

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KURU GÖZ OLGULARININ GÖZYAŞI FONKSİYON TESTLERİ
VE İMPRESYON SİTOLOJİSİ YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selçuk KUTLUAY /

ESKİŞEHİR - 1988

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	21
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ.....	53
ÖZET.....	55
EKLER.....	56
KAYNAKLAR.....	57

G İ R İ Ő

KURU GÖZ genel bir kavram olarak gözyaşı film tabakasının yapısal değişikliği ve disfonksiyonu sonucu gelişen preoküler yüzeyin patolojik bulgularını açıklamak için kullanılırken, XEROFTALMİ etimolojik olarak kuru göz anlamına gelse bile A vitamininin eksikliğine bağlı olarak gelişen preoküler yüzeyin kuruluşunu ifade etmektedir.^{1,2}

Bugün göz polikliniklerine kuru göz nedeniyle başvuran hasta sayısı önemli bir yer işgal eder.Gözlerinde hafif yanma,batma,bazen nemlenme gibi belli belirsiz yakınmalarla gelen,özellikle 45-50 yaşın üstündeki hastalarda dikkatli bir muayene ve eldeki tanı metodlarıyla kuru göz tablosu ve buna neden olan sebepler izah edilebilir.Yanlış tanı ve tedavilerle zaten kronik bir seyir izleyen,şiddetini giderek artıran hastalık hastayı daha fazla huzursuz ve sıkıntılı kılarken,hekimin tedavi ile ilgili şüphelerinin artmasına neden olur.Bu nedenle hastalığın tanısı ne kadar erken yapılırsa, tedavi ve takip o denli kolay olur.^{3,4}

Xeroftalmi ise bugün bile az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.Sadece Asya kıtasında her yıl 5 000 000 çocukta Xeroftalminin geliştiği, bunların 250 000'inde olayın körlüğe kadar gittiği bildirilmiştir.Zamanında yapılan tedavi ile önlenebilen bu hastalıkta erken tanı büyük önem taşımaktadır.²

Gerek kuru göz gerekse xeroftalminin tanısında şimdiye kadar kullanılan metodlara son yıllarda eklenen impresyon

sitolojisi yöntemi ile daha objektif bir bakış açısı getirilmiştir. Basit, pratik, ucuz, tekrarlanabilen ve invaziv olmayan bu yöntem ile klinik tablonun tanısı yanında, ayırıcı tanı ve tedavi altındaki hastaların takibinde değerli, güvenilir sonuçlar elde edilmiştir.⁵⁻⁹

Bu çalışmada kuru göz olguları ile normal olgular karşılaştırılarak;

- Bilinen tanı yöntemlerinin sonuçları yeniden değerlendirilmiş,
- İmpresyon sitolojisi sonuçları tartışılmış,
- Eski tanı yöntemleri ile impresyon sitolojisi sonuçları arasındaki ilişki açıklanmaya çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Genel olarak gözün preoküler yüzeyinin kuruması şeklinde izah edilen ve kuru göz kavramı ile açıklanan gözyaşı film tabakasının disfonksiyonu, yakın zamana kadar xeroftalminin klinik bulguları ile beraber değerlendirilmiştir. Bugün eti-yolojik, patogenez ve klinik yönden farklı bu iki hasta-lık tablosu birbirinden ayrılmıştır.

TARİHÇE

A avitaminosis Hipokrat'tan beri bilinmektedir, ancak sebe-bi XIX. yüzyıl sonlarına kadar anlaşılammıştır. Bitot 1859 'da bu hastalığın klinik görünümünü açıklarken, Garau Alemany (1881) balık ve ciğerin tedavi edici olduğunu gös-termiştir. A vitamininin eksikliğine bağlı dejeneratif de-ğişikliklerin patolojisini Mori 1921'de, Yudkin 1922'de açıklamışlardır. Bloch (1924) ve Goldblatt (1927) xeroftalminin vitamin A ile tedavi edilebildiğini ortaya koy-muşlardır. Kuru gözle birlikte görülebilen filamenter kera-titisi 1882'de Leber açıklarken sonraki yıllar Fisher ku-ru gözle Artiritis Deformans arasındaki ilişkiyi rapor etmiştir. Bugün bir sendromun komponenti olarak kuru gözün klinik görünümünü Gougerot 1924'de, Sjögren 1930'da açık-lamışlardır. Film tabakasına ait çalışmalarda Klein 1949 'da kuru gözlerde aközün azaldığını ve gözyaşının çok vis-köz hale geldiğini göstermiş, bu çalışmalara Wolf(1954) ve Norm (1963) daha detaylı bilgiler eklemiştirlerdir. Kuru gözün tedavisinde ilk olarak Berger 1894'de salin solüsyonunu kullanırken Cantonnet 1908'de Suni Gözyaşı terimini ortaya atmıştır. Bunu Collins 1931'de müsini, Gifford 1943'de jela-tini ve metil selülozu, Kirshner 1964'de polivinil alkolü kullanarak takip etmiştir.^{10,11}

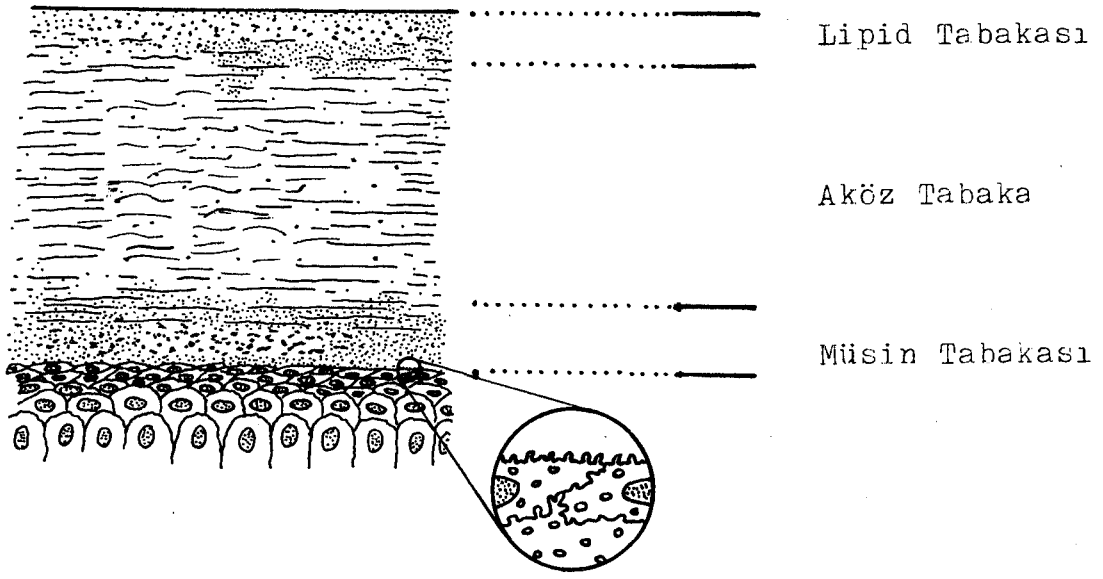
FIZYOLOJİ

Preoküler bölge gözün dış ortamla temasta olan yüzeyidir. Kapaklar arasındaki konjunktiva ve kornea yüzeyi yaklaşık her 2 saniyede bir tekrarlanan ve 0.3-0.4 sn kadar süren kırpma hareketiyle gözyaşı ile silinir ve tekrar sulanır. Bu dinamik yapı içinde gözyaşı sürekli gözden uzaklaştırılırken hemen yenisi yapılır. Film tabakasının kalınlığı 7-20 mikron arasında değişir ve dakikada 1-2 mikrolitre yapılır. Alt forniksdeki ortalama gözyaşı hacmi 5-10 mikrolitre kadardır. Her kırpma refleksi ile yenilenen gözyaşının 0.6-0.8 mikrolitresi 1 dakikada punktumlar, kanaliküller ve lakrimal kanal vasıtasıyla burundaki alt meatusa drene olur.¹²⁻¹⁶

