansıma gösteren hekzagonal hücrelerin oluşturduğu bal peteği görünümündedir (Şekil 10)⁽³⁷⁾.

Endotel hücre yoğunluğu doğumda en yüksektir, yaklaşık 7500 hücre/ mm^2 'ye ulaşır. Yaşamın ilk yıllarında hızlı şekilde azalmasına rağmen yetişkinlerde 2700 hücre/ mm^2 ortalama değerlere ulaşır. Sağlıklı yetişkinlerde normal endotel hücre

yoğunluğu 2850 ± 409 hücre/mm² (1445 ile 3879 arası) düzeyinde tespit edilmiştir⁽³¹⁾. Endotel hücre alanı 373 ± 49 μm^2 (292,3 ile 521,2 arası), endotel kenar sayısı 6 ± 0.2 (5,8 ile 6,8 arası), hegzagonalite $50,6 \pm 11,4$ (23,8 ile 79,1 arası) olarak tesbit edilmiştir⁽³³⁾. Endotel hücre yoğunluğu yaş arttıkça azalmakla beraber istatistiksel olarak yaş ve endotel hücre yoğunluğu arasında anlamlı korelasyon tesbit edilmemiştir⁽³³⁾.



Şekil 9. Endotel (Confoscan 3 atlası).

2.6. Kornea Hastalıklarının Tanı ve Takibinde Konfokal Mikroskopisi

Kornea hastalıklarında korneanın patolojik uyarılara karşı vermiş olduğu yanıtlar in vivo konfokal mikroskopisi ile takip edilebilir. Korneanın değişik tabakalarında hücresel değişiklikler, ödem, yara iyileşmesi ve skar dokusunun oluşumu konfokal mikroskopisi ile saptanabilir ve izlenebilir⁽²²⁾. Keratitler, üveitler, keratokonus, kornea distrofileri, tekrarlayan kornea erozyonu, iridokornel endotelyal sendrom, keratoplasti sonrası red reaksiyonlarının takibi, kornea üzerindeki topikal ve sistemik ilaçların oluşturduğu etkiler, kuru göz sendromu, kontakt lens kullanımına bağlı gelişen korneal

değişiklikler, refraktif cerrahi sonrası değerlendirme, korneada neovaskülarizasyon gelişen hastalıklar, korneal yabancı cisimlerin lokalizasyonlarının belirlenmesi gibi birçok hastalık ve bozukluğun tanı ve tedavisinin planıyla beraber tedaviye cevabın değerlendirmesinde KM yaralı olabilir^(13,14,15). Aşağıda bazı kornea hastalıklarında klinik deneyimlerle ortaya çıkmış özel konfokal mikroskopi bulguları sunulmuştur.

Korneada Birikimler : Konfokal mikroskopi ile korneada epitel tabakasında veya subepitelyal bölgelerdeki birikimlerin tespiti mümkündür. Birçok ilaç ve bileşiğin korneada biriktiği bilinmektedir. Amiodaron, altın bileşikleri, klorokin, siprofloksasin ve demir korneada sık görülen birikintilerdir. Sistinosis ve Fabry hastalığı gibi metabolik bozukluklarda da birikintiler konfokal mikroskopi ile çarpıcı bir biçimde gösterilebilir⁽²²⁾.

Kontakt Lens Kullanımı : Kontakt lens kullanan olgularda kornea morfolojisi, pakimetri ve yapısında ortaya çıkan değişiklikler konfokal mikroskopi ile ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. Kontakt lens kullanıcılarında yüzeysel epitel hücre yoğunluğunun hem kornea merkezinde hem de periferinde arttığı gösterilmiştir. Kanat hücrelerinin ve bazal epitel hücrelerinin sayısı kornea periferinde azalırken, kornea stromasında mikrodpozitler, dendriform hücrelerin sayısında artış, endotelde polimegatizm ve pleomorfizm bulguları dikkat çekicidir⁽³⁸⁾.

Kornea Enfeksiyonları : Korneanın bakteriyel, fungal, parazitik ve viral Enfeksiyonlarında konfokal mikroskopi hem erken tanı hem de tedavinin takibi açısından önemli avantajlara sahiptir. Herhangi bir boyama yapmaksızın konfokal

mikroskopi ile kornea enfeksiyonlarında bakterileri, mantarları ve amipleri gösterme olanağı vardır⁽³⁹⁾.

Kornea Distrofileri : İn vivo konfokal mikroskopi ile incelenen kornea dejenerasyon ve özellikle distrofileri her gün sayıca artmaktadır. Bu bakımdan Meesmann distrofisi, epitelyal bazal membran distrofisi, Reis-Bückler distrofisi, granüler, maküler ve latis distrofileri gibi stromal distrofiler, Schnyder kristalin distrofisi, benek distrofisi, pre-Descemet distrofi, posterior polimorf distrofi, Fuchs endotelyalepitelyal distrofisi ön planda sıralanabilir^(8,9).

Refraktif Cerrahi Sonrası : Fotorefraktif keratektomi, LASİK, LASEK, epi-LASİK, keratotomi, konduktif keratoplasti ve kornea içi halka cerrahisinden sonra korneada ortaya çıkan dokusal değişiklikler, yara iyileşme yanıtları ve cerrahi ile ilgili komplikasyonlar konfokal mikroskopi yardımıyla değerlendirilebilir⁽⁴⁰⁾. LASİK sonrasında stromal flepte ve ön retroablasyon bölgesinde keratositlerin sayısında bir azalma olduğu ve 2 yılı aşkın bir sürede dahi bu azalmanın devam ettiği belirlenmiştir. Refraktif cerrahiden sonra ortaya çıkabilecek bazı sorunların, örneğin fleple ilgili komplikasyonların, epitel yürümesi, mikro-kıvrımlar ve diffüz lameller keratitin konfokal mikroskopiyle tanı ve takibi yapılabilir⁽²²⁾.

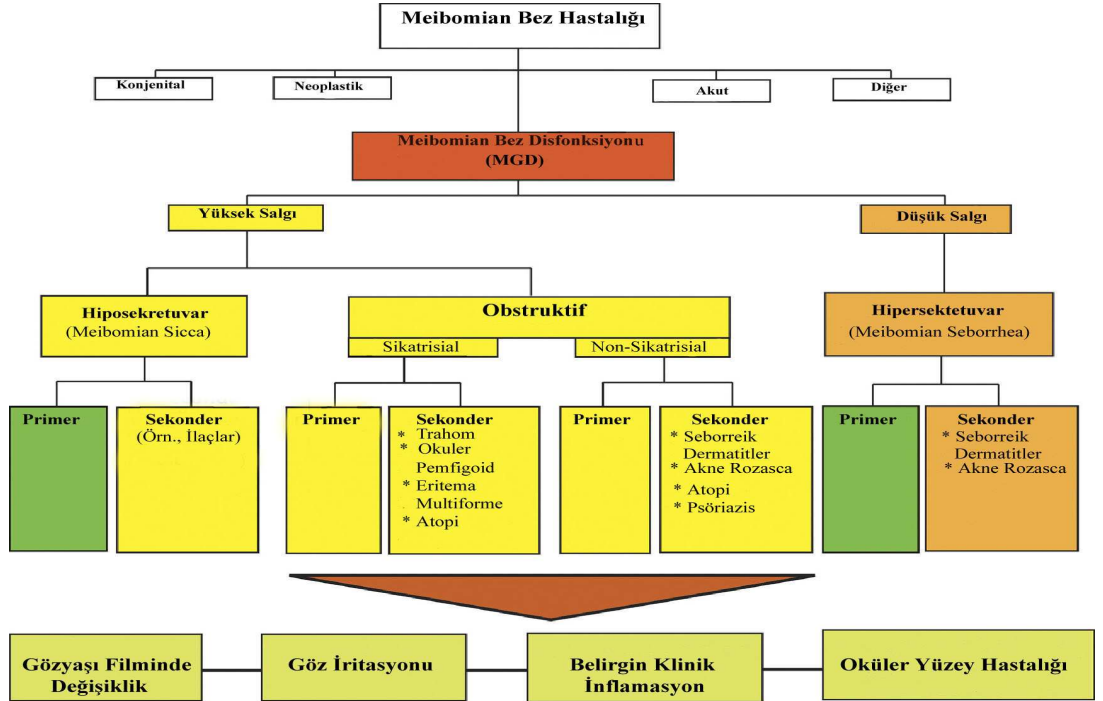
2.7. Meibomian Bez Disfonksiyonu

Meibomian Bez Disfonksiyonu Kuru Göz Sendromuna yol açan nedenler arasında en önde gelenidir.

2.7.1 Tanım ve Sınıflandırma

Meibomian Bez Disfonksiyonu (MBD) meibomian bezlerinin kronik ve diffüz bir anomalisi olup genellikle terminal duktulusların ve meibomian bezi orifislerinin obstruksiyonu, meibomian bezlerinin sekresiyonunda kalitatif ve kantitatif değişiklikler ile karakterizedir⁽⁴¹⁾. Göz yaşı film tabakasındaki değişiklik, göz iritasyonuna bağlı semptomlar, klinik olarak gözlemlenen belirgin inflamasyon ve oküler yüzey hastalığı ile sonuçlanabilir.

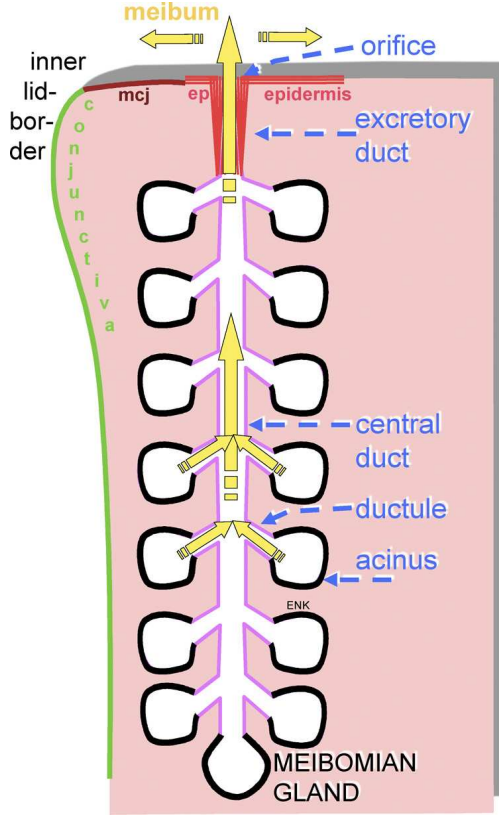
MBD anatomik değişiklikler, patofizyolojik değişiklikler veya hastalığın şiddeti doğrultusunda sınıflandırılabilir, MBD 'nu meibomian bezdeki sekresiyon temel alınarak iki major kategoriye sınıflandırmak mümkündür, düşük salgı durumları ve yüksek salgı durumları, bunları da kendi içine alt sınıflara ayırmak mümkündür (Şekil 11)⁽⁴²⁾.



Şekil 10. MBD Sınıflandırılması⁽⁴²⁾.

2.7.2 Anatomi, Fizyoloji ve Patofizyoloji

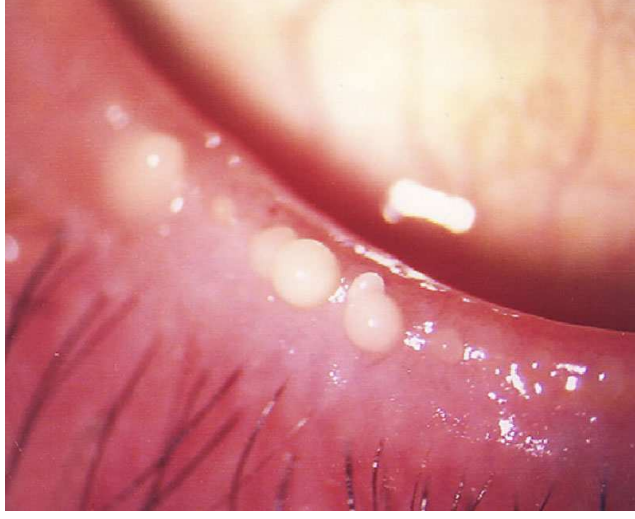
Meibomian bezler göz kapaklarının tarsal tabakalarında yer alan geniş sebasöz bezlerdir. 1666 yılında ayrıntılı olarak Alman anatomist Heinrich Meibom tarafından tanımlanmıştır. Üst göz kapağında ortalama 31, alt göz kapağında ise 26 bez tanımlanmıştır. Üst göz kapağının medialında yer alan tek bir bezin uzunluğu yaklaşık olarak 5,5mm, alt göz kapağının medialında yer alan tek bir bezin uzunluğu ise yaklaşık olarak 2mm olarak rapor edilmiştir, bu nedenle üst göz kapağındaki bezlerin total salgı volümü (26µl), alt kapaktakinin (13µl) iki katı kadardır. Alt kapaktaki meibomian bezler üst kapaktaki bezlerden daha geniştir. Meibomian bezler diğer sebasöz bezlerden farklı olarak direkt kıl folikülü ile bağlantılı değildir. Tek bir meibomian bez uzun bir santral duktustan oluşmuş olup, bu uzun santral duktustan birden çok kısa duktulus iki yönlü olarak çıkarlar ve her bir duktulus sekretuar bir asinus ile sonlanır, tek bir santral duktus 10 ile 15 arası asinusa sonlanmaktadır. Santral duktusun bir ucu kör olup diğer ucu ise açılıp kapanabilir özelliğe sahiptir, bu uç üst ve alt göz kapaklarının mukokutanöz birleşim yerinin uç ön kısmında yer alır ve salgısını göz yaşı film tabakasının üzerine bırakır(Şekil 12)⁽⁴³⁾.



Şekil 11. Tek bir meibomian bezin morfolojisi⁽⁴³⁾.

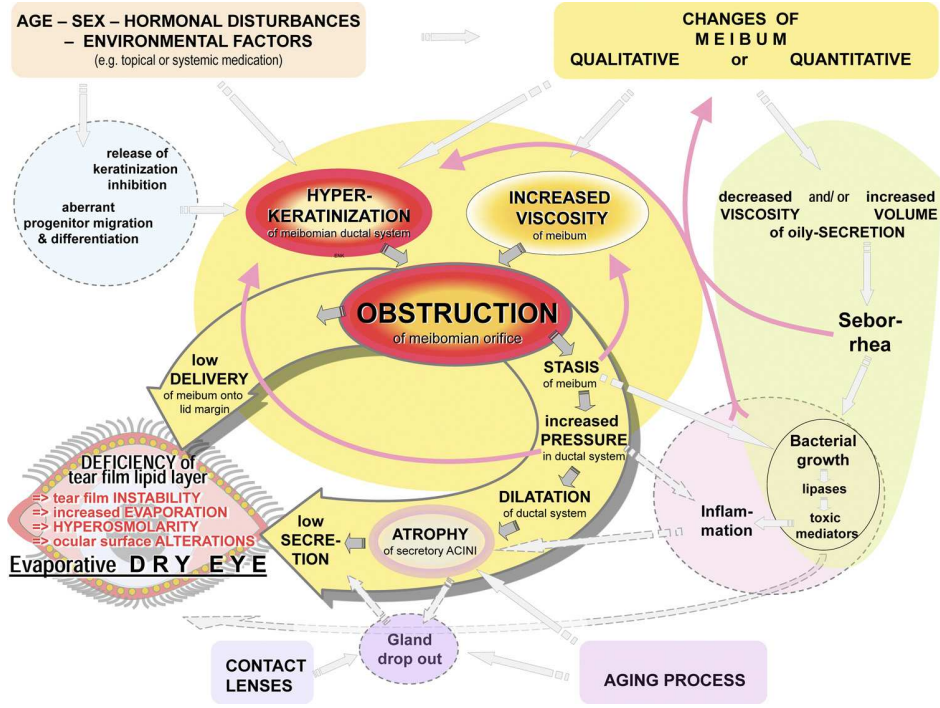
MB aktif olarak protein ve lipid salgısı ve sentezi yapmaktadır. Salgılanan bu lipid gözyaşı film tabakası üzerine yayılır, gözyaşı film tabakasının stabilitesini yükseltir ve buharlaşmayı önler. MB yoğun innervasyona sahiptir, ayrıca fonksiyonları androjenler, östrojenler, progesterinler, retinoik asit, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler tarafından düzenlenmektedir. Bu bezler polar ve nonpolar lipid üretir ve bu lipidler holokrin şeklinde duktusun içine salgılanır, bu salgı kapak hareketi esnasında muskuler kontraksiyon ile kapak aralığına boşaltılır.

MBD primer olarak terminal duktusların kalın ve opak meibum salgısı ile tıkanması sonucu meydana gelir. Bu tıkanmada duktal epitelin hiperkeratinizasyonu ve artmış meibum viskozitesi önem taşımaktadır. Şekil 13'te patolojik meibum gösterilmiştir⁽⁴³⁾.



Şekil 12. Sarımsı beyaz salgı ile tıkanmış bez orifisi gösterilmiştir⁽⁴³⁾.