Gözyaşının %98'i sudur. Geri kalan oran içinde proteinler, enzimler, metabolitler, elektrolitler bulunur. Proteinler içinde; genetik belirleyeci özellikteki albumin, bakteriolitik özellikteki lizozim, bakteriostatik ve Fe taşıyan laktoferrin, immünglobulin A, G, E, hidrofilik özellikteki glikoprotein yer alır. Enzimler içinde; glikolitik ve trikarboksilikasit enzimleri, peroksidazlar, kollejenazlar bulunur. Metabolitler arasında ise; glukoz (%65-2.5), laktat, üre, katekolaminler, histaminler, prostaglandinler yer alırken elektrolit olarak Na, K, Ca bulunur.^{1,12-16}

Bu içeriği ile gözyaşının osmotik basıncı 305 mosm/kg, pH'sı 7.14-7.82, viskozitesi 1.053-1.405 η , yüzey gerilimi 0.694-0.749 γ , refraktif indexi 1.3364 dür.^{10,12}

Gözyaşı film tabakasının yapısı incelendiğinde tabakanın üç kattan oluştuğu görülür. (Şekil 1)



ŞEKİL 1: Gözyaşı Film Tabakasının Şematik Yapısı

A-Müsin Tabakası:

Film tabakasının en içteki yüzeyini oluşturur. Müsin primer olarak konjoktiva epitelinde yer alan goblet hücrelerinden salınır. Ayrıca epitelin yüzey hücrelerinin hemen altındaki veziküllerde de bulunur. Müsin kornea ve konjoktiva yüzeyine yayıldığında hidrofobik özellikte olan kornea epitelini hidrofilik yöne çevirerek film tabakasının orta katını oluşturan aközün düzenli yayılımını ve yapışmasını sağlar.^{1,10,17-19}

Bu tabaka aynı zamanda bir balık ağı gibi yayıldığından her kırpma refleksi ile kollabe olur ve içindeki tüm yabancı maddeleri biraraya toplayarak alt fornikse iner, iç kantüse yönelerek punktumlardan drene olur.¹⁹

Müsinin kaynağı olan goblet hücreleri tüm konjoktiva epiteline yayılmışlardır ama en yoğun olarak inferonazal ve inferomedial palpebral konjoktivada bulunmaktadır.^{9,18}

B-Aköz Tabaka

Film tabakasının orta ve en kalın tabakasıdır. Yapısını lakrimal bezin asinar sekretuar hücreleri ile Wolfring ve Krause aksesuar bezlerinden salınan, gözyaşının protein, enzim, metabolit ve elektrolitlerini taşıyan, avasküler bir yapı olan korneaya oksijeni temin eden su oluşturur.^{1,10}

Klinik çalışmalar gözyaşı sekresyonunun çok ileri yaşlar-kantitatif ve kalitatif olarak azaldığını, 80 yaşın üzerindeki popülasyonda %15 oranında keratokonjektivitis sicca tablosunun geliştiğini göstermiştir.²⁰

Büyük önem taşıyan A vitamininin tavşanlarla yapılan deneylerde esas kaynağının lakrimal bez olduğu gösterilmiş ve kolinerjik ilaçlarla sekresyonun arttığı ortaya konmuştur.²¹

Aközün salgılanması; nervus trigeminusdan gelen sensitif lifler, karotid pleksusundan gelen sempatik lifler, fasiyal sinir içinde seyreden parasempatik lifler vasıtasıyla düzenlenir.²²

C-Lipid Tabakası:

Gözyaşı film tabakasının en dış, yani hava ile temasta olan yüzeyini kaplar. Lipid, kapak konjoktivasında yer alan meibomius bezlerinden uzun zincirli kolesterol esterleri şeklinde salgılanır. Buharlaşmayı azaltır, kapak iç yüzeyini yağlayarak kapak hareketini kolaylaştırır, aközün kapak kenarından dışarıya akmasını engelleyip film tabakasının en iç yüzeyindeki müsünle ilişki kurarak oluşturulan müsün-lipid iskeleti yardımı ile gözyaşının stabilizasyonunu artırır.^{1,10,14-16}

Gerek periyodik kırpmalar, gerekse gözyaşının sürekli deği-

şimi mikroorganizmaların kolonizasyonuna engel olan fizyolojik bir bariyer oluşturur. Buharlaşma aslında gözyaşını hipertonic hale getirir ki bu osmatik basınç yaratarak ön kameradan su çekilmesine sebep olur. Kapaklar kapalı iken bu basınç farkı kalmaz, geçiş durur ve kornea kalınlaşır.^{15,23}

Gözyaşının fonksiyonları şöyle özetlenebilir:

- 1-İrregüler korneada daha düzgün bir yüzey oluşturarak refraksiyonu düzeltme,
- 2-Kornea ve konjoktivanın ıslanmasını sağlayarak fizyolojik stabilizasyon oluşturma,
- 3-Kornea oksijenizasyonunu sağlama,
- 4-Kapakların kaymasına yardım etme,
- 5-Mevcut yabancı cisimlerin uzaklaştırılmasını sağlama,
- 6-Enzimleri vasıtasıyla antibakteriyel etki oluşturma,
- 7-Preoküler hastalıklar esnasında ve yara iyileşmesinde gerekli hücre sel cevap ve metabolit ihtiyacı için transfer görevi yapmak.^{1,10,13,24,25}

K U R U G Ö Z

Kuru göz hem hastayı hem oftalmoloğu sürekli huzursuz eden, çoğunlukla erken dönemde tanısı konmamış bir klinik tablodur. Tanının gecikme nedeni hastanın kuruluştan bahsetmemesidir. Bazı hastalar oküler hassasiyetten, bazıları nemlenmeden, bazıları ise gözlerinin varlığını farketmeye başladığından bahsedebilirler. Bu inatçı probleme karşı çoğunlukla antibiyotikli ve kortizonlu damlalar verilerek tedaviye gidilirken sorun dahada büyüyerek devam eder. Herşeyden önce glokom, katarakt ve hatta kanser korkusunu yaşamaya başlamış hastaya güven verici ve inandırıcı tanımlama ile yaklaşma, olayı detaylı bir şekilde anlatma ve bu kronik hadisenin çözümünün uzun süreceğini, tedavi planlarının hastalara göre değişebileceğini be-

lirtmek çok büyük önem taşımaktadır. Aslında tedavinin ilk basamağında budur.^{1,4,10}

TERMİNOLOJİ

Kuru Göz: Bu terim genellikle korneal epitel defektleriyle beraber olan gözyaşı film tabakasının yetersizliği ve yapısal değişikliği için kullanılır.

Gözyaşı Film Disfonksiyonu: Nonspesifik olarak gözyaşı film tabakasının müsin, aköz, lipid komponentlerinin genel olarak bozukluğunu, spesifik olarakta komponentlerin ayrı ayrı bozukluğunu ifade eder.

Keratokonjoktivitis Sikka: Film tabakasında spesifik olarak aköz komponentinin eksikliğini ifade etmek için kullanılır. Sjögren sendromunun bir parçasını oluşturur. Anlam olarak kuruluğa sekonder olarak gelişen konjoktiva ve korneanın inflamasyonunu gösterir.

Xeroftalmi: Etimolojik olarak 'kuru göz' demektir. Ama protein-kalori malnütrisyonu ve A vitamini eksikliği sonucu gelişen, fokal konjoktival keratinizasyondan keratomalaziye kadar giden tablolar gösteren oküler bulguları açıklamak için kullanılır.

Meibomian Keratokonjoktivitis: Bu tanımlamada Meibomian bezlerinin fazla veya eksik ya da anormal sekresyonu sonucu gelişen kornea ve konjoktivanın inflamasyonunu ifade eder.