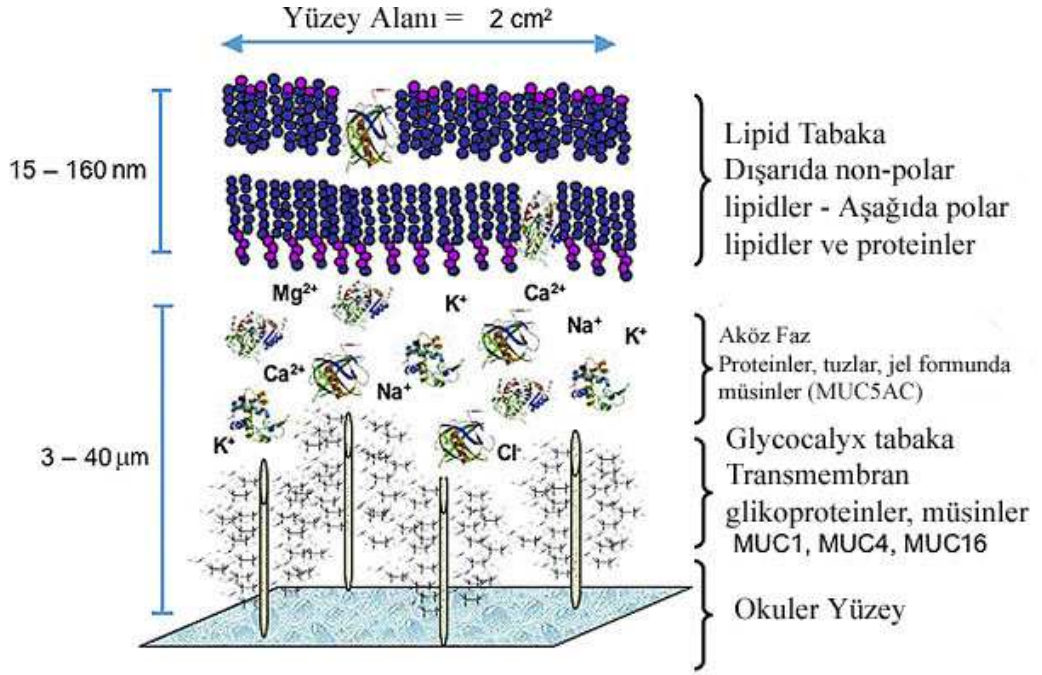
Bu obstrüktif süreç yaş, cinsiyet, hormonal bozukluk gibi endojen veya topikal ilaç kullanımını gibi eksojen faktörler tarafından etkilenmektedir. MB'deki obstrüksiyon bez içerisinde kistik dilatasyon, meibosit atrofisi, düşük sekresiyon ve sonuçta MBD ile sonuçlanabilir. MBD sonucu gözyaşı film tabakasındaki meibum azalır, lipid azalması da gözyaşı film tabakasında buharlaşma, hiperosmolarite ve instabiliteye yol açar, bunun sonucunda da kapak kenarında bakterilerin çoğalması, evaporatif tip kuru göz, okuler yüzeyde inflamasyon ve hasar meydana gelir. Şekil 14'te MBDKG patofizyolojisi şematize edilerek özetlenmiştir⁽⁴³⁾.



Şekil 13. MBDKG patofizyolojisi ⁽⁴³⁾.

2.7.3 Gözyaşı Filmindeki Lipidler

Meibomian bezler gözyaşı filminin ana lipid kaynağıdır. MB salgısı (meibum) , serbest kolesterol, kolesterol esterleri, triasilgliserol, serbest yağ asitleri ve fosfolipid gibi polar ve non polar lipidler içermektedir. Meibum gözyaşı filmini örter, en önemli fonksiyonları arasında aköz komponentin buharlaşmasını önlemek, şeffaf optik yüzeyi korumak, mikro organizmalar, toz ve polen gibi organik maddelere karşı gözü korumaktır ⁽⁴⁴⁾. Şekil 15'te gözyaşı filmi şematize edilmiş, lipid ve proteinlerin ilişkisi sunulmuştur.



Şekil 14. Gözyaşı filmi ⁽⁴⁴⁾.

2.7.4 Epidemioloji ve Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalar MBD'nun Asia kökenli insanlarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Hasaların büyük bir kısmında KGS'na bağlı semptomlar tesbit edilmiştir. Anterior Blefarit, KL kullanımı, Demodex folliculorum ve kuru göz hastalığı gibi oftalmik faktörlerin yanısıra androjen eksikliği, menapoz, yaşlanma, Sjögren's Sendrom, kolesterol düzeyi, psöriazis, atopi, rozasea, hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisi (BPH) gibi sistemik faktörler, ayrıca anti androjenler, BPH tedavisinde kullanılan ilaçlar, post menapozal hormon tedavisi (örneğin, östrojen ve progestinler), antihistaminikler, antidepresanlar ve retinoid gibi ilaçlar hastalığın patogenezinde etkili bulunmuştur⁽⁴⁵⁾. Omega 3 yağ asidlerinin ise koruyucu olabileceği düşünülmektedir⁽⁴⁵⁾.

2.7.5 Tanı

Hastalar asemptomatik olabilir, daha çok kapak şikayetleri veya oküler yüzey hastalığına bağlı semptomlar örneğin ağrı, yanma, batma, kaşıntı, fotofobi gibi

şikayetlerle kliniğe başvurmaktadır. Basit biomikroskopik muayne ile göz kapağının morfolojisi belirlenebilir, meibomian bezlerdeki tıkaçlar, telenjektaziler, sikatrisial kapak hastalıkları görülebilir, alt kapak orta kısmına dijital basınçla bez salgısı ortaya çıkarılıp kalitesi incelenebilir, şeffaf olup olmadığına bakılabilir. Meibografi ile meibom bezi sayısı ve kümesi hakkında bilgi edinilebilir. MBD tanısında önemli olan husus, okuler yüzey hasarını ve kuru göz varlığını tesbit etmektir. Bunun için ileri testler yapılmalıdır. Bu hastalarda öncelikle kuru göz varlığı tesbit edilmeli daha sonra ise MBD'na bağlı evaporativ kuru göz veya aköz yetersizliğine bağlı kuru göz ayrımı yapılmalıdır. MBD ile ilişkili okuler yüzey hastalığını belirlemek için temel testler aşağıda sunulmuştur.

- 1.Semptom sorgulama formu düzenlemek.
- 2.Göz kırpma hızını ve aralığını ölçmek.
- 3.Gözyaşı meniskusunu ölçmek.
- 4.Eğer mümkünse gözyaşı osmolaritesini ölçmek.
- 5.Göz yaşı kırılma zamanı ve okuler koruma indeksini ölçmek.
- 6.Korneal ve konjonktival flouresein boyanmanın evrenmesi.
- 7.Schirmer veya fenol kırmızısı iplik testi.

1, 4, 5, ve 6 testlerinde anormal sonuç genel bir kuru göz varlığını düşündürür, aköz yetersizliğine bağlı kuru göz varlığını belirlemek için aköz volümü ölçümü, göz yaşı meniskusu ölçümü ve schirmer testleri sonuçları değerlendirilir⁽⁴⁶⁾.

2.7.6 Tedavi

Semptomların varlığı , klinik bulguların değerlendirilmesi ve hastalığın ciddiyeti gözönünde bulundurularak tedavi algoritmi aşağıda sunulmuştur.

1. Asemptomatik Hastalar ; bu hastalar MBD hakkında bilgilendirilir, potansiyel risk faktörleri oradan kaldırılır. Kapak hijiyeni sağlanır.

2. Hafif semptomların ve hafif klinik bulguların varlığında kapak hijyenine ek olarak topikal azitromycin, topikal liposomal ve lubrikant sprey kullanılabilir.

3. Orta düzey semptomların ve klinik bulguların varlığında ek olarak sistemik tetrasiklin türevleri kullanılabilir.

4. Şiddetli semptomlar ve klinik bulguların varlığında ise ayrıca tedaviye anti inflamatuvar ajanlar eklenir.

Eğer sekonder bir neden varsa öncelikle tedavi edilmelidir⁽⁴⁷⁾. Ayrıca topikal N-acetylcysteine de MBD tedavisinde etkili bulunmuştur⁽⁴⁸⁾.

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Önsegment biriminde Temmuz 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma için etik kurul onayı alındı ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi. 30 Meibomian Bez Disfonksiyonuna bağlı Kuru Göz hastası (MBDKG) ve 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. 30 MBDKG hastasının 46 gözü ve 30 sağlıklı kişinin 46 gözü kontrol grubu olarak oluşturulup, Confoscan 3.0 (NIDEK Technologies, Vigonza, İtalya) KM ile kornea merkezinden görüntüler alındı. MBDKG hastaları, grup 1; sağlıklı kişiler, grup 2 olarak adlandırıldı. Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu benzer yaş ve cinsiyet olacak şekilde eşleştirildi, sağlıklı kontrol gruptaki olgular en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri tam ve oftalmolojik muayene bulguları normal olma koşuluyla çalışmaya dahil edildi. Grup 1'deki hastaların 26'sı erkek (%86,6), 4'ü kadındı (%13,4) ve Grup2'deki sağlıklı olguların 25'i erkek (%83,3), 5'i kadındı (%16,7). Grup 1'deki hastaların yaşları 23-67 arasında (ortalama 51,58±13,4) değişmekteydi. Grup 2'deki sağlıklı olgular ise 23-67 yaşları arasında (ortalama 51,45±10,4) bulundu.

MBDKG hastalarından herhangi bir ek oftalmolojik patolojisi veya herhangi bir sistemik patolojisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Yalnızca kliniğimizde Primer MBDKG tanısı almış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmada konfokal mikroskop olarak, Confoscan 3 (NIDEK Technologies, Vigonza, İtalya) kullanıldı. KM ile kornea ve ön segment 500 defa büyütülebilmekte, otomatik olarak 14 saniyede görüntüler alınabilmektedir. Alınan her bir görüntü 450x340 µm boyutta olup, her 5µ kalınlıktan X40 immersiyon lensi ile alınmaktadır. Confoscan 3 ile endotelden epitele

kadar korneanın tam kat görüntüsü alınmaktadır. Tıpkı histolojik incelemelerde olduğu gibi kesitsel olarak fakat canlı dokuda inceleme olanağını sunmaktadır.

3.2. Yöntemler

Kliniğimizde MBDKG tanısı alan hastaların ve sağlıklı kontrol gurubu olarak seçilen bireylerin onayı alındıktan sonra ayrıntılı oftalmolojik muayneleri yapıldı. Özellikle yüksek büyütme biyomikroskopik muaynesinde geçirilmiş bir kornea hastalığını düşündüren, korneası saydam olarak değerlendirilmeyen olgular, diabetes mellitus, kontakt lens kullanımı, geçirilmiş göz cerrahisi, kronik topikal göz ilacı kullanım öyküsü bulunan ve korneayı etkileyebilen sekonder herhangi bir sistemik hastalığı bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Biyomikroskopik muaynede, göz kapak kenarında kalınlaşma veya düzensizlik, göz kapağı arka kenarında eritem, meibomian bezlerin etrafında telanjyektazi ve kan damarlarında genişleme, bez orifislerine digital basınçla, çok yoğun, bulanık, köpüklü ve kıvamlı salgı görülmesi ve meibomian bezlerin orifislerinde genişleme görülmesi, MBD tanı kriterleri olarak kullanıldı. Prezervan içermeyen fluoresin damla (%1) damlatılarak gözyaşı kırılma zamanı ölçüldü, 30 dakika bekleme süresinden sonra 5x35mm Whatman filtre kağıdı ile anestezişiz Shirmer 1 testi uygulandı. Kliniğimizde MBDKG tanısı alan hastalardan test sonucu anlamlı olanlar, sağlıklı kontrol gurubu olarak seçilen bireylerin ise test sonucu tamamen normal olanlar konfokal mikroskopi için hazırlandı.

3.2.1 Konfokal Mikroskopi uygulama tekniği

İnvivo konfokal mikroskopi, daldırma prensibi ile çalışan bir objektif lensin (Achromplan 40x0,75 w, Zeiss, Almanya) bağlı olduğu Confoscan 3.0 (Nidek, Vigonza,

İtalya) cihazı kullanılarak yapıldı. Objektif lensin çalışma mesafesi 1,98 mm, sayısal açıklık değeri 1,75 ve ön yüzey alanı 16,61mm² boyutundaydı. Her ölçümden önce daldırma merceğinin ön yüzeyi, %70 derişimde isopropil alkol ile temizlendi ve lens ön yüzeyine oftalmik jel (Viscotears gel CIBA Vision) uygulandı. Muayene öncesi ayrıntılı bilgilendirilen ve onayı alınan hasta muayene masasına rahat bir şekilde oturtuldu, topikal anestezi için alt konjonktiva forniksine tek damla proparakain hidroklorür %0,5 (Alcaine, Alcon) damlatıldı. Çene ve alın uygun şekilde yerleştirilerek hastalardan ön lensin içinde yapıp sönen yeşil ışığa bakmaları istendi. Daha sonra ön lens hastanın merkezi korneasına doğru kumanda kolu hareket ettirilerek yaklaştırıldı, X, Y ve Z pozisyonları üç akslı robot olan kumanda kolu tarafından kontrol edildi. Korneanın konfokal görüntülerinin alınmasına, daldırma merceğinin göze yaklaştırılması ve arada kalan oftalmik jelin kornea ön yüzeyi ile teması sağlandıktan sonra başlandı. Objektif lensin hiçbir zaman kornea epitel yüzeyine dokunmaması için azami özen gösterildi. Tüm kontroller dijitaldi, her görüntü x,y,z pozisyonlarında kayıt edildi. Bilgisayar ekranında ilk hücre kesiti görüldükten sonra arkaya doğru kumanda kolu itilerek endotel hücreleri görüntüledi; bu sırada amaç, endoteli diffüz olarak görüntülemektir. Karanlık alanlar varsa kumanda kolu karanlık takip edilerek yönlendirilip diffüz görüntü sağlandığında, kumanda kolundaki kayıt düğmesine basılarak otomatik olarak kayıtlar alındı, kayıt sırasında endotelden epitele kadar tüm kesitlerden görüntülerin alındığından emin olundu, aksi halde çekimler tekrarlandı. Her olgunun yüzeyel kornea epiteli ve endotel tabakaları arasında 4-6 defa tam kat kornea görüntülerinin alınması sonrasında işlem sonlandırıldı. Görüntülerin alınması yaklaşık olarak 30-60 saniye sürerken tüm işlem yaklaşık 2 dakikalık bir süre içerisinde

tamamlandı. Muayene sonrası lens %70 izopropanol içerisinde 10 dakika süre ile bekletilerek dezenfekte edildi.

Alınan görüntüler, 450x340 mm büyüklüğünde, 1 mm lateral çözünürlüğünde ve de 10 mm derinlikte bir kornea kesitini temsil etmekteydi. Görüntüler 15'' LCD ekranında (1024 x 768 piksel) 500x büyütme ile değerlendirildi. Çalışma için MBDKG hasta grubu olarak 30 hastanın 60 gözünden görüntü alındı, sadece görüntü kalitesi iyi olan 46 gözün kayıtlı görüntüleri değerlendirilmeye alındı, sağlıklı kontrol grubu da buna göre düzenlendi. Çalışma için düzgün görüntü alınabilen olgular dahil edildi. Gözünü açık tutmayan ve hareket ettiren olgulardan kaliteli görüntü alınamamaktadır.

3.2.2 Kornea Parametreleri

Confoscan 3 ile kayıtlı görüntülerden manuel işaretleme ile bazal epitel hücre yoğunluğu ve bazal epitel hücre yüzey alanı, ön keratosit yoğunluğu ve ön keratosit yüzey alanı, arka keratosit yoğunluğu ve arka keratosit yüzey alanı, endotel hücre yoğunluğu ve endotel hücre yüzey alanı, polimegatizm, pleomorfizm ve stromal sinir kalınlık değeri hesaplandı. Ön keratosit yoğunluğu ve ön keratosit yüzey alanı, bazal epitelin arkasındaki 100 μm 'luk stromadan; arka keratosit yoğunluğu ve arka keratosit yüzey alanı, endotel önündeki 100 μm 'luk stromadan değerlendirildi. Stromal sinir kalınlık değeri stromal sinirin en belirgin olduğu kesitten enine işaretlenerek, Confoscan 3 cetveli ile ölçüldü. Her parametre için kalitesi iyi olan 3 ayrı görüntüden elde edilen değerlerin ortalaması hesaplandı. Görüntüler Confoscan 3.0 cihazının programı kullanılarak değerlendirildi. Görüntü merkezinde boyutları sabit (200 μm x 300 μm) ve alanı 0,060 mm² büyüklüğünde bir dik dörtgen alan içinde kalan bölgede hücrelerin sayımı gerçekleştirildi. Tüm olgularda hesaplama için kullanılan dikdörtgen alan sabit

tutuldu. Endotele ait çeşitli parametreler otomatik, bazal epitel ve stromaya ait parametreler ise manuel olarak hesaplandı, ayrıca tüm kornea tabakalarının kesitsel görüntüleri görsel olarak ta incelenerek patolojik durumlar belirlendi.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Tüm veriler bilgisayarda İBM SPSS paket program 19,0 versiyonu kullanılarak değerlendirildi.

İstatistiksel yöntem olarak MBDKG hasta grup ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki ölçümler farkı Student t testi (bağımsız gruplardaki t testi) kullanılarak incelendi. Sağ ve sol göz ölçüm değerlerinin benzerliğini göstermek için bağımlı gruplarda t testi yapıldı. Doğrusal ilişkinin varlığı, korelasyon katsayısı ile tespit edildi.

Grup değişkenleri arasındaki ilişki, ki-kare analizi ile araştırıldı. Tüm araştırmalarda önemlilik testi (P değeri), 0,05 ve altı anlamlı kabul edildi.

4- BULGULAR

4.1. Olguların Demografik İncelenmesi

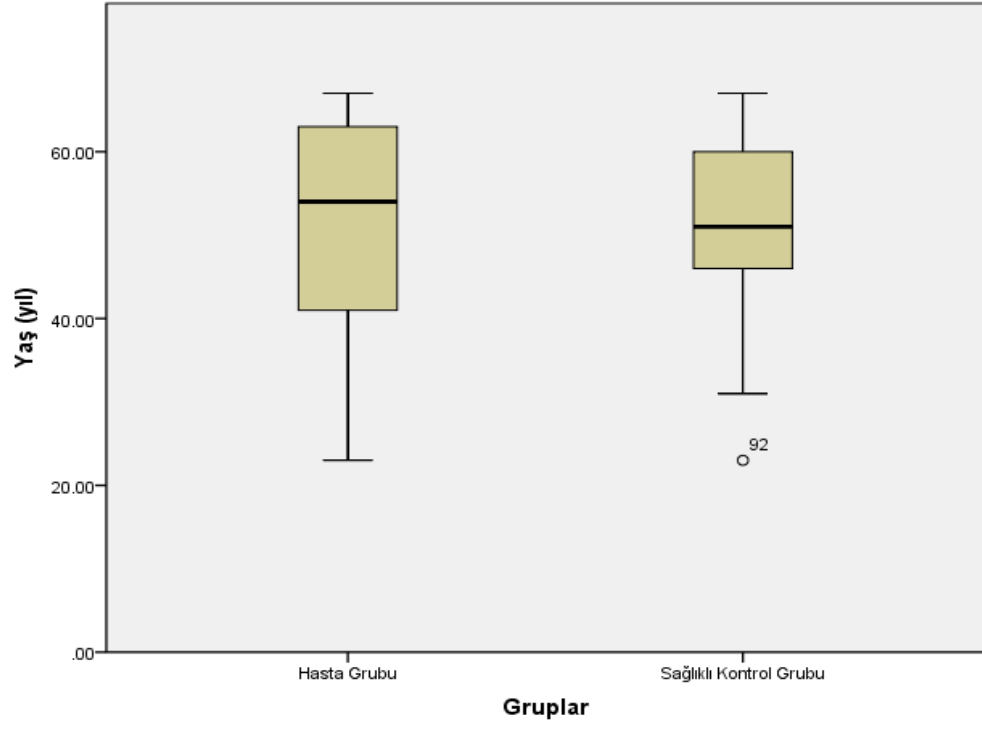
Çalışmaya alınan MBDKG hastaların (grup 1) yaş ortalaması $51,58 \pm 13,4$ (23-67) kontrol grubunun (grup 2) yaş ortalaması $51,45 \pm 10,4$ (23-67) idi (Şekil 13). Her iki grubun yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($P=0,959$). Grup 1'de olguların 26'sı erkek (%86,6), 4'ü kadın (%13,4) iken; grup 2'de 25'i erkek (%83,3), 5'i kadındı (%16,7). Şekil 16 ve 17'de tüm hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı izlenmektedir.

Grup 1'de ve 2'de en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri tüm olgularda tam bulundu. Her iki gruptaki refraksiyon kusurları incelendiğinde grup 1'de ortalama ($-0,23 \pm 2,0$) bulunurken, grup 2'de ortalama ($-0,09 \pm 1,1$) bulundu.

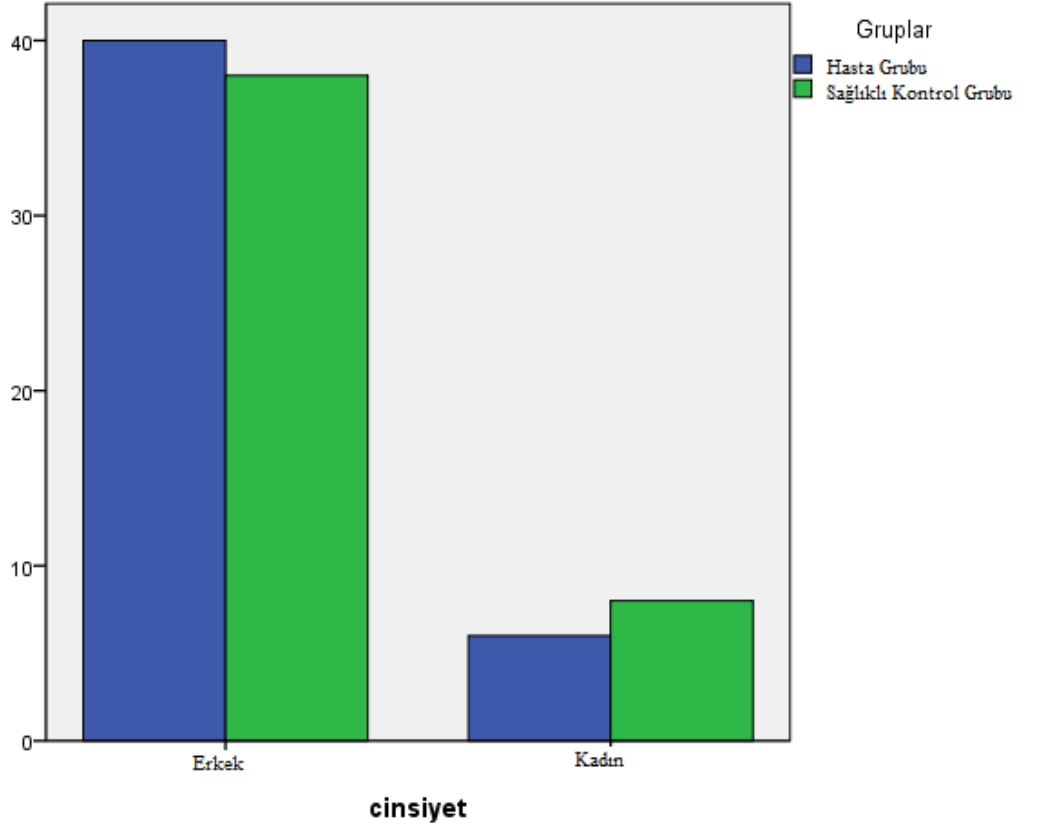
MBDKG hastaların göz tansiyonu ortalama $12,47 \pm 3,35$ mmHg iken, kontrol grubunun göz tansiyonu ortalama $13,56 \pm 3,11$ mmHg arasında bulundu.

Grup 1'de olguların GYKZ ortalama $8,3 \pm 2,5$ (4-13) saniye, grup 2'de olguların GYKZ ortalama $23,2 \pm 4,4$ (17-30) saniye idi ($P < 0,001$).

Grup 1'de olguların Shirmer 1 değeri ortalama $10,6 \pm 6,2$ mm/5 dk (2-30), grup 2'de olguların Shirmer 1 değeri ortalama $21,8 \pm 5,4$ mm/5 dk (8-30) saniye idi ($P < 0,001$).



Şekil 15. MBDKG grubu ile kontrol grubunun yaş dağılımı.



Şekil 16. Her iki gruptaki olguların cinsiyet dağılımı.

4.2. Konfokal Mikroskopi Bulgularının Değerlendirilmesi

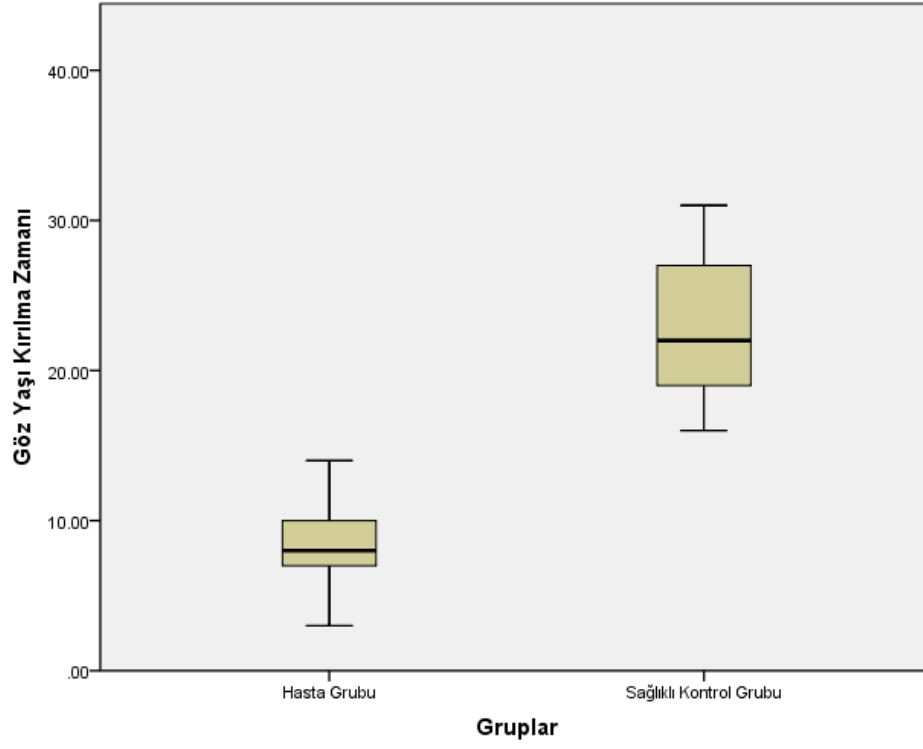
Tablo 2’de Grup 1 ve grup 2’deki olguların KM ile hücresel düzeyde çeşitli sayısal ve görsel parametreler yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılması izlenmektedir.

Tablo 2. Grup1 ve grup 2'nin KM bulguları ortalama \pm SD değerleri ve P değeri

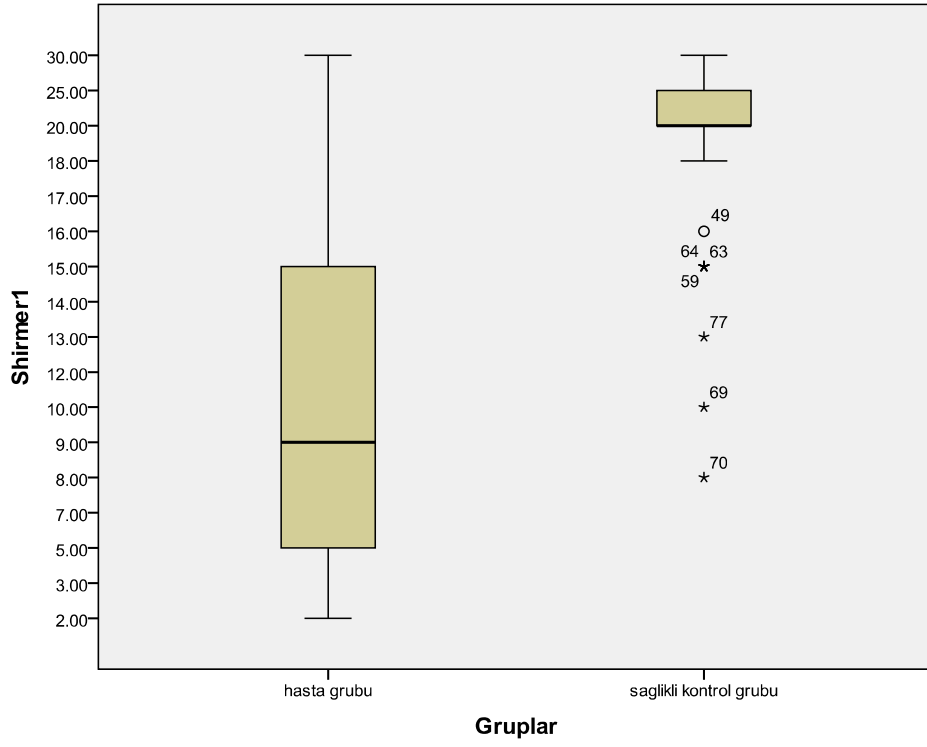
	Grup 1	Grup 2	P Değeri
Yaş	51,58 \pm 13,4 yıl	51,45 \pm 10,4 yıl	0,959
Refraksiyon değeri	-0,23 \pm 2,04 D	-0,09 \pm 1,11 D	0,339
Göz tansiyonu	12,47 \pm 3,35 mmHg	13,56 \pm 3,11 mmHg	0,111
Gözyaşı kırılma zamanı	8,3 \pm 2,57 saniye	23,23 \pm 4,43 saniye	0,001*
Shirmer 1	10,6 \pm 6,21 mm/5 dakika	21,84 \pm 5,48 mm/5 dakika	0,001*
Bazal epitel hücre yoğunluğu	3769,3 \pm 732,8 hücre/mm ²	4057,7 \pm 636,4 hücre/mm ²	0,047*
Bazal epitel hücre alanı	277,23 \pm 64,47 μ m ²	252,15 \pm 39,91 μ m ²	0,027*
Ön keratosit hücre yoğunluğu	735,62 \pm 150,5 hücre/mm ²	723,6 \pm 117,4 hücre/mm ²	0,670
Ön keratosit hücre alanı	1428,09 \pm 331,99 μ m ²	1420,45 \pm 247,29 μ m ²	0,901
Arka keratosit hücre yoğunluğu	461,08 \pm 87,95 hücre/mm ²	453,14 \pm 82,7 hücre/mm ²	0,657
Arka keratosit hücre alanı	2252,2 \pm 461,75 μ m ²	2275,96 \pm 366,59 μ m ²	0,785
Stromal sinir kalınlık değeri	11,95 \pm 4,81 μ m	6,49 \pm 3,4 μ m	0,001*

Endotel hücre yoğunluğu	2505,1 ± 380,5 hücre/mm ²	2629 ± 358,6 hücre/mm ²	0,112
Endotel hücre alanı	408,5 ± 63µm ²	387,23 ± 60,17µm ²	0,101
Polimegatizm	%35,75 ± 4,98	%34,56 ± 3,79	0,202
Hegzagonalite oranı	%53,12 ± 5,15	%53,26 ± 5,36	0,895
Yüzey epitelinde değişiklikler	40 (%87)	0	0.001*
Ön stromada hiperreflektivite	21 (%45,7)	0	0.001*
Subepitelyal sinir morfolojisinde değişiklikler	20 (%43,5)	0	0.001*

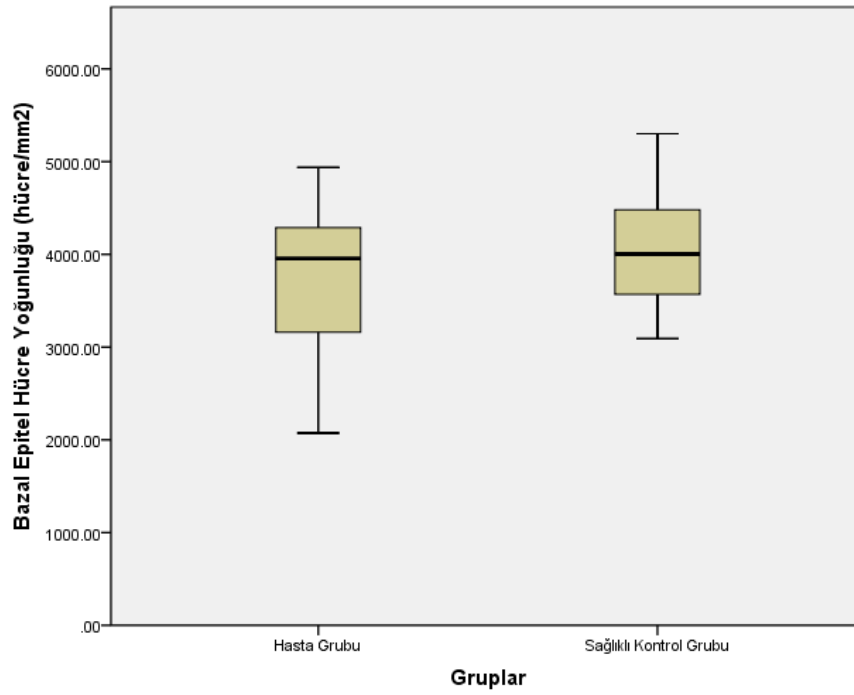
Tablo 2' deki analiz sonuçlarına göre GYKZ testi değerleri, Shirmer 1 testi değerleri, bazal epitel hücre yoğunlukları ve alan farkları, stromal sinir kalınlık değerleri, yüzey epitelinde değişiklikler oranı, ön stromada hiperreflektivite oranları ve subepitelyal sinir morfolojisinde değişiklikler oranı bakımından istatistiksel fark olduğu görülmektedir. (Şekil 18, Şekil 19, Şekil 20, Şekil 21, Şekil 22, Şekil 23, Şekil 24 ve Şekil 25'te gruplar arası dağılımlar grafiksel olarak izlenmektedir).