Sjögren Sendromu: Keratokonjoktivitis Sikka, tükürük bezi disfonksiyonu ve genellikle bir bağ dokusu hastalığının bulunduğu sistemik inflamatuvar hastalığın kombinasyonudur.

Sikka Komplex(Sikka Sendromu): Sistemik bağ dokusu hastalığı-

ğı olmaksızın multipl ekzokrin bezlerin, özellikle gözyaşı ve tükürük bezlerinin inflamasyonunu söz konusudur.

FIZYOPATOLOJİ

Film tabakasının stabilizasyonundaki bozukluk nedenleri şu şekilde özetlenebilir:

- 1-Aköz eksikliği.
- 2-Müsin eksikliği.
- 3-Lipid bozukluğu.
- 4-Oküler yüzeyin değişimi.
- 5-Yetersiz kapak hareketi.

Bu sebeplerin her biri, tek başına, gelişen olayları başlatsa bile bir müddet sonra diğer sebepler de tabloya karışır ve hastalık komplike hale gelir. Film tabakasındaki her bir tabakanın primer olarak yalnız başına bozuklukları olmasına rağmen bunların klinik ayırımını yapmak sıklıkla zordur. Örneğin; keratokonjoktivitis sikka'da aköz yapımı azalır, oluşan kornea ve konjoktiva kuruluşu epitelyal sistemde düzensizliğe yol açar, sonuçta goblet hücrelerindeki değişikliklerle müsin tabakasının düzeni bozulur. Ayrıca azalmış bakteriolitik ve temizlik etkisi ile patojenik bakterilerin kolonizasyonu oluşur ki, bunlar düşük şiddette konjoktivit veya blefarit tablosunu geliştirirler. Böylece oluşan kapak deformitesi ve meibomian bezlerin disfonksiyonu tabloyu daha karmaşık hale getirir. Sonuçta film tabakasının '3 komponent' kavramı önemli olmasına rağmen klinisyen multipl komponent-disfonksiyonunun genelde yer aldığını farketmelidir.^{1.16,30}

Kuru gözdeki klinik semptomların gelişmesinde ve morbiditede temel patoloji, gelişen squamöz metaplazi ve keratinizasyondur. Sebepler farklı olsa bile oküler yüzey epiteldeki histopatolojik görünüm ortaktır. Son çalışmalarda metaplazinin gelişmesindeki majör patojenik proseslerin yoğun infla-

masyon ve gelişen skar dokusu nedeniyle vaskülarizasyondaki azalma olduğu gösterilmiştir. 8,31-36

ETİYOLOJİ

Kuru göze yol açan sebepler şu şekilde sınıflandırılabilir:

A-Gözyaşı film tabakasının bileşimindeki değişiklikler

I-Aköz eksikliği

a-Konjenital

- 1-Lakrimal bezin aplazi veya hipoplazisi.
- 2-Anhidrotik ektodermal displazi.
- 3-Lakrimal sinir nükleusunun aplazisi.
- 4-Anhidrozisli familyal sensörinöropati.
- 5-Riley-Day sendromu.
- 6-Multipıl endokrin neoplazmları.

b-Akkiz

- 1-Lakrimal bezin senil veya idiyomatik atrofisi.
- 2-Lakrimal bezin atrofisi veya hipofonksiyonu ile beraber bulunan sistemik hastalıklar.(örneğin: romatoid artirit,sistemik lupus eritamatozus, skleroderma,eritema multiforme,oküler sikatrisyel pemfigoid v.b.)
- 3-Cerrahi sonrası(dakriyoadenektomi).
- 4-Lakrimal bezin travmatik,inflamatuar,neoplastik lezyonları.
- 5-Nöroparalitik nedenler.(örneğin:VII. sinir ve genikulat ganglion lezyonları gibi.)
- 6-Toksik ve iatrojenik nedenler.(örneğin:belladona ve alkaloidleri,practolol gibi.)
- 7-Diğer nedenler.(örneğin:tifo,kolera gibi.)

II-Müsin eksikliği

a-Vitamin A eksikliği.

b-Difterik keratokonjoktivitis.

c-Trahom.

- d-Mukokutaneus hastalıklar.(örneğin:eritema multiforme,okuler sikatrisyel pemfigoid gibi.)
- e-Kimyasal,termal,radyasyonel konjoktiva yaralanması.
- f-Topikal ilaçlar.(örneğin:sulfonamid,practolol gibi.)

III-Lipid bozukluğu

- a-Kronik blefaritis.
- b-Akne rozesea.

B-Film tabakasının yayılımını bozan yüzey bozuklukları

- I-Kornea yüzeyinde fokal kabarıklık ve çöküntüler
 - a-Punktat epitelyal keratopatinin çeşitli formları.
 - b-Salzmanın nodüler dejenerasyonu.
 - c-Epitelyal bazal membran distrofisi.
 - d-Lattis korneal distrofi.
 - e-Epitelyal ödem.

II-Dellen formasyonuna yol açan infiltrasyonlar

- a-Ptergium.
- b-Neoplazm.

III-Uygun olmayan kontakt lensler.

C-Film tabakasının yayılımını bozan diğer sebepler

- I-Kırpma mekanizmasının değişimi.(örneğin:hipertroidizm.)
- II-Lagoftalmus.(örneğin:fasial yüz felci.)
- III-Mekanik faktörler.(örneğin:ekzoftalmus,ektropion.)

KLİNİK

Bu denli çok sebep arasında en sık akkiz aköz eksikliği görülür.Bu disfonksiyonun yarattığı keratokonjoktivitis sikka tablosu 40 yaşından sonra özellikle kadınlarda görülür ve beraberinde sistemik bir bağ dokusu hastalığı bulunabilir veya sadece ağız kuruluşu ile beraber sikka sendromu şeklinde ortaya çıkabilir.Film tabakasının diğer komponentlerinin disfonksiyonu eklenerek kuru göz tablosu kronik bir seyir izler ve rölatif minör yakınmalardan şiddetli komplikasyonların yarattığı ciddi rahatsızlıklara kadar giden

hastalık tablosuna dönüşür.^{1,11}

Film tabakasının oksijenasyon, yağlama, debrisi uzaklaştırma gibi fonksiyonları bozulunca hasta, gözünde batma, yanma, yorgunluk, yabancı cisim hissi gibi yakınmalardan bahseder. Kuruluk gibi yakınmaya pek sık rastlanmaz. Hatta refleks olarak zaman zaman gelişen sulanma primer yakınma olabilir. Refraktif görevi de bozulunca hasta bulanık gördüğünü söyleyebilir. Yakınmalar hastanın bulunduğu ortama, yani havanın ıssısı, nemi ve kirliliğine görede değişir. Subjektif yakınmalar akşama doğru artış gösterir. Ama sabahları semptomların daha fazla olduğu söyleniyorsa hastada kronik blefarit, rekküren kornea epitel erezyonları, filamantöz keratit gibi patolojilerde akla gelmelidir.^{1,11,13}

Fizik muayene hastanın öyküsünü alırken başlar. Kırpma sıklığının değişimi, göz çevresindeki cildin kuruluşu ve deskuamasyonu, kapak kenarlarının hiperemisi, interpalpebral alandaki konjoktivanın vasküler değişikliği ilk bulgulardır.¹

Biyomikroskopik muayene ile kapak kenarı, konjoktiva ve kornea değerlendirilir. Kapaktaki inflamasyon, kabuklanma, kırpiklerde seyrelme, trikiyazis, meibomius bezlerin ağızlarındaki dilatasyon ve sekresyonundaki viskozite artışı, kapak kenarında telenjiektazis, kenar düzensizliği kronik blefarit bulgularıdır. Keratinize plaklar şiddetli kuruluşu düşündürür ve primer oküler hastalıkları akla getirir. Biyomikroskopta izlenen kapak kenarındaki gözyaşı şeridi gözyaşının rezervuarı olarak düşünülebilir. Bu şeridin yüksekliğinin 0.1 mm'den daha az rastlanması normal popülasyonda %7 oranındadır.