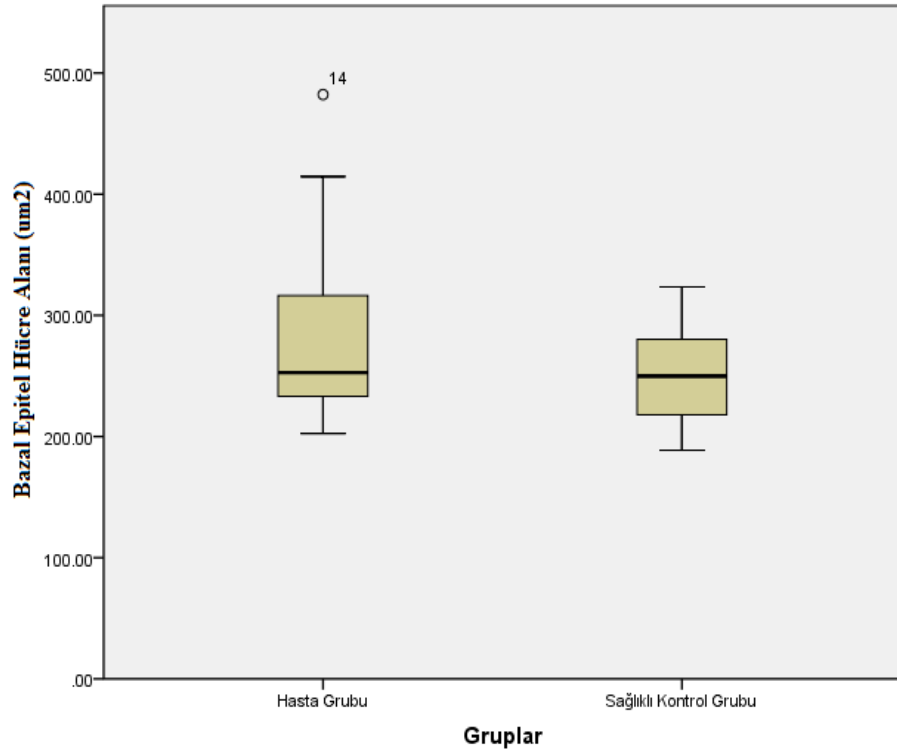
Şekil 17. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, gözyaşı kırılma zamanı dağılımı.



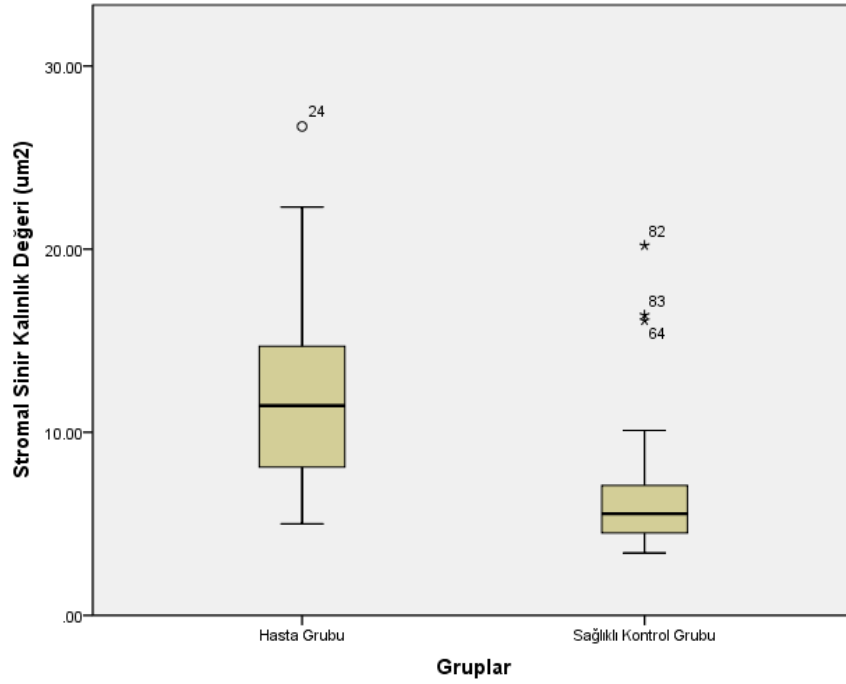
Şekil 18. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, Shirmer 1 testi dağılımı.



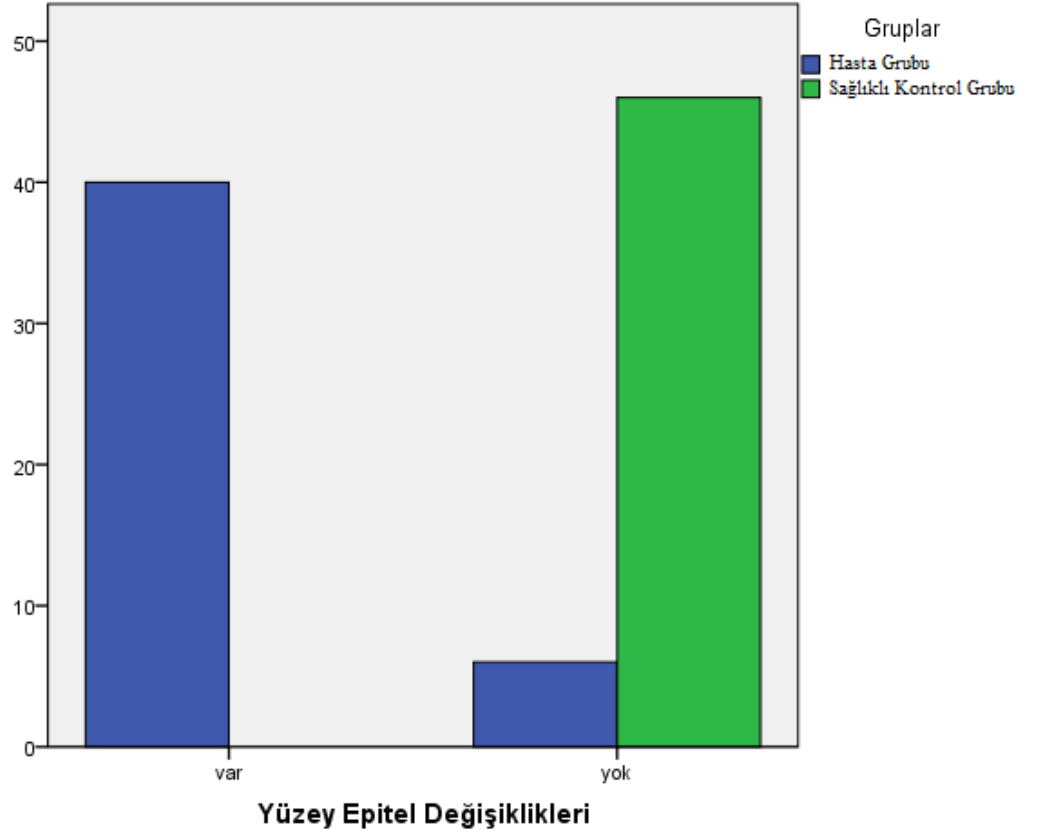
Şekil 19. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, bazal epitel hücre yoğunluğu dağılımı.



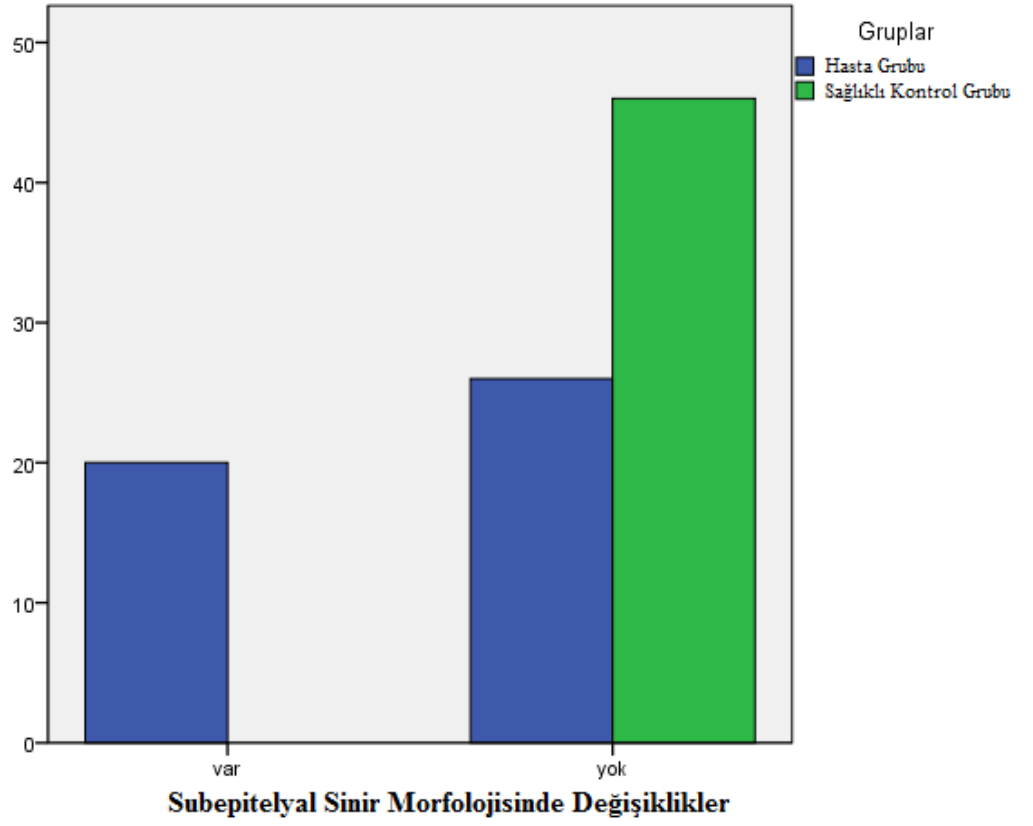
Şekil 20. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, bazal epitel hücre alanı dağılımı.



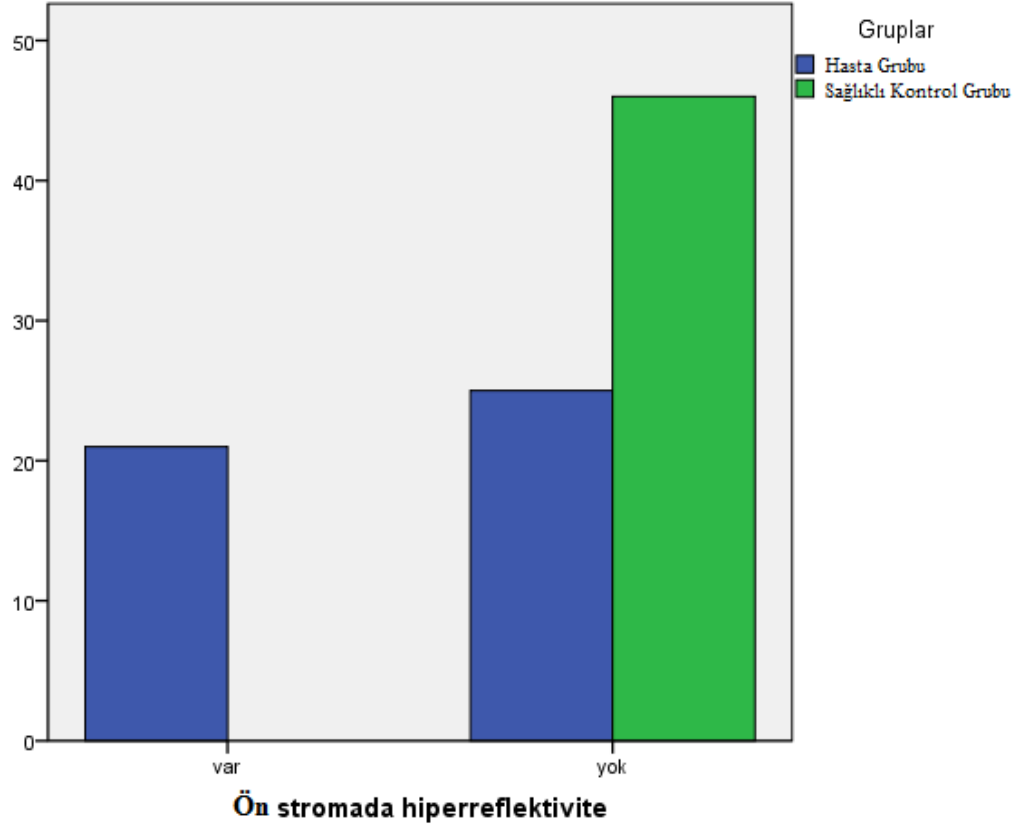
Şekil 21. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, stromal sinir kalınlık değeri dağılımı.



Şekil 22. MBDKG grubu ve kontrol grubunun, yüzey epitel değişiklikleri oranı dağılımı.

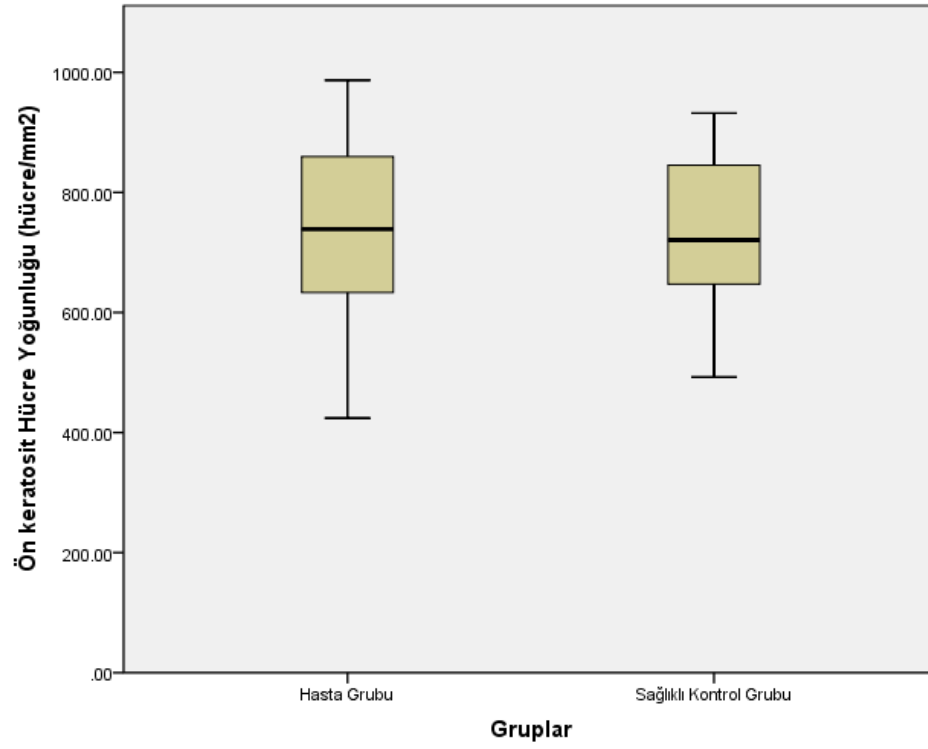


Şekil 23. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, subepitelyal sinir morfolojisinde değişiklikler oranı dağılımı.

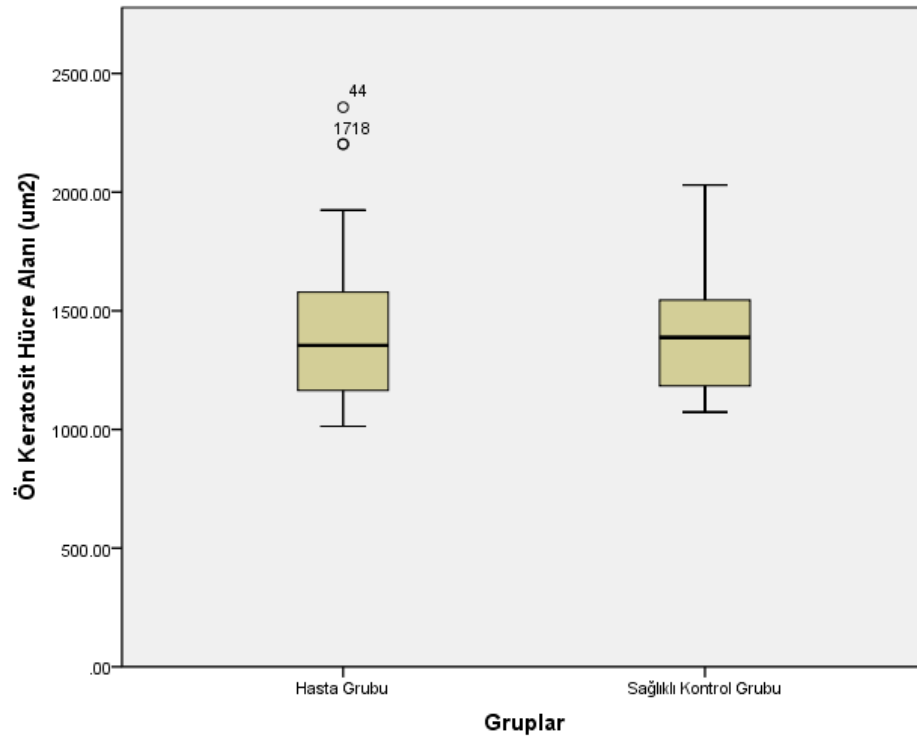


Şekil 24. MBDKG ile kontrol grubunun, ön stromada hiperreflektivite oranları dağılımı.

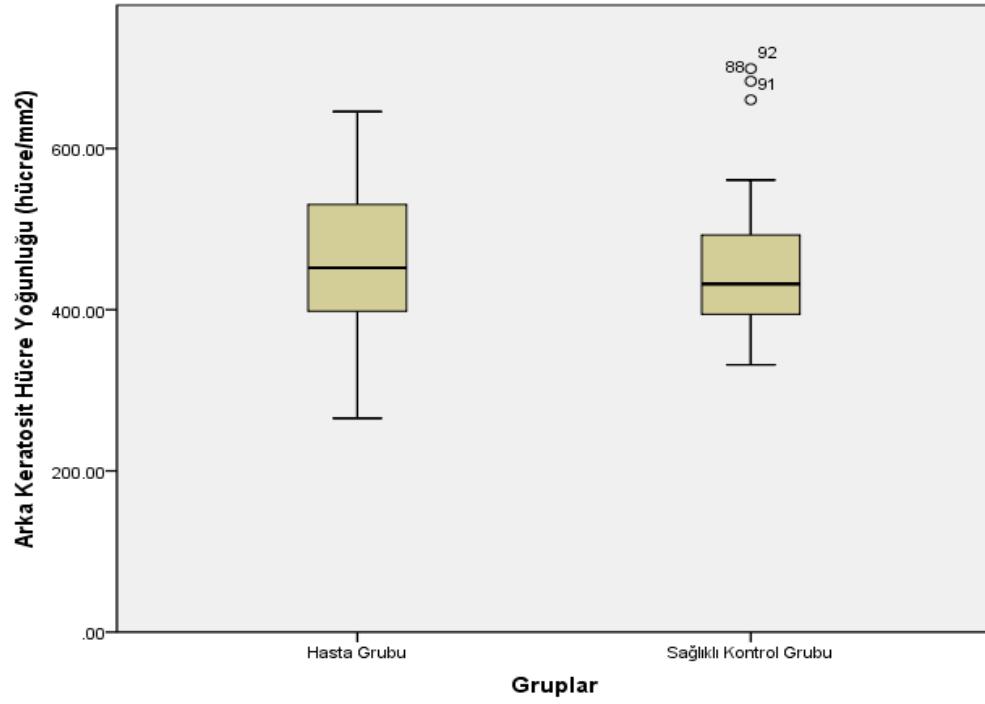
Yaş, refraksiyon değeri, göz tansiyonu, ön ve arka keratosit hücre yoğunlukları ve alan farkları, endotel hücre yoğunluğu ve alanı, hegzagonalite ve polimegatizm oranları bakımından iki grup arasında istatistiksel bir farkın olmadığı izlenmektedir. (Şekil 26, Şekil 27, Şekil 28, Şekil 29, Şekil 30, Şekil 31, Şekil 32, Şekil 33).



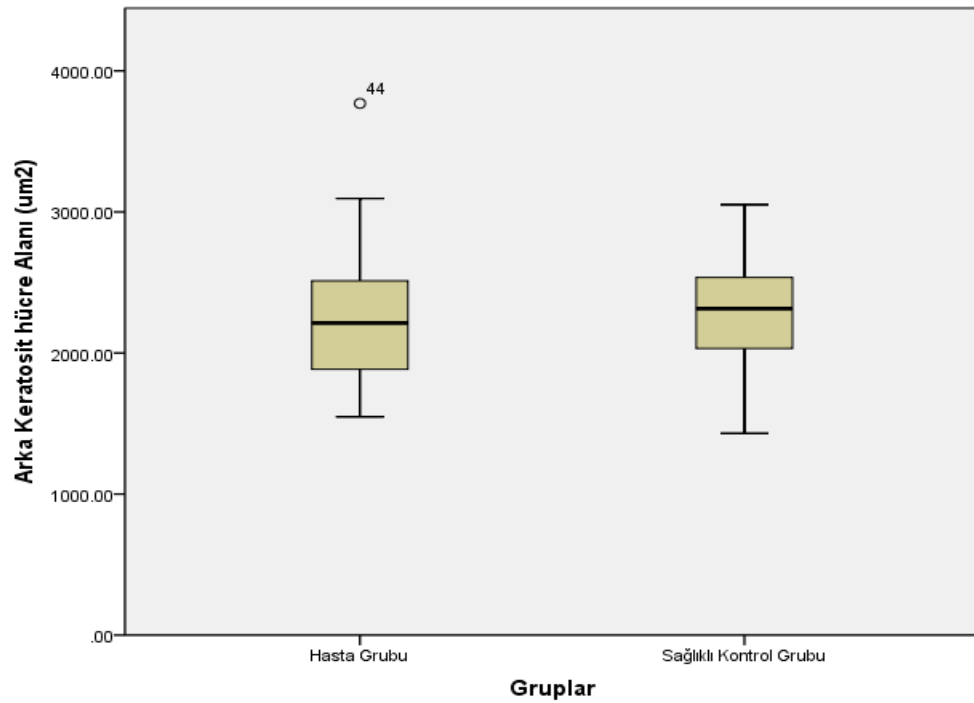
Şekil 25. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, ön keratosit hücre yoğunluğu dağılımı.



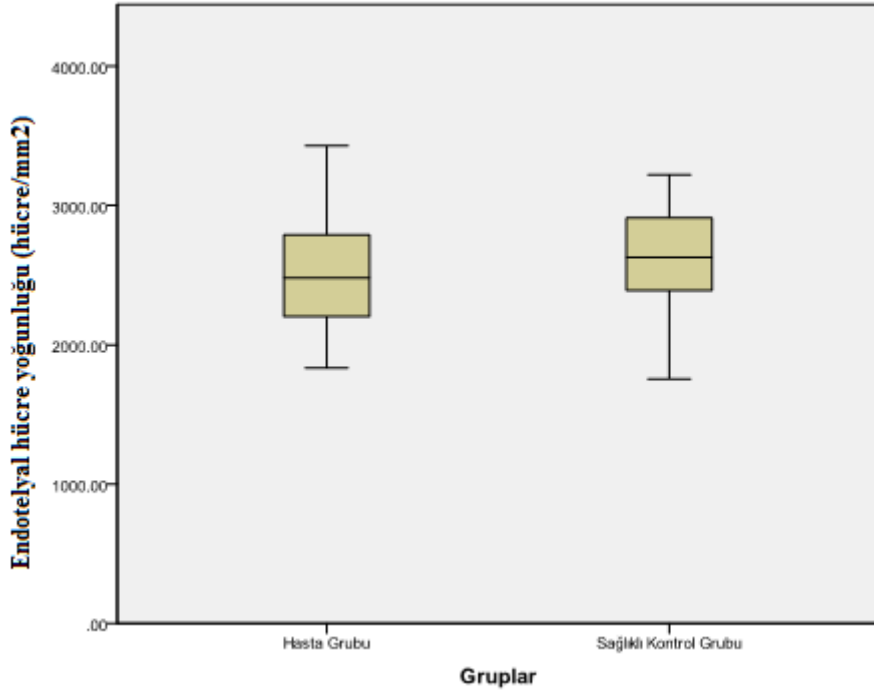
Şekil 26. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, ön keratosit hücre alanı dağılımı.



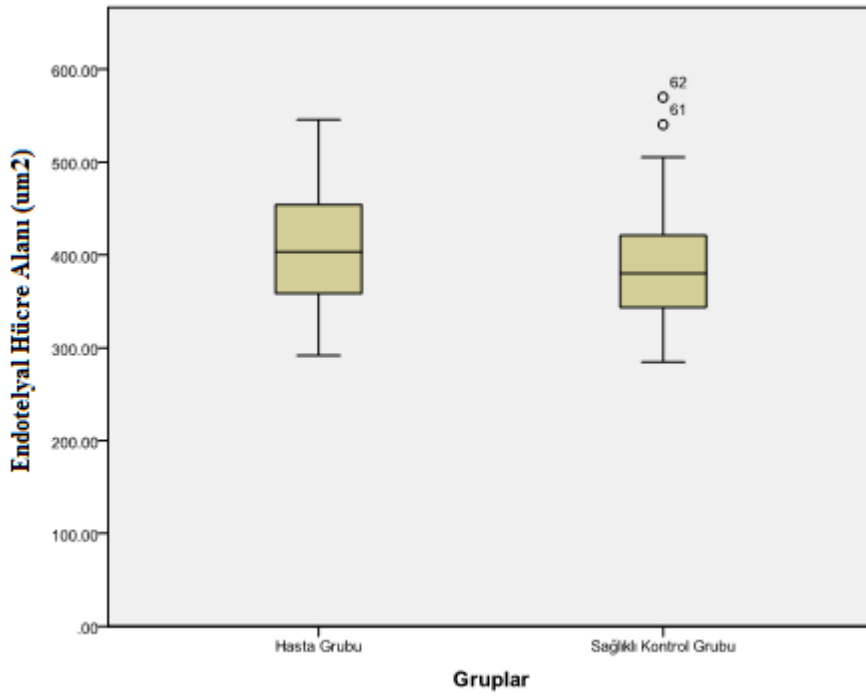
Şekil 27. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, arka keratosit hücre yoğunluğu dağılımı.



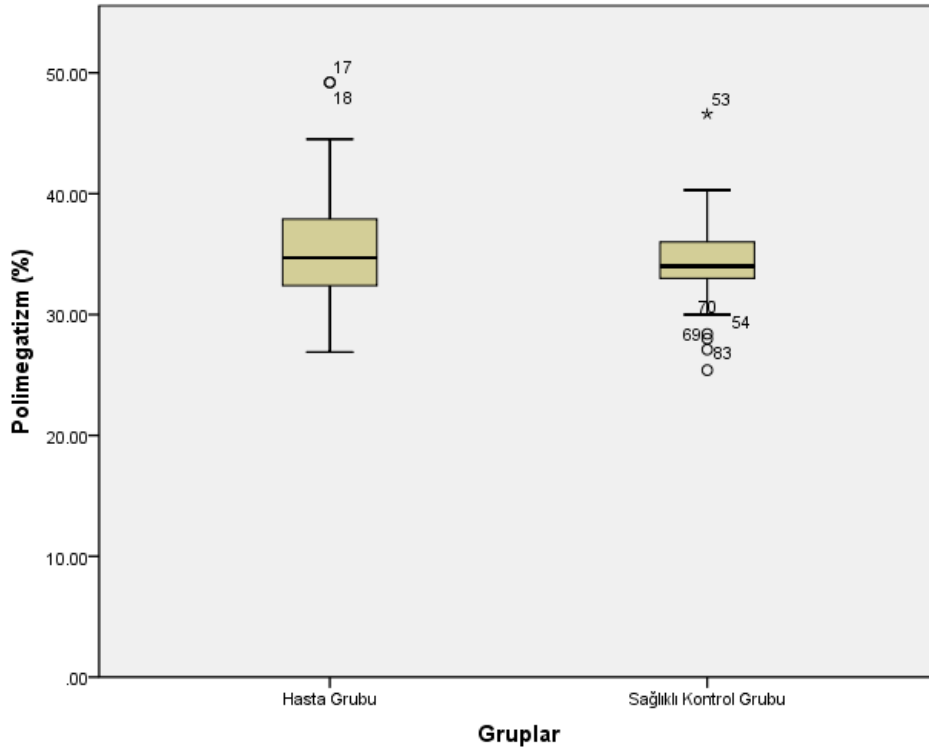
Şekil 28. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, arka keratosit hücre alanı dağılımı.



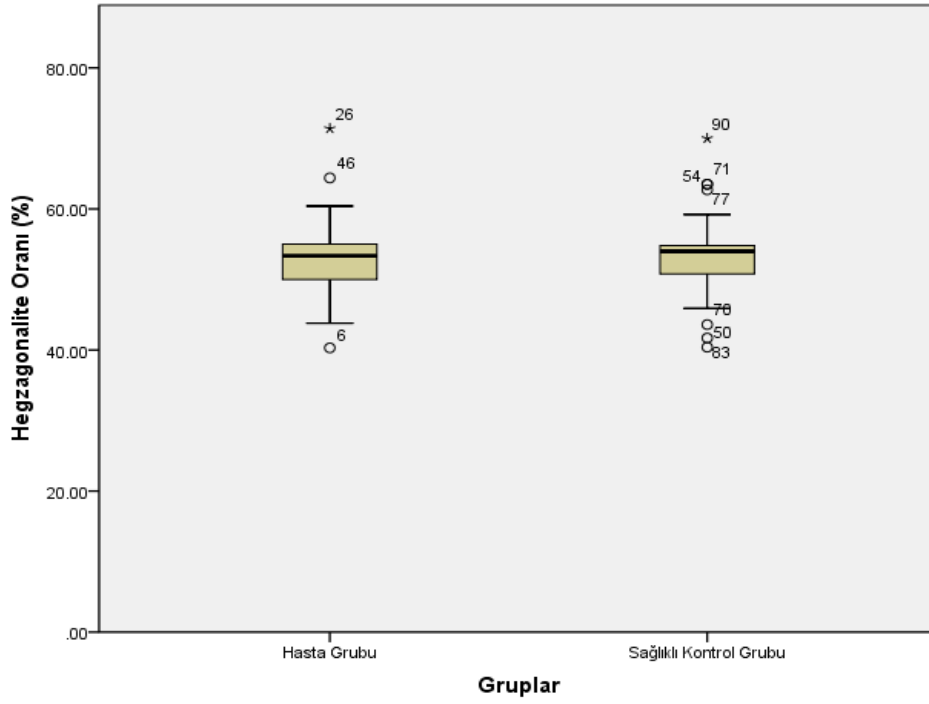
Şekil 29. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, endotel hücre yoğunlukları dağılımı.



Şekil 30. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, endotel hücre alanı dağılımı.



Şekil 31. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, polimegatizm oranları dağılımı.



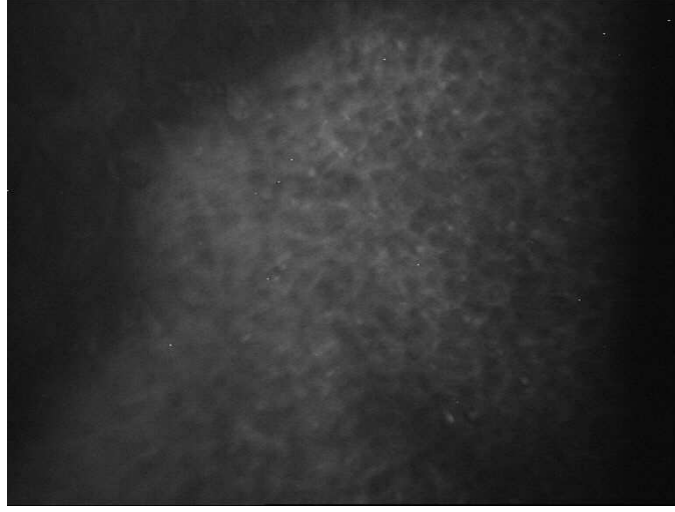
Şekil 32. MBDKG grubu ile kontrol grubunun, hegzagonalite oranları dağılımı.

Grup 1’de %87 oranında tesbit edilen yüzey epiteli değişiklikleri (Şekil 34, Şekil 36, Şekil 37), %45,7 oranında tesbit edilen ön stromada hiperreflektivite (Şekil 39) ve %43,5 oranında tesbit edilen subepitelyal sinir morfolojisinde değişikliklerin (Şekil 41, Şekil 42, Şekil 43, Şekil 44) kontrol grubunda hiç bulunmaması nedeniyle istatistiksel olarak risk oranı saptanamadı.

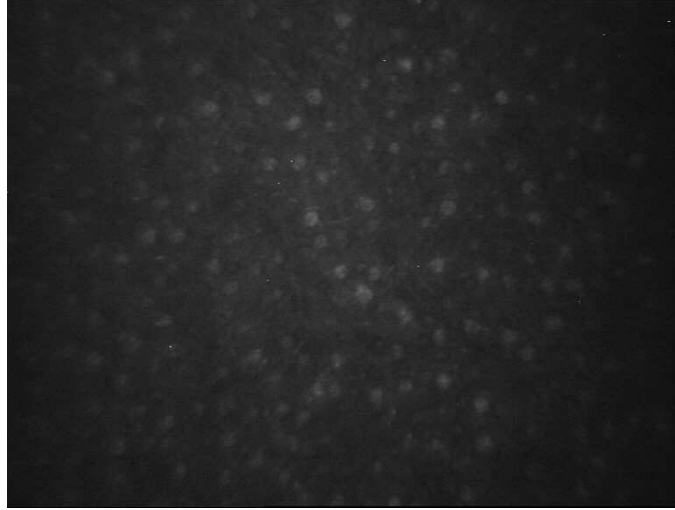
Her iki gruptaki gözlerin tümünün tek tek morfolojik görsel özelliklerinin incelemesinde, MBDKG olgularda 40 gözde (%87) yüzey epitelindeki değişiklikler (hiporeflektivite, opasiteler, düzensizlik), 21 gözde (%45,7) ön stromal hiperreflektivite, 20 gözde (%43,5) subepitelyal sinir morfolojisinde değişiklikler (tortusite artışı, boncuklanma, hiperreflektivite) saptandı. Kontrol grubunda patolojiye rastlanmadı. Tablo 3’de görsel patolojiler özetlenmiştir.