Prekorneal film incelendiğinde çok objektif bulgular tesbit edilebilir. Azalmış gözyaşında ve viskozitesi artmış film içinde mukus partikülleri ve debris görülebilir. Bunlar Rose-Bengal ile çok daha kolay görünür hale gelirler. Biriken debris ve mukus partikülleri fornikte toplanırlar.

Kornea epiteli incelendiğinde kuru alanlar, punktat epitel erezyonları görülebilir. Kuru alanlar gözyaşı hızla parçalandığında irregüler coğrafik alanlar şeklinde ortaya çıkarlar. Deskuame ve fokal gri spotlar şeklinde görülen epitel erezyonları, membranları parçalanmış, desmozomal yapışıklıklarını kaybetmiş ve keratinize olmuş epitel hücre gruplarının bulunduğu alanlardır.^{1,11,13}

Viskozitesi artmış gözyaşı içindeki mukus dejenere kornea epitel hücrelerinin oluşturduğu odaklara yapışarak filamentler veya plaklar yapabilir. Filamentler birbirinden ayrı, yarı saydam, yuvarlakımsı mukus uzantılarından ve deskuame hücrelerle sellüler debris içerirler. Bazen 1 cm'e varan uzantılar gösterebilirler. Sikkalılarda karakteristik olarak 1/3 inferior korneada yerleşirler ve kırpma işlemi ile sinirden zengin korneada fokal çekinti yaparak şiddetli ağrı oluştururlar. Mukus plakları ise ince, beyaz, amorf plaklar olup protein benzeri ve lipioidal matriks içine gömülü dejenere epitel hücreler ile mukus ihtiva ederler. Küçükken epitelle zayıf bağlantı yaptıklarından kolayca kaldırılabilirler, ama geniş bir yüzeyi kaparlarsa sıkıca yapışıklık gösterirler. Multipıl plaklar olabilir ve sıklıkla bilateral görülürler. Olay episodlar şeklinde tekrarlar. Plakların varlığında sistemik hastalık insidansı fazladır.^{1,11,19,31,37,38}

Bazen kornea periferinde, limbusa paralel seyreden marginal oluk ve oyuklar görülebilir. Genellikle inferior kadranda oluşurlar, ama 360 derece yayılmada gösterebilirler. Bazı hastalarda bu olayların terside söz konusu olabilir, santral alanda incelme, kenarları hafif eğimli kraterler ortaya çıkabilir. Bu kraterler çok az inflamasyon, infiltrasyon, ağrı ve vaskülarizasyon göstererek sakin bir şekilde perfore olur. Özellikle romatoid artiritin varlığının söz konusu olduğu bu hastalarda perforasyon iris tarafından kapatılır ve olay rutin muayenede veya hastalığını önceden bilen hekim tarafından farkedilir. Perforasyon bandaj lens ile örtülürse

iyileşme sağlanır. 1,11,39,40

Kuru gözlerde katarakt ameliyatından sonra korneada progresif bir yumuşama gelişebilir. Bu yumuşamanın patogenezi bilinmemektedir. Fakat olay bir bağ dokusu destrüksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmekte ve romatoid artirit'de olduğu gibi beraberinde bulunan hastalığın zayıf iyileşme prosesinin geçerli olduğu düşünülmektedir.¹

TANI METODLARI

Öykü ve fizik muayene bulguları hekimi tanıya götüren çok önemli aşamalardır. Bu bulguları destekleyen birçok tanı metodu vardır. Bunlar:

I-Schirmer testi: Gözyaşının hacmi ve akım miktarı hakkında indirekt yoldan bilgi verir. Kolay, her zaman uygulanabilen, ucuz, pratik bir testtir. 41 nolu filtre kağıdı kullanılır. 5 cm uzunluğunda ve 5mm eninde, şerit şeklinde kesilen kağıt, bir ucu 5 mm kıvrılarak alt kapak kenarının 1/3 orta ve 1/3 dış hattı arasından alt fornikse yerleştirilir, zayıf ışıklı bir odada hasta, normal bir frekansta gözlerini kırparken 5 dakika bekletilir. Bu süre sonunda kapak kenarından itibaren kağıt üzerinde ıslanan kısım mm olarak ölçülür. Normal gözlerde, kadınlarda daha fazla olmak üzere, alt sınır 15 mm olarak belirlenmiştir. Ancak bu sınırın yaşla, özellikle 40 yaşını geçtikten sonra 10 mm'e ineceği gösterilmiştir.^{1,42}

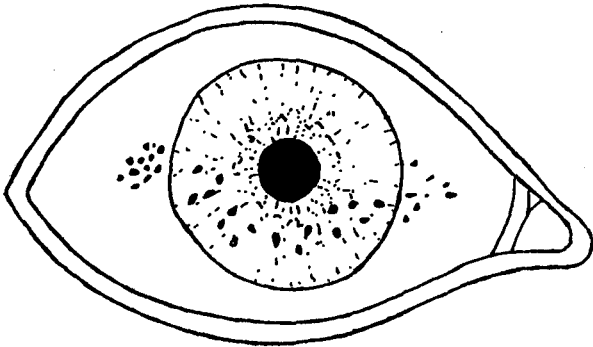
Jones bu metodu modifiye ederek, topikal anestezi sağlanarak bazal sekresyonun, burun mukozasının irritasyonu ile refleks salgılamasının ölçülebildiğini göstermiştir. Bunlara Jones I ve II testleri denir.¹⁰

Flourofotometre, gözyaşının sekresyonunu direkt ölçen bir yöntem olmasına rağmen pratik olmayan, gelişmiş aletlere ihtiyaç duyulan bir yöntemdir.¹³

II-Floressein boyama:Bu boya suda eriyen bir boyadır.Kornea ve konjktivada dejenere epitel hücre sahalarında tutulur,stroma ve intersellüler sahaya sızabilir.Aköz eksikliğinde korneanın 1/3 alt kısmında punktata boya alan sahalar şeklinde epitel defektlerini gösterir.^{1,11}

III-Rose-Bengal boyama:Bu boya-Tetraiodotetrachlorofluorescein- vital bir boyadır.Ölü ve dejenere epitel hücrelerini boyar.Stromaya penetre olmadığı gibi intersellüler sahaya sızmaz.Keratinizasyon ve epitelyal düzensizlikleri floresseine göre çok daha kolay ortaya çıkartır.Ayrıca mukus partiküllerini,mukus iplikçiklerini,filamentleri ve plakları çok iyi boyar.Dezavantajı göze iritativ etkisinin fazla oluşudur.^{1,11,13}

Normal gözlerde infernazal konjktiva minimal boyanma gösterir.Sikkalılarda interpalpebral aralıktaki kornea ve konjktivada punktata boyanma şeridi gözlenir.Sjögren'e göre bu boyanma paterni aköz eksikliği için patognomiktir.(Şekil 2) Sikkalılar için %80 pozitif sonuç verdiği bildirilmiştir.Van Bijsterveld ve Scheffer skor sistemleri vardır.^{30,33,41}



Şekil 2: Keratokonjoktivitis Sikkada Rose-Bengal boyanma paterninin şematik resmi.