Tablo 3. Grup 1 ve 2’nin görsel patolojiler yönünden karşılaştırılması

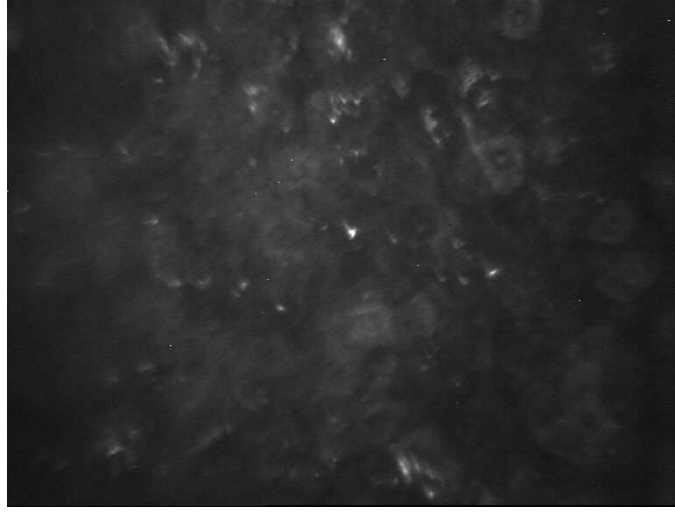
	Grup1	Grup2
Yüzey Epitel Değişikliği	40 (%87)	0
Ön stromada Hiperreflektivite	21(%45,7)	0
Subepitelyal Sinir Morfolojisinde değişiklikler	20(%43,5)	0



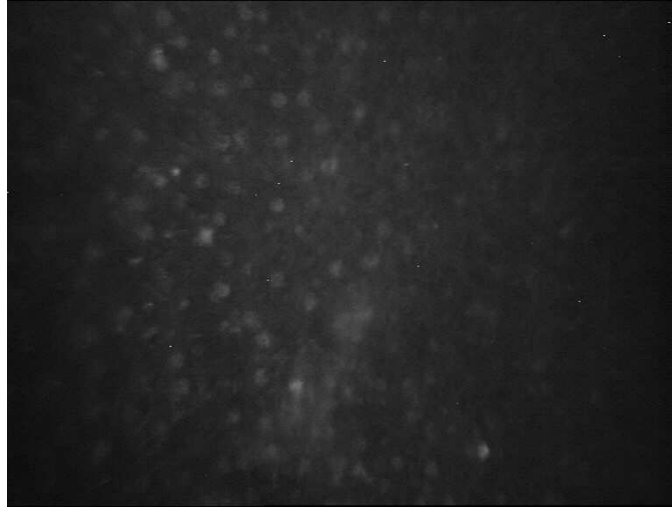
Şekil 33. Düzensiz yüzey epitel hücreleri.



Şekil 34. Normal yüzey epitel hücreleri.



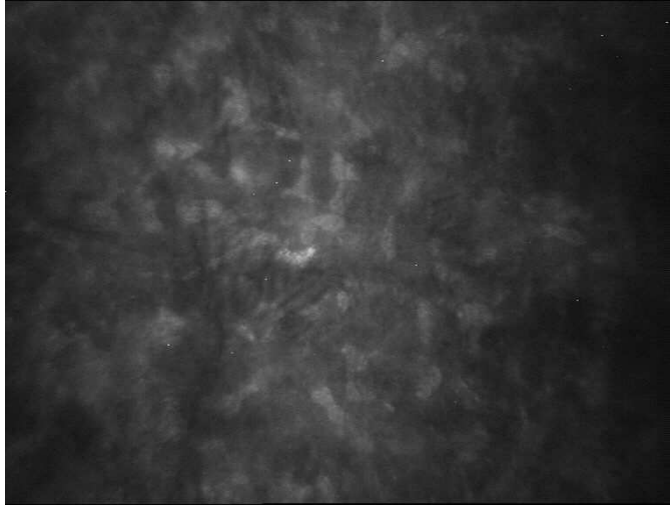
Şekil 35. Epitel hücrelerinde opasiteler ve azalmış reflektivite.



Şekil 36. Yüzey epitel hücrelerinde opasiteler ve hiporeflektivite.



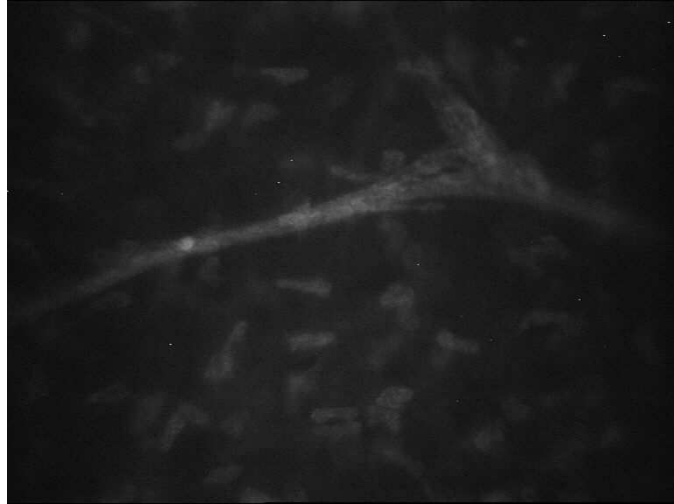
Şekil 37. Normal stroma.



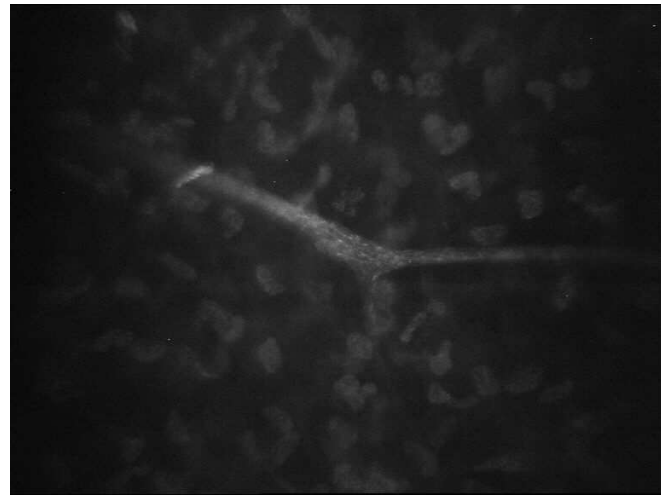
Şekil 38. Stromal hiperreflektivite.



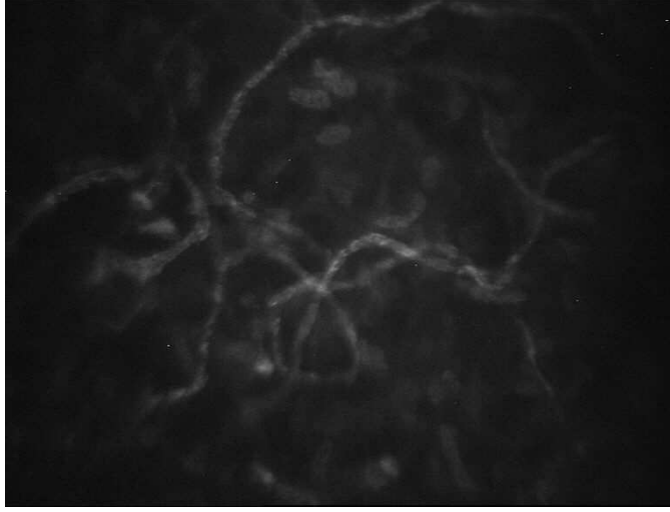
Şekil 39. Normal stromal sinir lifi.



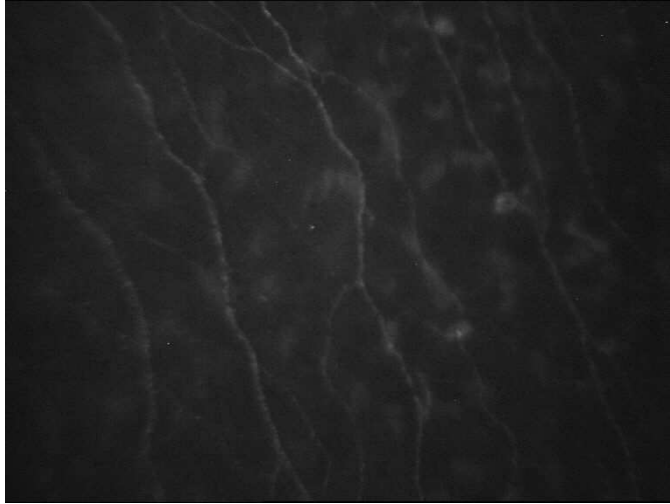
Şekil 40. Kalın stromal sinir lifi (Çap 35µm).



Şekil 41. Kalın stromal sinir lifi (Çap 27µm).



Şekil 42. Stromal sinir tortusitesinde artma.



Şekil 43. Subbazal sinir tortusitesinde artma.

5- TARTIŞMA

Meibomian bez disfonksiyonu sonucu meydana gelen kuru göz, kuru göz hastalığının en sık görülen formudur. Bir başka deyişle MBD, kuru göz hastalığının en sık nedenidir⁽⁴¹⁾.

KG prevalansı, erişkin popülasyonda yaklaşık olarak %10-20, 50 yaşından sonra ise %33 civarındadır⁽⁴⁹⁾.

Heiligenhaus ve ark. tarafından kuru göz hastalarında yapılan çalışma sonucu, hastaların % 76,7'sinde gözyaşı filminde lipid eksikliği, %11,1'inde ise gözyaşı filminin aköz fazında değişiklik rapor edilmiş, lipid eksikliği de MBD ile ilişkili bulunmuştur⁽⁵⁰⁾.

Shimazaki ve ark. tarafından yapılan çalışma sonuçları da buna paralel bulunmuş, bu çalışmada kuru göz semptomları bulunan hastalarda MBD prevalansı araştırılmış, bütün hastaların % 64,6 'sında MBD saptanmış, bunların da %74,5'lik kısmında gözyaşının aköz yetersizliği ekarte edilmiştir⁽⁵¹⁾.

Horwath-Winter ve ark. tarafından yapılan çalışmada kuru göz hastalarında %78 oranında MBD rapor edilmiş, eğer sadece non-Sjögren hastaları dikkate alınırsa bu oranı %87 olarak belirtilmiş ve %13 oranında ise aköz gözyaşı yetersizliğine bağlı kuru göz tesbit edilmiştir⁽⁵²⁾.

MBD tanısı ve tedavisinin etkinliğini araştırmak amacı ile KM kullanılmıştır. Matsumoto ve ark. tarafından KM ile meibomian bez dansitesinde azalma (MBD grubunda $47,6 \pm 26,6/ \text{mm}^2$, kontrol grubunda $101,3 \pm 33,8/ \text{mm}^2$) ve ayrıca meibomian bez çaplarında dilatasyon (MBD'da $98,2 \pm 53,3 \mu\text{m}$, kontrol grubunda $41,6 \pm 1,9 \mu\text{m}$) gösterilmiştir⁽⁵³⁾.

KGH'ında kornea incelenmiş, okuler yüzey hastalığına bağlı oluşan bazı patolojiler, korneayı tam kat ve canlı olarak kesitsel tarayan konfokal mikroskop ile tesbit edilmiştir. Bunlar yüzey epitel değişiklikleri, kornea epiteli yüzey, ara ve bazal hücrelerinde azalma, santral ve periferal kornea kalınlığında azalma, subepitelyal sinir kalınlığında artış, subbazal sinir dansitesinde ve tortusitesinde değişiklikler, stromal hücre dansitesinde azalma, stromal hücrelerde hiperreflektivite, ön stromada düzensizlik, santral stromal kalınlığında azalma, stromal sinir kalınlığında ve tortusitesinde artmayı içermektedir. Bu bulgular hem Sjögren hastalığına bağlı KG, hem

de Non-Sjögren KG hastalarında bildirilmiş; KGH etiyojisi ile değil, KGH'nın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (8,22,54,55,56,57,58).

KGH'nın kornea üzerinde oluşturduğu olumsuz etkilerin en önemli sorumlusu gözyaşı film tabakasının disfonksiyonudur. Bu nedenle KGH'nın şiddeti kornea patolojileri açısından en önemli risk faktörüdür.

Lakrimal bez hastalıkları, meibomian bez hastalıkları ve okuler yüzeyden gözyaşı klerensini azaltan hastalıklar (konjonktivoşalazis), gözyaşı film tabakasının değişmesine neden olan patolojilerdir. Gözyaşı filmindeki bileşimlerin azalması veya değişikliğe uğraması sonucu osmolarite artışı meydana gelir. Artmış osmolarite sonucu epitel hücreleri tarafından inflamatuvar sitokinler üretilir (İL-1 ve TNF- α). Diğer taraftan +CD4 T hücreleri aktive olur, aktif +CD4 T hücreleri tarafından İFN- γ ve İL-17 salınır. İL-1, TNF- α , İFN- γ ve İL-17, j-jun-n-terminal kinaz (JNK) ve nükleer faktör kB (NF-kB)'yi aktiveleştirerek stres sinyallerini başlatır ve inflamatuvar sitokinler, kemokinler, matriks metaloproteinler (MMPs), proapoptotik faktörler ve kornifiye edici proteinler gibi stres gen transkripsiyonuna neden olur. Bütün bu olaylar zinciri sonucunda kornea yüzey epitel hücrelerinde ölüm ve dökülme oranı artar, bu da kornea yüzey düzensizliği, stabil olmayan gözyaşı tabakası ve korneal sinir uçlarında hiperesteziye neden olur. Kornea yüzey epitelindeki bu değişiklikler hastaların acı çekmesine neden olur, yaşam kalitesini düşürür ve üretkenliklerini önemli ölçüde olumsuz etkiler⁽⁵⁹⁾.

Joseph ve ark. kuru göz hastaları ve sağlıklı kontrol grubu oluşturarak, konfokal mikroskopi ile kornea epitelini değerlendirmiş, yüzey epitelinde değişiklikleri açısından KGH grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuş, opaklaşmış epitel oranı, KGH grubunda % 40,9 \pm 16,8 iken bu oran sağlıklı kontrol grubunda % 3,46 \pm 2,4 olarak belirtilmiştir (p<0,001)⁽⁶⁰⁾.

Benitez Del Castilo ve ark. Primer Sjögren ile ilişkili KG, Non-Sjögren KG ve iki sağlıklı kontrol grubu (60 yaş altı ve 60 yaş üzeri), olarak gruplar oluşturmuş; KM ile kornea yüzey epitelinde düzensizlik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu bildirmiştir. Sjögren ile ilişkili KG grubunda, Non-Sjögren KG hasta grubuna oranla daha yüksek, her iki sağlıklı kontrol grubunda ise yüzey epitel düzensizliği tesbit edilmediğini belirtmiştir⁽⁵⁸⁾.

Bizim çalışmamızda, KM ile MBDKG hasta grubunda %87 oranında yüzey epiteli değişiklikleri tesbit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Erdelyi ve ark. KM ile KG hastalarında, kornea merkezinden kesit alarak yüzey epitel hücreleri ve ara epitel hücrelerinin sayısını normal korneaya göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunduğunu bildirmiştir ($P<0,001$)⁽⁵⁴⁾.

Zhang ve ark. orta düzey semptom ve klinik bulguların tesbit edildiği kuru göz hastalarında KM ile kornea epiteli yüzey, ara ve bazal hücrelerinde hücre yoğunluğunun azaldığını tesbit etmiş, asemptomatik ve normal bulgulara sahip grup ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirtmiştir ($P<0,05$)⁽⁶¹⁾.

Benitez Del Castillo ve ark. Primer Sjögren ile ilişkili KG, Non-Sjögren KG ve iki sağlıklı kontrol grubu (60 yaş altı ve 60 yaş üzeri), olarak ayrı ayrı gruplar oluşturarak; KM ile kornea yüzey epiteli hücre yoğunluğunda azalma açısından her iki KG grubunda normal gruplara kıyasla azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ($P<0,001$), normal gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını bildirmiştir ($P>0,05$). Primer Sjögren ile ilişkili KG grubunda yüzey epiteli hücre yoğunluğunu (741 ± 306 hücre/ mm^2), Non-Sjögren KG hasta grubuna ortalama (1022 ± 331 hücre/ mm^2), normal (60 yaş ve üzeri) grubunda (1523 ± 294 hücre/ mm^2) ve normal (60 yaş altı) grubunda ise (1529 ± 341 hücre/ mm^2) olarak tesbit etmiş, buna karşın kornea epiteli bazal hücre yoğunluğunda hem gruplar arası hem de gruplar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmiştir⁽⁵⁸⁾.

Villani ve ark. Primer Sjögren hastalığı ile ilişkili KG (PSS), Sekonder Sjögren hastalığı ile ilişkili KG (SSS) ve sağlıklı kontrol grupları oluşturarak KM ile PSS ve SSS, grubunda sağlıklı kontrol grubu ile kıyasla kornea epiteli yüzey hücre yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma tesbit edildiğini bildirmiş ($P<0,001$), PSS ve SSS grupları arasında ise fark olmadığını bildirmiştir ($P=0,398$). Diğer çalışmalara zıt olarak Villani ve ark. çalışmasında PSS ve SSS grubunda sağlıklı kontrol grubu ile kıyasla kornea epiteli bazal hücre yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artma tesbit edildiğini ($P<0,001$), PSS ve SSS grupları arasında ise fark olmadığını bildirmiştir ($P=0,123$)⁽⁵⁵⁾.

Bizim çalışmamızda yüzey epitelinde anlamlı oranda değişiklik (düzensizlik, hücrelerde opasite oranında artış ve epitel hücrelerinde hiporeflektivite) tesbit edildi. Çalışmamızda MBDKG grubunda bazal epitel hücre yoğunluğu ortalama

(3769±732,85 hücre/ mm²) ve bazal epitel hücre alanı (277,23±64,47 µm²) olarak saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda, bazal epitel hücre yoğunluğu ortalama (4057,72±636,4 hücre/mm²) ve bazal epitel hücre alanı (252,15±39,91 µm²) olarak saptandı, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Genellikle KG hiposekretuar ve evaporatif olmak üzere iki ana gruba sınıflandırılmıştır ⁽⁶²⁾. Yaygın olmamasına rağmen yaşa bağlı KG, Sjögren Sendromu'na bağlı KG, DM'ye bağlı KG, KL kullanımına bağlı KG ve LASİK gibi refraktif cerrahi sonrası kuru göz alt sınıfları tanımlanmıştır. Bütün bunların hepsinde de korneal inervasyon bozukluğu bildirilmiştir ⁽⁵⁸⁾.

Okuler yüzey, lakrimal bez ve bağlantılı oldukları refleks ark, fonksiyonel bir ünit oluşturmaktadır. Normal bir kişide aferent sinir stimülasyonu sonucu gözyaşı sekresiyonu ve kapak kapanması meydana gelir. Bu fonksiyonel ünitin bozulması, okuler yüzey homeostazının sürdürülmesi için yeterli miktarda gözyaşı üretilmemesine neden olmaktadır ⁽⁶³⁾.

Vücutta en yoğun inervasyona sahip olan doku korneadır, duyu ve otonom (sempatik ve parasempatik) sinir liflerine sahiptir. Kornea, dental pulpaya göre 20-40 misli daha fazla, cilt dokusuna göre ise 300-600 kat daha fazla miktarda sinir yoğunluğuna sahiptir ⁽⁶⁴⁾.

Sinir lifleri kornea periferinden radial olarak, kornea ön yüzeyine paralel ve ön stroma seviyesinde penetrasyon gösterir. Girdikten hemen sonra (limbus 1mm mesafede) miyelin kılıflarını kaybetmektedirler. Bu lifler daha küçük dallara ayrılırlar ve 90° dönüp (kornea yüzeyine dik olarak), bowman tabakasını delerler. Daha sonra bir daha 90° döner ve kornea ön yüzeyine paralel şekilde kornea epitelinin Bowman ve bazal tabakası arasında yerleşik hale gelir. Buradan sinir lifleri ayrı ayrı, kornea epitelinin en yüzeyine doğru yükselir ⁽⁶⁵⁾. Kornea sinirleri üzerine yapılan ilk çalışmalar, ışık ve elektron mikroskopu kullanılarak yapılmış olup, bu çalışmalarda en büyük problem kornea sinirlerinin, ölümden 13 saat sonra dejenere olmasıdır ⁽⁶⁴⁾. İn vivo Konfokal mikroskopinin gelişmesi ile kornea sinirlerini canlı olarak, sağlıklı ve hasta bireylerde görüntülemek mümkündür.

Benitez Del Castilo ve ark. Primer Sjögren ile ilişkili KG, Non-Sjögren KG ve iki sağlıklı kontrol grubu (60 yaş altı ve 60 yaş üzeri) arasında karşılaştırılmalı olarak yaptıkları çalışmada; subbazal sinir sayısında, Sjögren hastalığı ile ilişkili kuru göz ve

Non-Sjögren KG'lü hasta gruplarında azalma olduğunu tesbit etmiştir. Azalmanın Sjögren KG grubunda daha belirgin olduğu görülmüştür. Ayrıca iki sağlıklı grup arasında da fark olduğu, normal (60 yaş ve üzeri) grupta subbazal sinirlerinin sayısında, normal (60 yaş altı) grubuna kıyasla azalma olduğu ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmiştir ($P < 0,05$). Ayrıca subbazal sinir yoğunluğunda, Sjögren KG ve Non-Sjögren KG gruplarında normal (60 yaş altı) grubu ile kıyasla azalma olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu, iki kuru göz grubu arasında ve iki kuru göz grubu ile normal (60 yaş üzeri) grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını bildirilmiştir. Bu çalışmada stromal sinir yoğunluğu açısından da gruplar karşılaştırılmış, Sjögren KG ve Non-Sjögren KG grupları arasında ve ve iki kuru göz grubu ile normal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Benitez Del Castillo ve ark. Primer Sjögren ile ilişkili KG, Non-Sjögren KG ve iki sağlıklı kontrol grubu (60 yaş altı ve 60 yaş üzeri) arasında karşılaştırılmalı olarak yaptıkları çalışmada, subbazal sinir kalınlığının değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını, buna karşın her iki kuru göz grubunda stromal sinir kalınlığında artma olduğunu ve normal gruplarla karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu göstermiştir ($P < 0,001$). Primer Sjögren ile ilişkili KG'lu hastalarda ortalama stromal sinir kalınlığı $14,73 \pm 2,87 \mu\text{m}$, Non-Sjögren KG'lu hastalarda ortalama stromal sinir kalınlığı $12,90 \pm 2,92 \mu\text{m}$, normal (60 yaş ve üzeri) sağlıklı bireylerde ortalama stromal sinir kalınlığı $11,40 \pm 2,55 \mu\text{m}$ ve normal (60 yaş altı) sağlıklı bireylerde ortalama stromal sinir kalınlığı $7,64 \pm 2,54 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Ayrıca her iki kuru göz grubunda sinir tortusitesinde artma olduğu ve normal sağlık gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu belirtilmiştir ($P < 0,001$)⁽⁵⁸⁾.

Erdelyi ve ark. da yaptıkları çalışmada kuru göz hastalarında, subbazal sinir yoğunluğunun azaldığını ve sinir tortusitede anlamlı artma olduğunu bildirmişlerdir ($P < 0,001$)⁽⁵⁴⁾.

Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada orta düzey ve şiddetli kuru göz grubunda subbazal sinir tortusitesinde artma tesbit edildiğini, hafif kuru göz grubu ve normal sağlıklı gruplarda ise artma olmadığını bildirmiştir⁽⁶¹⁾.

Villani ve ark. Sjögren hastalığı ile ilişkili kuru gözlü hastalarda, Benitez Del Castilo ve ark. çalışmasına paralel olarak subbazal sinir sayısının azaldığını ve sinir tortusitesinin ise arttığını belirtmiştir ⁽⁵⁵⁾.

Tuisku ve ark. Primer Sjögren hastalığında korneal duyarlılık ve korneal sinir morfolojisindeki değişiklikler ile ilgili yaptıkları çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sinir sayısında istatistiksel olarak fark bulunmadığını, sinir kalınlığında ise Primer Sjögren hasta grubunda artma olduğunu ve istatistiksel olarak fark bulunduğunu bildirmiş, Primer Sjögren ile ilişkili KG'lu hastalarda ortalama stromal sinir kalınlığı 7,9µm (6,4-13,3) ve sağlıklı kontrol grubunda ise 5,7µm (3,7-7,3) olarak tesbit etmiştir. Ayrıca korneal sinir yoğunluğu ve duyarlılık arasında herhangi bir korelasyon olmadığı tesbit edilmiştir ⁽⁶⁶⁾.

Hoşal ve ark. kuru gözlü hastalarda korneal duyarlılık ve korneal sinir morfolojisindeki değişiklikler ile ilgili yaptıkları çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, korneal duyarlılığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azalma bulunduğunu, korneal sinir kalınlığında ise artma olduğunu fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını bildirmiştir ⁽⁵⁶⁾.

Benitez Del Castilo ve ark. yaptıkları çalışmada kuru göz hasta grubunda , Esteziometri ile kornea duyarlılığında azalma bulunduğunu ve ayrıca subbazal sinirlerin yoğunluğunda azalma tesbit edildiğini belirtmiş, kornea duyarlılığının azalması ve subbazal sinirlerin yoğunluğunun azalması arasında güçlü bir korelasyon bulunduğunu belirtmiştir ⁽⁶⁷⁾.

Bizim sonuçlarımız da literatürle uyumlu bulundu. Bizim çalışmamızda MBDKG grubunda %43,5 oranında subepitelyal sinir morfolojisinde değişiklikler olduğu ayrıca stromal sinir kalınlık değerinde de artma olduğu tesbit edildi. MBDKG grubunda ortalama stromal sinir kalınlığı 11,95±4,81µm olarak, sağlıklı kontrol grubunda ise stromal sinir kalınlığı (6,49±3,4µm) olarak tesbit edildi (P<0,001).

Nöral inervasyon kornea tropizmi ve sağlıklı bir kornea yüzeyinin korunması için hayati önem taşımaktadır. Kornea inervasyonunda meydana gelen bir değişiklik nörotrofik keratitler gibi kornea hastalıklarına neden olmaktadır ⁽⁶⁸⁾.

Korneal sinirlerdeki morfolojik değişiklikler metabolik olarak aktif transmitterler içeren sinir lifleri ile ilişkili olabilir. Korneal sinirlerde 17 farklı nöropeptid ve nörotransmitter tanımlanmıştır ^(65,69,70). Peptiderjik sinirler kalsitonin gen ile ilişkili

peptid (CGRP) ve P maddesi gibi nöropeptidler içermektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda bu nöropeptidlerin nörotrofik etkileri korneal epitel hücrelerinde gösterilmiştir, ayrıca tek başına epitel hücresi içeren kültürdeki mitotik aktivite, epitel hücresi ile birlikte sinir hücresi içeren hücre kültürlerine göre zayıf bulunmuştur ⁽⁷¹⁾. P maddesi, proliferasyonun başlamasında etkili iken; CGRP, proliferasyonun idamesinde etkili bulunmuştur⁽⁷¹⁾. Sinir liflerinden serbestleşen bazı faktörlerin epitelyal proliferasyon, diferansiyasyon ve tip VII kollajen üretimini sağladığı düşünülmektedir ^(72,73). Epitelyal hücreler nörotrofik etkili faktörler olan nöronal büyüme faktörü (NGF) ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) üretmektedir ⁽⁶⁵⁾.

Korneal sinirlerdeki morfolojik değişiklikler ve tortusite artışı, epitelyal değişikliklerin tamiri için oluşan yüksek metabolik aktivite ile açıklanabilir ⁽⁷³⁾. Ayrıca aktif keratositlerden NGF ekspresyonu olmaktadır, aşırı NGF ekspresyonu da sinirlerin kalınlaşmasına neden olmaktadır. Gözyaşı miktarındaki azalma ve osmolaritedeki artışın, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 ve IL-2) ortaya çıkmasına, proinflamatuvar sitokinler de keratositlerin aktifleşmesine sonuçta NGF ve diğer nörotrofik faktörlerin oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir ⁽⁷⁴⁾.

Çalışmamızda MBDKG grubunda %45,7 oranında ön stromada hiperreflektivite tesbit edildi. Literatürde de KGH'ında KM ile stromal hiperreflektivite bildirilmiştir ^(55,58). Bizim sonuçlarımız da literatürle uyumlu bulunmuştur. Ön stromadaki hiperreflektivite, kuru gözün neden olduğu, kronik inflamasyon sonucu meydana gelen keratositlerdeki aktivasyonu (aktif keratositler) düşündürmektedir.

Villani ve ark çalışmasında primer ve sekonder Sjögren hastaları grubunda, ön keratosit ve arka keratosit hücre yoğunluğunda sağlıklı kontrol grubuna göre azalma tesbit edildiğini bildirmiş ⁽⁵⁵⁾. Bunun dışında, literatürde KG ile yapılan KM çalışmalarında, ön keratosit yoğunluğu, arka keratosit yoğunluğu ve endotel parametrelerinde, sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir ⁽⁵⁷⁾.

Çalışmamızda MBDKG grubunda ön keratosit hücre yoğunluğunda, arka keratosit hücre yoğunluğunda ve endotel hücre yoğunluğunda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi. Bizim çalışmamızın sonuçları da literatürle uyumlu bulundu.

Bu çalışmada, çok yaygın görülen MBDKG hastalığının kornea dokusunda neden olduğu etkilerin bir kısmı; kornea yüzey epitelinde düzensizlik, epitel hücrelerinde opasiteler oranında artış, epitel hücrelerinde hiporeflektivite, subepitelyal sinir morfolojisinde değişiklikler (tortusite artışı, boncuklanma, hiperreflektivite), n stromada hiperreflektivite ve stromal sinir kalınlığında artma, konfokal mikroskopi ile görüntülenebilmiştir. KM'nin, MBDKG hastalarında korneal değişikliklerin değerlendirilmesinde; noninvazif ve etkili bir yöntem olduğu kanaatine varılmıştır.

6- SONUÇLAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Önsegment biriminde Temmuz 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında Meibomian Bez Disfonksiyonuna bağlı Kuru Göz hastaları (MBDKG) ve sağlıklı kontrol grubu Konfokal mikroskopi ile görüntülendi. Değerlendirme sonuçları aşağıda bildirilmiştir.

1) MBDKG grubu 30 olgunun 46 gözü ve kontrol grubu olarak ta sağlıklı 30 olgunun 46 gözüne konfokal mikroskop (Confoscan 3) ile kornea merkezinden çekimler yapıldı.

2) Grup 1'deki hastaların 26'sı erkek (%86,6), 4'ü kadındı (%13,4) ve Grup2'deki sağlıklı olguların 25'i erkek (%83,3), 5'i kadındı (%16,7). Grup 1'deki hastaların yaşları 23-67 arasında (ortalama $51,58 \pm 13,4$) değişmekteydi. Grup 2'deki sağlıklı olgular ise 23-67 yaşları arasında (ortalama $51,45 \pm 10,4$) idi ($P=0,959$).

3) Grup 1'de olguların GYKZ ortalama $8,3 \pm 2,5$ (4-13) saniye, grup 2'de olguların GYKZ ortalama $23,2 \pm 4,4$ (17-30) saniye idi ($P<0,001$).

4) Grup 1'de olguların Shirmer 1 değeri ortalama $10,6 \pm 6,2$ mm/5 dk (2-30), grup 2'de olguların Shirmer 1 değeri ortalama $21,8 \pm 5,4$ mm/5 dk (8-30) saniye idi ($P<0,001$).

5) MBDKG grubu olguların bazal epitel hücre yoğunluğu $3769,3 \pm 732,85$ hücre/mm² iken kontrol grubunun bazal epitel hücre yoğunluğu $4057,72 \pm 636,4$ hücre/mm² bulundu ($P=0,047$).

6) MBDKG grubu olguların bazal epitel hücre alanı $277,23 \pm 64,47$ µm² iken kontrol grubunun bazal epitel hücre alanı $252,15 \pm 39,91$ µm² bulundu ($P=0,027$).

7) MBDKG grubu olguların ön keratosit hücre yoğunluğu $735,62 \pm 150,5$ hücre/mm² iken kontrol grubunun ön keratosit hücre yoğunluğu $723,6 \pm 117,47$ hücre/mm² bulundu ($P=0,670$).

8) MBDKG grubu olguların ön keratosit hücre alanı $1428,09 \pm 331,99$ µm² iken kontrol grubunun ön keratosit hücre alanı $1420,45 \pm 247,29$ µm² bulundu ($P=0,901$).

9) MBDKG grubu olguların arka keratosit hücre yoğunluğu $461,08 \pm 87,95$ hücre/mm² iken kontrol grubunun arka keratosit hücre yoğunluğu $453,14 \pm 82,72$ hücre/mm² bulundu ($P=0,657$).

10) MBDKG grubu olguların arka keratosit hücre alanı $2252,2 \pm 461,75 \mu\text{m}^2$ iken kontrol grubunun arka keratosit hücre alanı $2275,96 \pm 366,59 \mu\text{m}^2$ bulundu ($P=0,785$).