IV-Lizozim tayini:Lizozim antibakteriyel enzimdir ve lakrimal bezden salgılanır.İlk olarak 1922'de Fleming tarafından açıklanmış,1963'de sikkalılarda gözyaşındaki seviyesinin düştüğü saptanmıştır.Sabahları gözyaşındaki konsantrasyonu yüksek iken,uykuda konsantrasyonu azalır.Lizozim,micrococcus lysodeikticus suspansiyonunu berraklaştırma yetenegini ölçen spektrofotometre ile veya ağızdaki aynı mikroorganizma için yarattığı lizozim çapı ile ölçülür.Bu ölçüm %1-2 oranında hata payı ile sadece tanısında Schirmer ve Rose-Bengal'den daha değerlidir. Bu test çevreye,yaşa,kişilere göre çok az değişiklik gösterir.^{1,11,12,16,25}

V-Osmolarite tayini:Aköz sekresyonu azalınca gözyaşı osmolaritesi artar.Yapılan birçok çalışmaya göre normal gözlerde osmolarite 302 ± 63 miliosmol olarak bulunurken,sikkalılarda bu 343 ± 32.3 miliosmol olarak tesbit edilmiştir. Bugün 311 miliosmol üst sınır kabul edilmekte,bunun üzerindeki değerler %94 oranında spesifikliğı,%95 oranında hassasiyeti gösterir.Geniş olanaklara sahip merkezlerde ölçülen ve özel teknik gerektiren bir metoddur.^{43,44}

VI-Gözyaşıparçalanma zamanı:Kırpma sonrası kornea üzerine yayılan film tabakası bir süre sonra müsin-lipid kontaminasyonu sonucu parçalanır ve fokal kuru kornea sahaları ortaya çıkar, ki bu sahalardaki sinir impulsları ile kırpma refleksi tekrarlanır.Bu sürenin kısa oluşu müsin eksikliği için bir işaret sayılsa da aköz eksikliğinde filmdeki üçlü komponent ilişkisi bozulduğundan parçalanma süresi kısalır.Göze floressein damlattıktan sonra biyomikroskopta gözlenerek ölçülür.Normalde bu süre 10 saniyenin üzerinde olmalıdır.^{1,10}

VII-Konjoktiva kültürü ve smear:Kültür,var olan enfeksiyon etkenini,dolayısıyla primer olarak gözyaşı film tabaka-

sının stabilizasyonu bozan nedeni ve sikkalılarda sekonder olarak sık gelişen enfeksiyonu göstermesi açısından önemlidir. Smear incelemesi ile gözyaşındaki sellüler değişikliklerle enfeksiyon veya allerjik nedenler araştırılır.^{45,46}

VIII-Biyopsi:Ağız mukozasından alınan biyopsi özellikle Sjögren sendromu yönünden tanı koydurucudur.Konjoktiva biyopsisi yapıldığında,sikkalı hastalarda,epitel hücrelere ve goblet hücrelerine ait morfolojik değişiklikler görülebilir.Benzer değişiklikler normal gözlerde,80 yaşın üstündede saptanmıştır.^{11,20,31}

IX-İmpresyon Sitolojisi:Bu metod son yıllarda konjoktiva hastalıklarında ve gözyaşı disfonksiyonlarında tanı, ayırıcı tanı metodu olarak kullanılmaya başlanmış,tedavi sonuçlarının daha objektif değerlendirilmesi açısından önem kazanmıştır.Konjoktival bası uygulayarak sellüloz asetat milipor filtre kağıdı ile alınan örnek tesbit edilerek PAS ve Hematoksilen ile boyanır ve ışık mikroskobu altında değerlendirilir.Bu şekilde konjoktivanın epitel-goblet hücre düzeni hakkında kantitatif ve kalitatif bilgiler elde edilir.^{3,5,6,7,9,36}

X-Mukus Ferning testi:Mukusun fizik özelliklerinden olan arborizasyon ya da eğrelti otu yaprağı tarzında kristalize olma özelliğine dayanır.Alt fornixsten alınan birkaç mikrolitrelik gözyaşı bir lam üzerine yayılarak oda ısısında bekletilirse bu kristalizasyonu gösterir.Bu görünüm ışık mikroskobu altında incelendiğinde kristalizasyon çeşitli tiplere ayrılır.Rolandonun sınıflamasına göre normal gözlerde Tip I ve II, sikkalılarda Tip III ve IV kristalizasyon görülmektedir.^{3,47,48}

XI-Kan vitamin A konsantrasyonu:Spektrofotometre veya kromatografi yöntemleri kullanılarak ölçülebilir.A vitamini

ninin alt sınırı hakkında fikir birliği yoktur. Karacigerde depolanabilme özelliğinden dolayı kandaki konsantrasyonu yetmezliği yönünde kesin bir sınır veremez. Genellikle xeroftalmik hastalarda 20 mikrogram/dl altında tesbit edilmektedir. Xeroftalmi tanısında hastalığın kliniği^{49,50} ile beraber değerlendirildiğinde büyük anlam taşımaktadır.

TEDAVİ

Kuru gözün tedavisi herşeyden önce hasta ile hekimin kuracağı iyi bir diyaloga bağlıdır. Hastanın hastalığını iyi bilmesi ve tedavinin uzun süren semptomatik bir tedavi olduğunu anlaması çok önemlidir. Güveni kazanılmış hastanın takibinde kolay olur.

Tedavide ikinci aşama oküler yaklaşımdır. Endikasyonlarına göre aşamalar şu şekilde gruplandırılabilir.

I-Gözyaşı eksikliğini giderme ve stabilizasyonunu sağlama:

Son 15 yıldır bu amaçla suni gözyaşı damlaları kullanılmaktadır. Sellüloz esterleri, polivinil alkol gibi polimer sistemleri hastaya verilebilir. Hastanın schirmer testi normale yakınsa ve gözyaşı parçalanma zamanı çok kısa ise Benzalkonium klorid içermeyen damlalar, schirmer testi çok patolojik ise viskozitesi yüksek damlalar tercih edilmelidir. Çünkü bu damlalar içindeki tampon maddeler epitel için toksiktir. Ama tamponsuz ve bir defa kullanılmak üzere hazırlanan solüsyonlardaki tedavi çok pahalıya mal olmaktadır.^{1,51} Hastalığın şiddeti ve seyri herkeste farklı olduğu için bu damlaların günlük kullanım dozları hastadan hastaya değişir. Günlük ortalama 3-4 kez uygulama şeklinde başlanıp optimal doz hastanın kendisinin belirlemesi istenebilir. Dolayısıyla burada hastanın eğitimi önem kazanmaktadır.⁵¹

Son yıllarda bulunan GEL, pomad olarak uygulanabilmekte, günde 1 kez tatbiki ile tüm gün stabil kalan bir film tabakası elde edilebilmektedir. Uzun süre kullanımı sonucu epitel

üzerine minimal yan etkileri olmasına rağmen, hastaların çok rahat ettikleri ve vizyondaki bulanıklığı tolere ettikleri bildirilmiştir. Ancak şu an ticari olarak piyasada bulunmamaktadır.^{51,52}

Lakrisert, hidrokispropilmetilselüloz içeren küçük bir hap-tır ve fornikste yavaş yavaş erimekte, kişiyi 6-12 saat rahatlatabilmektedir. Vizyonda bulanıklık, yabancı cisim hissi, ve fiyatı dezavantajlarıdır.⁵¹

Bunlara ilave Kondroitin Sülfat, Hyaluronik Asit te kullanılmış %85 subjektif ve objektif iyi sonuçlar alınmıştır. Son çalışmalarda dilüe Sodyum Hyaluronat denenmiş ve çok anlamlı subjektif düzelme ile speküler fotomikroskopik metotla gösterilen objektif kornea yüzey iyileşmesi sağlanmıştır.^{51,53}

II-Var olan gözyaşının korunması: Şiddetli vak'alarda gözyaşının drenajı engellenebilir. Bu amaçla önce geçici, 3-5 günlük, punktum koterizasyonu yapıp hasta izlenir. Şayet sonuç iyi ise kalıcı punktum oklüzyonu uygulanır. Var olan gözyaşını korumak için ayrıca buharlaşmanın azaltılması düşünülmüş ve bu amaçla Oklüziv gözlükler geliştirilmiştir.^{1,51}

III-Gözyaşının stimülasyonu: Bu amaçla sistemik Pilocarpin, Bromexin, Eloisin kullanılmış, ancak bunlardan ilki bugün terk edilmişken diğerleri içinde henüz yeterli ve geniş klinik çalışma sonuçları yayınlanmamıştır. Son çalışmalarda birçok nörotransmitter ve nöromediatör sistemleri üzerinde durulmaktadır.^{1,51}

IV-Antiinflamatuvar tedavi: Kuru gözlerde kortikosteroid ve antimetabolitler yarattıkları korneal incelme, sekonder enfeksiyon riski ve hatta perforasyon gibi komplikasyonlar nedeniyle kullanılmamalıdır. Ancak oküler pemfigoid, Stevens-Johnson sendromu gibi belli bazı inflamatuvar hastalıklarda faydalı olabilir.

V-Nemli yüzeyi koruma: Bunun için bandaj lensler kullanılır. Özellikle filamanter keratit ve rekküren epitel erezyonlarında faydalıdır. Lenste birikintiler ve enfeksiyon nedeniyle dikkatli takip gerekir. Bu hastalara mutlaka sık suni gözyaşı damlalarında verilmelidir.^{1,51}

VI-Oküler yüzeyin tedavisi: Son çalışmalarla kuru gözde squamöz metaplazinin geliştiği gösterilmiştir. İşte bu patolojik prosesin geri döndürülmesi amacıyla topikal olarak Retinoid preparatları kullanılmış ve çokyüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Bu arada lezyonların iyileşmesinde vitamin A'nın yalnız başına predispozan faktör olmadığını da gösterenler olmuştur.^{8,26,28,32,33,34,54,55,56,57}

VII-Gözyaşı viskozitesini azaltma: Mukus plakları ve mukus filamentleri olan hastalarda uygulanır. Bu amaçla %10-20 lik Asetil sistein kullanılır. Ancak ilaç kesildikten sonra aynı bulguların tekrarlaması söz konusudur.^{1,30}

VIII-Cerrahi tedavi: Şiddetli vak'alarda lateral tarsorafi uygulanabilir. Fasial paralizi ve kapak bozukluklarında zaten esas tedavi cerrahidir.^{1,51}

IX-Diğer tedaviler: Bunlar arasında kronik blefaritin topikal ve sistemik tetrasiklinlerle tedavisi, sekonder enfeksiyonun topikal antibiyotiklerle tedavisi, Xeroftalmide oral A vitamini preparatlarıyla sağlanan radikal tedavi sayılabilir. Östrojen hormonunun kullanımı çok yeni bir konudur ve kontrol çalışmaları daha yeni yapılmaktadır.^{1,51}

G E R E Ç V E Y Ö N T E M

Bu çalışma Haziran 1987 - Ocak 1988 tarihleri arasında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında yapılmıştır.

Bu tarihler arasında göz polikliniğine başvuran hastalar için subjektif semptomları, fizik muayene bulguları ve Schirmer test sonuçlarına göre kuru göz olguları belirlenmiş, kontrol grubu Eskişehir Huzurevinde yaşayan kişilerden seçilmiştir.

Çalışmada kuru gözlü 22 hastanın 44 gözü ile normal 28 hastanın 56 gözü karşılaştırılmıştır. 22 kuru gözlü hastanın 9'u erkek, 13'ü kadın olup yaşları 43-90 arasında; 28 normal hastanın 17'i erkek 11'i kadın olup yaşları 38-94 arasında bulunmaktaydı.

Tanı kriterleri olarak kullanılan subjektif semptomlar; gözlerde yanma, batma, nemlenme, kuruma, fotofobi, yabancı cisim hissi ve yorgunluk olarak belirlenmiştir. Fizik muayenelerinde göz kapak hareketleri, kapak deformiteleri, cilt ve kapak kenar değişiklikleri, kornea ile konjoktivanın vasküler ve epitel düzen değişiklikleri değerlendirilmiştir. Kliniği yönünden kuru göz şüphesi olan hastalara en az 2 kez Schirmer testi uygulanmış ve 10 mm'nin altında sonuç verenler hasta grubuna alınmıştır. Ayrıca hasta grubuna giren olgular Dahiliye, Kulak Burun Boğaz, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümlerince yapılan muayeneleri ile kuru göz yanında ağız kuruluğu ve/veya beraberinde sistemik bağ dokusu hastalığı olanlar belirlenmiştir. Böylece 22 kuru gözlü hastanın 13'ünde keratokonjoktivitis sikka, 3'ünde primer Sjögren sendromu, 6'sında sekonder Sjögren sendromu olduğu anlaşılmıştır.

Kontrol grubuna belli belirsiz subjektif yakınmaları yanında

normal klinik bulguları dikkate alınmış ve en az 2 kez yapılan Schirmer testine göre 15 mm'nin üstünde değer verenler dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen tüm olgular ayrıca rutin göz muayenesinden geçirilmiş, tanı testleri uygulanmadan önce konjoktiva kültürleri alınmıştır. Her olgudan alınan 10 ml kanın serumu santrifüjde ayrıldıktan sonra -50 derecelik derin dondurucuda muhafaza edilmiş ve en fazla 1 haftalık saklanma süresi sonunda serum vitamin A konsantrasyonları Carr-Price metodu ile spektrofotometrede ölçülmüştür.⁴⁹

Normal ve Kuru göz gruplarındaki olgulara sırasıyla şu testler uygulanmıştır.

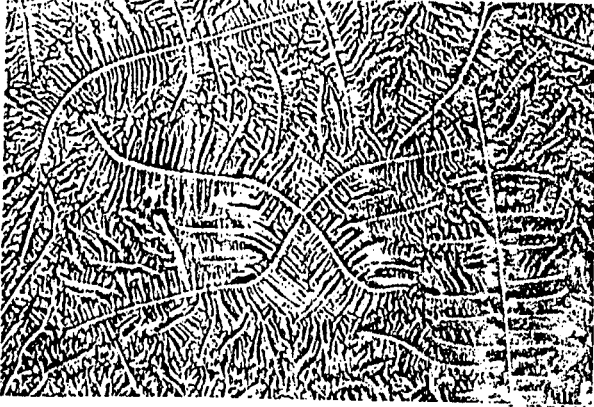
I-Mukus Ferning Testi: Alt fornixten kılcal tüp vasıtasıyla alınan 2-3 mikrolitre gözyaşı temiz bir lam üzerine yaklaşık 3 mm'lik çapta yayılmış ve oda ısısında kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan gözyaşı ışık mikroskopunda 100 büyütme ile incelenerek Rolandonun yaptığı sınıflandırmaya göre tiplendirilmiştir.²³(Şekil 3)

Tip I: Görülen preparat alanını, yapraklar arasında boşluk kalmayacak şekilde, birbirine dik, kuvvetli, kalın gövdeler oluşturacak biçimde kristalizasyon doldurmaktadır.

Tip II: Birinci tipe çok benzer, ancak eğrelti otu yaprakları daha küçük, daha ince dallanmış ve yapraklar arası boşlukları artmıştır.

Tip III: Bir bölüm halinde eğrelti otu görünümü vardır, ancak yapraklar çok ufak ve tam yaprak biçiminde değildir. Farklı tip kristaller ve geniş boş alanlar seçilir.

Tip IV: Kristalizasyon ya hiç yok ya da çok çok seyrek. Şekilsiz yapıların varlığı gözlenir.



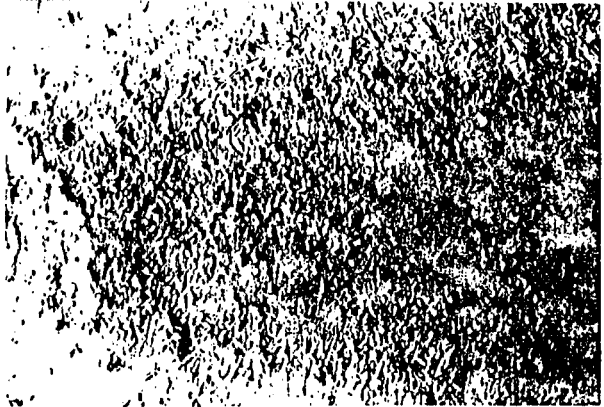
TİP I KRİSTALİZASYON



TİP II KRİSTALİZASYON



TİP III KRİSTALİZASYON



TİP IV KRİSTALİZASYON

ŞEKİL 3: Rolandonun gözyaşı kristalizasyonu için yaptığı sınıflama.