11) MBDKG grubu olguların stromal sinir kalınlık değeri, $11,95 \pm 4,8 \mu\text{m}^2$ iken kontrol grubunun stromal sinir kalınlık değeri $6,49 \pm 3,4 \mu\text{m}^2$ bulundu ($P<0,001$).

12) Endotel hücre yoğunluğu, MBDKG grubunda $2505,1 \pm 380,53$ hücre/ mm^2 iken kontrol grubunda $2629 \pm 358,62$ hücre/ mm^2 bulundu ($P=0,112$).

13) Endotel hücre alanı, MBDKG grubunda $408,5 \pm 63 \mu\text{m}^2$ iken kontrol grubunda $387,23 \pm 60,17 \mu\text{m}^2$ bulundu ($P=0,101$).

14) Polimegatizm oranı MBDKG grubunda $\%35,75 \pm 4,98$ iken kontrol grubunda $\% 34,56 \pm 3,75$ bulundu ($P=0,202$). Hegzagonalite oranları da MBDKG grubunda $\%53,12 \pm 5,15$, kontrol grubunda $\%53,26 \pm 5,36$ saptandı($P=0,895$).

15) Yüzey epitelinde değişiklikler MBDKG grubunda $\%87,0$ oranında tesbit edilir iken kontrol grubunda saptanmadı.

16) Ön stromada hiperreflektivite MBDKG grubunda $\%45,7$ oranında tesbit edilir iken kontrol grubunda saptanmadı.

17) Subepitelyal sinir morfolojisinde değişiklikler MBDKG grubunda $\%43,5$ oranında tesbit edilir iken kontrol grubunda saptanmadı.

7- KAYNAKLAR

- 1) **Ünal M, Konuk O.** Göz Kapakları ve Hastalıkları. O'Dwyer Aydın P, Akova Y A. Temel göz hastalıkları. 2.Baskı . Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti, **2010**: 139-140.
- 2) **Akyol Salman İ, Azizi S, Mumcu U, Ateş O, Baykal O.** Comparison of the efficacy of topical N-acetylcysteine and a topical steroid-antibiotic combination therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction. J Ocul Pharmacol Ther. **2011** Jul 13. (Epub ahead of print).
- 3) **Akyol Salman İ, Azizi S, Mumcu U, Öndaş O, Baykal O.** Central corneal thickness in patients with meibomian gland dysfunction. Clin Exp Optom. **2011**; 94: 5: 464-67.
- 4) **Nicoladies N, Kaitaranta JK, Rawadah TN, Macy JH, Boswell FM.** 3rd, Smith RE. Meibomian gland studies : Comparison of steer and human lipids. Invest ophtalmol Vis Sci **1981**;20:522-36.
- 5) **Shine We, Mc Cullyey JP.** The role of Colesterol in Chronic Blefaritis. Invest ophtalmol Vis Sci **1991**;32:2272-80.
- 6) **Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KC.** Tear Film and Ocular Surface Changes After Closure of Meibomian Glands in the Rabbit, Ophthalmology **1989**;96:1180-6.
- 7) **Tiffany JM.** lipid secretion of meibomian glands Adv. Lipid Res.**1987**;22:1-62.
- 8) **Chiou AGY, Kaufman SC, Kaufman HE, Beureman RW.** Clinical confocal microscopy. Surv Ophthalmol **2006**;51:482-500.
- 9) **Jalbert I, Stapleton F, Papas E, Sweeney PF, Coroneo M.** In vivo confocal microscopy of the human cornea. Br J Ophthalmol **2003**;87:225-36.
- 10) **Guthoff RF, Baudouin C, Stave J.** Atlas of Confocal Scanning invivo Microscopy in Ophthalmology. Berlin: Springer; **2006**, p,3-21.

- 11) **Can İ, Can B.** Konfokal Mikroskopi ve İn Vivo Oftalmik Kullanımı .Oftalmoloji , **1995**;3: 258-261.
- 12) **Mastropasqua L, Nubile M.** Confocal Microscopy of the Cornea. ' 1st ', United States of America: Slack Incorporated, **2002** .p.1-5.
- 13) **Cavanagh HD, Petroll WM, Alizadeh H, He YG, Mc Culsey JP, Jester JV.** Clinical and diagnostic use of in vivo confocal microscopy in patients with corneal disease. Ophthalmology **1993**; 100:1444-54.
- 14) **Petran M, Hadravsky M, Egger MD, Galambos R.** Tandemscanning reflected-light microscope. J Opt Soc Am **1968**; 58:661-4.
- 15) **Petroll W M, Cavanagh H D, Jester J.** Confocal microscopy. Krachmer J H, Mannis M J, Holland E J. Cornea, Fundamentals of cornea and external disease.' 1st ' United States of America: Maple-Vail Book Manufacturing Group, **1997**; 335-350.
- 16) **Yaylalı V, Kaufman H E.** Korneanın in vivo konfokal mikroskopi ile incelenmesi. MN Oftalmoloji, **2000**;7:227-29.
- 17) **Kanpolat A, Uçakhan Ö.** Kornea ve oküler yüzey bozukluklarında tanı ve tedavide yenilikler. MN Oftalmoloji, **2003**;10:1-11.
- 18) **Can A, Tekelioğlu M.** Konfokal mikroskobu: Işık mikroskobu teknolojisinde son on yıldaki en önemli gelişme. AÜ Tıp Fak Mec**1990**; 43:717-26.
- 19) **Boyde A.** Stereoscopic images in confocal (tandem scanning) microscopy. Science **1985**; 230:1270-2.
- 20) **Siegel A, Hellmuth T, Seidel P, Geist A.** Generation of 3D images via laser scanning microscopy. Eur J Cell Biol Suppl **1989**;48:35-7.
- 21) **Baak J PA, Thunnissen FBJM, Oudejans CBM, Schipper NW.** Potential clinical uses of laser scan microscopy. Appl Optics **1987**; 26:3413-6.
- 22) **İrkeç M, Bozkurt B.** [The place of confocal microscopy in the diagnosis and pursuit of corneal diseases]. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci **2007**;3(8):15-24.

- 23) **Confoscan 3.0**: Operator's Manual. Italy: Nidek Technologies, **2001**.
- 24) **Cavanagh HD, Jester JV, Essepian J, Shields W, Lemp MA**. Confocal microscopy of the living eye. *CLA O J* **1990**;16(1):65-73.
- 25) **Yılmaz N, Örnek K, Kanpolat A**. Kornea hastalıklarında konfokal mikroskopun klinik kullanımı (ön çalışma). *MN Oftalmoloji*, **2001**;8:132-136.
- 26) **Akova Y A, Yayıoğlu A R**. Anatomi, Embrioloji,Fiziyoloji. O'Dwyer Aydın P, Akova Y A. Temel göz hastalıkları. . 2.Baskı . Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti, **2010**: 205-207.
- 27) **Nishida T**. Cornea, Sclera and ocular adnexa anatomy, biochemistry, physiology and biomechanics. Krachmer J H, Mannis M J, Holland E J. Cornea, Fundamentals of cornea and external disease. 1st . United States of America: Maple-Vail Book Manufacturing Group, **1997**; 3-23.
- 28) **Hecht K A, Straus H, Denny M, Taylor F, Garrett M**. Optics refraction and contact lenses. ' 3rd ' San Francisco: American Academy of ophthalmology, **1999**.
- 29) **Patel DV, McGhee CN**. Contemporary in vivo confocal microscopy of the living human cornea using white light and laser scanning techniques: a major review. *Clin Experiment Ophthalmol* **2007**;35(1):71-88.
- 30) **Masters BR, Bohnke M**. Confocal microscopy of the cornea in vivo. *Int Ophthalmol* **2001**;23(4-6):199-206.
- 31) **Balcı Erkan K, Mocan MC, Arslan U, İrkeç M, Orhan M**. Sağlıklı Bireylerde Kornea İçi Hücre Yoğunluklarının İn Vivo Konfokal Mikroskopi ile Değerlendirilmesi Türkiye Klinikleri *J Ophthalmol* **2010**;19(1):5-12.
- 32) **Nishida T**. Cornea. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ,eds. Cornea. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; **2005**.p.3-26.
- 33) **Yılmaz N, Uçakhan Ö Ö, Kanpolat A**. İn Vivo Kesit Tarayan Konfokal Mikroskopla Normal İnsan Kornea Dokusunun Değerlendirilmesi Türkiye Klinikleri *J Ophthalmol* **2003** ,12 :76-81.

- 34) **Guthoff RF, Wiens H, Hahnel C, Wree A.** Epithelial innervations of human cornea: a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea* **2005**;24:608-13.
- 35) **Petrol W M, Boettcher K, Barry P, Cavanagh D H, Jester J V.** Quantitative assesment of anteroposterior keratocyte density in the normal rabbit cornea. *Cornea*, **1995**;14: 3-9.
- 36) **Lukosz W.** Optical systems with resolving powers exceeding the classical limit. *J Opt Soc Am* **1966**;56(11):1463-71. do i:10.1364/JO SA.56.001463.
- 37) **Hara M, Moris hige N, Chikama T, Nishida T.** Comparison of confocal biomicroscopy and non contact specularmicroscopy for evaluation of the corneal endot helium. *Cornea* **2003**;22(6):512-5.
- 38) **Guthoff RF, Stave J.** In vivo micromorphology of the cornea: confocal microscopy principles and clinical applications. In:Reinhard T, Larkin F, eds. *Cornea and External Eye Disease*. Berlin: Springer; **2006**.p. 173-208.
- 39) **Kaufman SC, Musch DC, Belin MW, et al.** Confocal microscopy A report by the American Academy of Ophthalmology, **2004**;111:396-406.
- 40) **Ivarsen A, Laurberg T, Moller-Pedersen T.** Role of keratocyte loss on corneal wound repair after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2004**;45:3499-506.
- 41) **Nichols Kelly. K, Foulks N, Bron J.A, Glasgow J , Dogru M, Tsubota K, Lemp A, Sullivan A.** The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue* **2011**, Vol. 52, No. 4 : 1922-1929.
- 42) **Nelson J D, Shimazaki Jun, Benitez-del-Castillo J M, Craig J P, McCulley P J, ,Seika Den, Foulks G N.** The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Definition and Classification Subcommittee *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue* **2011**, Vol. 52, No. 4 : 1930-1937.
- 43) **Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan D A.** The International Workshop on Meibomian GlandDysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy,Physiology, and Pathophysiology of theMeibomian Gland *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue* **2011**, Vol. 52, No. 4 : 1938 1978.

- 44) **Green-Church K B, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S, Glasgow B J.** The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Tear Film Lipids and Lipid-Protein Interactions in Health and Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue* **2011**, Vol. 52, No. 4 : 1979-1993.
- 45) **Schaumberg D A, Nichols J J, Papas B E, Tong L, Uchino M, Nichols K .** The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on the Epidemiology of, and Associated Risk Factors for, MGD. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue* **2011**, Vol. 52, No. 4 : 1994-2005.
- 46) **Tomlinson A, Bron A J, Korb D R, Amano S, Paugh J R, Pearce E I, Yee R, Yokoi N, Arita R, Dogru M.** The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue* **2011**, Vol. 52, No. 4 : 2006-2049.
- 47) **Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols K .** The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction *Investigative Ophthalmology & Visual Science, Special Issue* **2011**, Vol. 52, No. 4 : 2050-2064.
- 48) **Akyol Salman İ, Azizi S, Mumcu U, Baykal O.** Efficacy of topical N-acetylcysteine in the treatment of meibomian gland dysfunction. *J Ocul Pharmacol Ther.* **2010** Aug; 26(4): 329-33.
- 49) **Mathers WD.** Why the eye becomes dry: a cornea and lacrimal gland feedback model. *CLAO J.* **2000**;26:159–165.
- 50) **Heiligenhaus A, Koch JM, Kemper D, Kruse FE, Waubke TN.** Therapy in tear film deficiencies. *Therapie von Benetzungsstörungen. Klin Monatsbl Augenheilkd.* **1994**;204:162–168.
- 51) **Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K.** Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol.* **1995**;113:1266–1270.
- 52) **Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O.** Evaluation of the Clinical Course of Dry Eye Syndrome. *Arch Ophthalmol.* **2003**; 121:1364–1368.

- 53) **Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OM.** The application of confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. *Mol Vis.* **2008**;14:1263–1271.
- 54) **Erdelyi B, Kraak R, Zhivov A, Guthoff R, Nemeth J. Graefes.** *Arch Clin Exp Ophthalmol.* **2007** Jan; 245(1): 39-44.
- 55) **Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Ratiglia R.** The Cornea in Sjogren's Syndrome: An In Vivo Confocal Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, May **2007**, Vol. 48, No. 5: 2017-2022.
- 56) **Hosal BM, Örnek N, Zilelioğlu G, Elhan AH.** Morphology of corneal nerves and corneal sensation in dry eye: a preliminary study. *Eye* **2005**;19:1276-9.
- 57) **R.L. Niederer, C.N.J. McGhee.** Clinical in vivo confocal microscopy of the human cornea in health and disease: *Progress in Retinal and Eye Research* 29 (**2010**) 30-58.
- 58) **Benitez del Castillo, J.M., Wasfy, M.A., Fernandez, C., Garcia-Sanchez, J.** An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* September **2004**, Vol. 45, No. 9 : 3030–3035.
- 59) **Stephen C. P.** Tear Dysfunction and the Cornea: LXVIII Edward Jackson Memorial Lecture *Am J Ophthalmol* **2011**;152:900–909.
- 60) **Joseph J. Chen, Kavita Rao, And Stephen C. Pflugfelder.** Corneal Epithelial Opacity in Dysfunctional Tear Syndrome *Am J Ophthalmol* **2009**;148:376–382.
- 61) **Zhang Xi , Qi Chen, Wei Chen, Lele Cu, Huixiang Ma, Fan L.** Tear Dynamics and Corneal Confocal Microscopy of Subjects with Mild Self-Reported Office Dry Eye : *Ophthalmology* Volume 118, Issue 5, May **2011**, Pages 902-907.
- 62) **Lemp MA.** Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eye. *CLAO J.* **1995**;21:221–232.
- 63) **Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC.** The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea.* **1998**;17:584–589.

- 64) **Muller LJ, Vresen GFJM, Pels L, Cardozo BN, Willekens B.** Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **1997**;38:985–994.
- 65) **Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM.** Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* **2003**;76:521–542.
- 66) **Ilpo S. Tuisku , Yrj T. Konttinen , Liisa M. Konttinen , Timo M. Tervo.** Alterations in corneal sensitivity and nerve morphology in patients with primary Sjögren's syndrome *Experimental Eye Research* 86 (2008) 879–885.
- 67) **Benitez del Castillo, J M, Acosta, M , Wassfi, M A, Valle, D, Gegundez, J A, Fernandez C, Garcia-Sanchez J.** Relation between corneal innervations with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* January **2007**, Vol. 48, No. 1 173–181.
- 68) **Akova Y A, Yaycioğlu A R.** Kornea İltihapları. O'Dwyer Aydın P, Akova Y A. *Temel göz hastalıkları. 2.Baskı . Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti, 2010: 226-227.*
- 69) **Jones MA, Marfurt CF.** Peptidergic innervation of the rat cornea. *Exp Eye Res.* **1998**;66:421–435.
- 70) **Beckers HJM, Klooster J, Vresen GFJM, Lamers WPMA.** Substance P in rat corneal and iridal nerves: an ultrastructural immunohistochemical study. *Ophthalmic Res.* **1993**;25:192–200.
- 71) **Garcia-Hirschfeld J, Lopez-Briones L, Belmonte C.** Neurotrophic influences on corneal epithelial cells. *Exp Eye Res.* **1994**;59:597–605.
- 72) **Baker KS, Anderson SC, Romanowski EG, Thoft RA, Sundar Raj N.** Trigeminal ganglion neurons affect corneal epithelial phenotype: influence on type VII collagen expression in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **1993**;34:137–144.
- 73) **Murphy CJ, Marfurt CF, McDermott A.** Spontaneous chronic corneal epithelial defects in dogs: clinical features, innervation and effect of topical SP with or without IGF-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2001**;42:2252–2261.

74) **Tuominen ISJ, Konttinen YT, Vesaluoma MH, Moilanen JAO, Helinto M, Tervo TM.** Corneal innervation and morphology in primary Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2003**;44:2545–2549.


T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İnvivo Kesit Tarayan Konfokal Mikroskopla Meibomian Bez
Disfonksiyonuna Bağlı Gelişen Kuru Gözde Kornea Dokusunun Değerlendirilmesi

Dr.Sedat AZİZİ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 13.12.2006
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 30.12.2011
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 30.12.2011
Tez Danışmanı : Doç.Dr.İlknur AKYOL SALMAN
Jüri Başkanı : Prof. Dr. Orhan BAYKAL
Jüri Üyesi : Prof. Dr. İbrahim KOÇER
Jüri Üyesi : Prof.Dr.Enver ALTAŞ
Jüri Üyesi : Doç.Dr.Orhan ATEŞ
Jüri Üyesi : Doç.Dr.İlknur AKYOL SALMAN


Prof. Dr.Orhan BAYKAL
GÖZ Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ARALIK -2011
ERZURUM