II-Gözyaşı Parçalanma Zamanı:Her iki göze 1'er damla floressein damlatılarak,biyomikroskopta kobalt mavisi filtre kullanarak floresseinin kornea üzerindeki yayılımı gözlenmiş,birkaç kırpmadan sonra hastaya gözünü kırpmaması söylenerek ve zamanı tesbit ederek kornea yüzeyinde ilk kuru alanların ortaya çıkış süresi saptanmıştır.Bu işlem 3-4 kez tekrarlanarak elde edilen zamanın ortalaması alınmıştır.¹

III-Rose Bengal Boyama Testi:Her iki göze 1'er damla Rose-Bengal boyası damlatılarak biyomikroskopta interpalpebral alandaki konjoktiva ve kornea yüzeyinde boya alan sahalar gözlenmiş ve bu sahaların dağılımı Tseng'in kullanıldığı evrelendirme sistemine göre değerlendirilmiştir.³³

Evre 0 : Kornea ve konjoktivada hiç boyanma yok.

Evre I : Sadece inferior veya interpalpebral konjoktivada boyanma mevcut.

Evre II: Inferior 1/4 kornea ve konjoktivada boyanma var.

EvreIII: Inferior 1/3 kornea ve konjoktivada boyanma var.

Evre IV: Santral kornea ve konjoktivada boyanma var veya Filament (+)

Evre V : Bu bulgulara ilave epitelyal defekt söz konusu.

IV-İmpresyon Sitolojisi:Bu test için sellüloz asetat filtre kağıdı(Millipor,type G.S.O.22 mikrometre) kullanılmıştır. Bu yuvarlak kağıtlar 5x10 mm boyutlarında kesilmiş,alt kapak konjoktivasının nazal bölgesine ince bir forseps yardımı ile,mat yüzeyleri konjoktiva ile temasta olacak şekilde yerleştirilip üzerinden 3-5 saniye süreyle bastırılmış,yine forsepsle kağıdın dış ucundan tutarak ve ani kaldırma hareketi ile kağıt üzerine konjoktiva biyopsi örneği alınmıştır.Aynı işlem diğer göze de uygulandıktan sonra her bir örnek %95'lik alkol içinde en az 10 da-

kika tesbit edilmiştir. Daha sonra plastik well-kaplarına alınan örnekler belli bir protokol çerçevesinde periodik-asit ve hematoksilin ile boyanmış, alkol ve xylol banyolarından geçirilerek filtre kağıdı şeffaflaştırılmış ve temiz bir lam üzerine alınarak Kanada balsamı ile tesbit edilmiştir.^{5,6,8,9,18} 26,36,58..(EK I)

Bu şekilde kapak kenarından fornikse doğru yaklaşık 5x5 mm lik konjunktiva epitel tabakasını içine alan biyopsi örneği hazırlandıktan sonra ışık mikroskobu altında 100,200,400 büyütmelelerde incelenmiştir. Bu incelemede şu özellikler sitolojik parametre olarak kullanılmıştır:

a-Goblet Hücre Sayımı: Bunun için ışık mikroskobunun oküllerine takılan, 400 büyütme için 0.008 mm²'e ayarlı süzgeçler kullanılmış ve bu şekilde 10 ayrı alandaki Goblet Hücreleri sayılarak ortalamaları alınmış ve 1mm²'e düşen ortalama sayı hesaplanmıştır.

b-Epitel Hücrelerinde Seperasyon ve Keratinizasyon: Birbirlerine yaslanmış, düzenli bir yayılım gösteren Epitel Hücre halısında bozulma, hücrelerin birbirlerinden ayrılma eğiliminde olması, yer yer normalde 1/2-1/3 oranında olması gereken nükleus/stoplazma oranının değişmesi, nükleusun yoğunlaşarak küçülmesi ve bu oranı 1/6, hatta 1/8'e kadar değiştirmesi, çekirdeğin kaybolması keratinizasyon şeklinde değerlendirilmiştir.^{3,6,7,8,58}

c-Epitel Hücrelerinde Anizositoz: Normalde Epitel Hücrelerinde bir anizositoz mevcuttur ve bu (+) anizositoz olarak değerlendirilmiş, şayet bu değişiklik artmış ve tabloda belirgin hale gelmişse (++) anizositoz bulgusu olarak kaydedilmiştir.³

d-Raket Hücreler: Seperasyona uğramış ve keratinizasyona giden epitel hücrelerinde bir ara hücre tipi olarak değerlendirilmiştir. Bu hücrelere bu ad, hücrenin çekirdeğinin ve

sitoplazmanın bir kutupta toplanması,diğer kutbun incelik uzaması ile rakete benzediği için verilmiştir.³

e-Goblet Hücrelerinde Torbalanma :Konjoktiva epitelinde oldukça düzenli bir şekilde yerleşim gösteren Goblet Hücrelerinin fokal odaklar tarzında biraraya toplanarak adeta dev Goblet Hücre kümeleri şeklinde yerleşim göstermeleri dikkate alınmış ve bunların tabloya hakim olmaları patolojik bulgu olarak değerlendirilmiştir.³

Bu çalışmada verilerin istatistikî değerlendirilmesinde Fisher Kesin X^2 , Student T ve Binom testleri kullanılmıştır.⁵⁹

B U L G U L A R

Haziran 1987-Ocak 1988 tarihleri arasında yapılan bu çalışmada 22 hasta ile 28 normal birey, uygulanan test sonuçlarına göre karşılaştırılmış, hasta grubunu oluşturan Kuru Gözlerde elde edilen sonuçlar tanı yöntemleri yönünden değerlendirilmiştir.

Çalışma kapsamına giren normal ve kuru göz olgularının cinslere göre dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

TABLO I: Normal ve Kuru Göz Olgularının Cinslere Göre Dağılımı

CİNSİYET	NORMAL	KURU GÖZ
KADIN.....	11 (%39.29).....	13 (%59.09)
ERKEK.....	17 (%60.71).....	9 (%40.91)
TOPLAM.....	28.....	22

Normal ve hasta gruplarında çalışılan olguların cinsiyete göre dağılımları arasında fark yoktur. ($P > 0.05^{n.s}$)

Tablo I'de görüldüğü gibi normal grubu oluşturan 28 olgunun 11'i kadın, 17'si erkek, hasta grubunu oluşturan 22 olgunun 13'ü kadın, 9'u erkektir. Toplam 50 olgunun 24'ünü kadın 26'sini erkek grubu oluşturmaktadır. Çalışma tüm olguların her iki gözünde yapılmıştır.

Normal ve kuru göz gruplarındaki olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

TABLO II:Normal ve Kuru Göz Olgularının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

YAŞ	NORMAL	KURU GÖZ
30-39.....	1.....	0.....
40-49.....	2.....	2.....
50-59.....	1.....	5.....
60-69.....	6.....	6.....
70-79.....	8.....	5.....
80-89.....	7.....	3.....
90-99.....	3.....	1.....
TOPLAM.....	28.....	22.....

Normal ve kuru göz olgularının yaş gruplarına göre dağılımları arasında fark yoktur. ($P > 0.05^{n.s}$) Buna göre kontrol grubu yaş yönünden uygundur. Normal olguların yaş ortalaması 72.50 ± 14.44 , kuru göz olgularının yaş ortalaması 66.27 ± 12.84 dür.

Normal ve kuru göz olgularının serum vitamin A seviyeleri Carr-Price metoduna göre belirlenmiş ve Tablo X,XI'de gösterilmiştir. Her iki grup serum vitamin A konsantrasyon ortalamaları ise Tablo III'de gösterilmiştir.

TABLO III:Normal ve Kuru Göz Olgularının Serum Vitamin A Konsantrasyon Ortalamaları

SERUM A VİTAMİN KONSANTRASYONU (ORTALAMA Mgr/dl)	
NORMAL.....	40.99 \pm 13.34
KURU GÖZ.....	45.77 \pm 10.94

Serum vitamin A konsantrasyonu için Carr-Price metoduna göre kabul edilen alt sınır 20 mikrogram/dl dir ve her iki grupta ortalama değerler bu sınırın üzerindedir. Normal ve Kuru göz gruplarındaki olguların serum vitamin A konsantrasyonlarının dağılımları arasında fark yoktur. ($P > 0.05^{n.s}$, $t: 1.39-23$)

Klinik bulgular ve Schirmer test sonuçlarına göre belirlenmiş normal ve kuru göz gruplarındaki olguların yaş dağılımı ve serum vitamin A konsantrasyonlarına göre karşılaştırılabilir gruplar oldukları anlaşılmıştır.

Normal ve kuru göz olgularında tanı testlerinden önce alınan konjoktiva kültür sonuçları Tablo IV'de gösterilmiştir.

TABLO IV: Normal ve Kuru Göz Olgularında Konjoktiva Kültür Sonuçlarına Göre Dağılımı ^x

	NORMAL	KURU GÖZ
KÜLTÜRDE ÜREME VAR.....	2 (%3.57).....	16 (%36.36)
ÜREME YOK.....	54 (%96.43).....	28 (% 63.64)
TOPLAM	56	44

x: Olgular göz sayısı cinsinden belirtilmiştir.

Normal grupta 2 olgunun kültüründe üreme varken (%3.57), Kuru göz grubunda 16 olguda kültür pozitif çıkmıştır (%36.36). Kuru gözlerde enfeksiyon gelişme olasılığı normal olgulara göre anlamlı bir şekilde yüksektir ($P < 0.001$).

Normal ve Kuru göz olgularındaki Mukus Ferning Testi sonuçları Rolando'nun yaptığı sınıflamaya göre değerlendirilmiş, dağılım Tablo V'de gösterilmiştir.

TABLO V:Normal ve Kuru Göz Olgularının Mukus Ferning Testi Sonuçlarına Göre Dağılımı^X

TİP	NORMAL	KURU GÖZ
I.....	22(% 39.28).....	0(% 0.0)
II.....	26(% 46.42).....	4(% 9.09)
III.....	8(% 14.30).....	26(% 59.09)
IV.....	0(% 0.0).....	14(% 31.82)
TOPLAM.....	56.....	44

x:Olgular göz sayısı cinsinden belirtilmiştir.

Normal olguların 48'de(%85.70) Tip I ve II, 8'de(%14.30) Tip III kristalizasyonu görülürken, Kuru göz olgularının 4'de (%9.09) Tip II, 40'da (%90.91) Tip III ve IV kristalizasyonu görülmüştür.Normal olgularda Tip IV,Kuru göz olgularında Tip I kristalizasyonuna rastlanmamıştır.Normal ve Kuru göz olgularında gözyaşı kristalizasyon özelliği anlamlı bir şekilde farklıdır.(P < 0.001)

Normal ve Kuru göz grubundaki olguların Gözyaşı Parçalanma Zamanı sonuçları Tablo VI'da gösterilmiştir. Bu dağılıma göre Gözyaşı Parçalanma Zamanı normal olguların 14'de(%25) 10 saniyenin altında,36'da(%64.29) 16 saniyenin üzerinde iken, Kuru göz olgularının 22'de(%50) 10 saniyenin altında, 16'da(%36.36) 16 saniyenin üzerindedir.11-15 saniye süreli değerler ara değerler olarak ele alınmıştır.Normal ve Kuru göz olgularında Gözyaşı Parçalanma Zamanları anlamlı bir şekilde farklıdır.(P < 0.001)

TABLO VI:Normal ve Kuru Göz Olgularının Gözyaşı Parçalanma Zamanı Sonuçlarına Göre Dağılımı^x

GÖZYAŞI PARÇALANMA ZAMANI (sn)	NORMAL	KURU GÖZ
0-10	14(% 25.0)	22(% 50.0)
11-15.....	6(% 10.71).....	6(% 13.64)
16ve üzeri.....	36(% 64.29).....	16(%36.36)
TOPLAM	56	44

x:Olgular göz sayısı cinsinden belirtilmiştir.

Normal ve Kuru göz gruplarındaki olguların Rose-Bengal boyası ile konjktiva ve kornea boyanmaları değerlendirilmiş ve Tsengin evrelendirme sistemine göre dağılımları Tablo VII'de gösterilmiştir.

TABLO VII:Normal ve Kuru Göz Olgularının Rose-Bengal Boyanma Evrelerine Göre Dağılımı^x

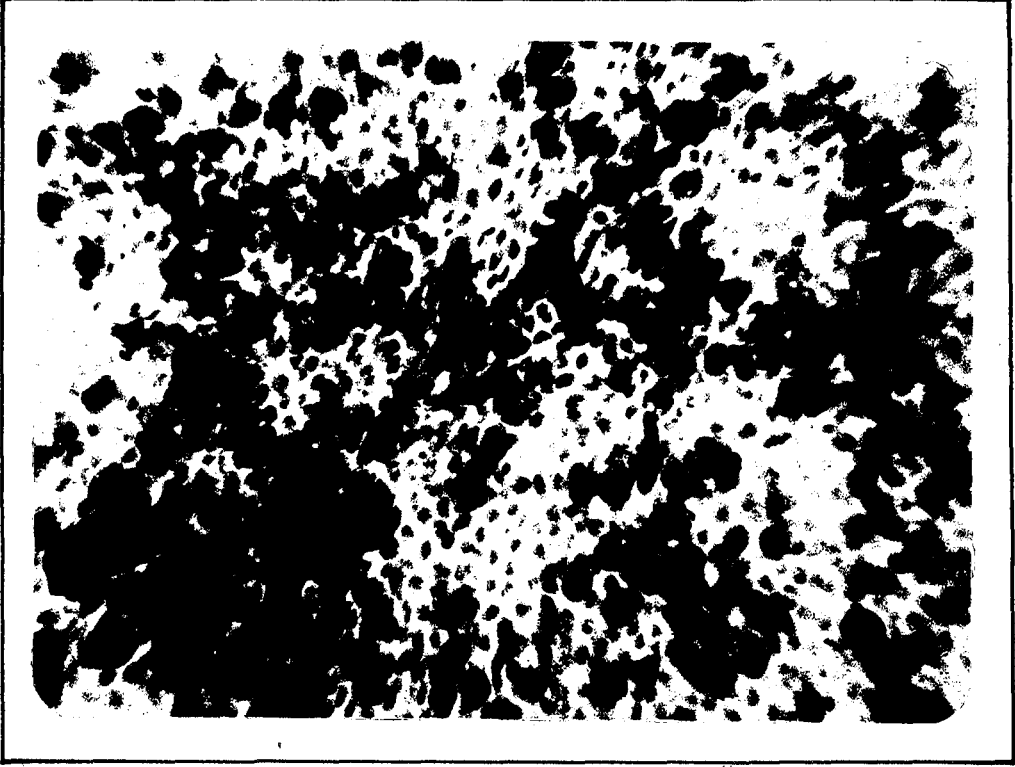
ROSE-BENGAL BOYANMA EVRELERİ	NORMAL	KURU GÖZ
EVRE 0	32(% 57.14)	2(% 4.54)
EVRE I	21(% 37.50)	9(% 20.45)
EVRE II	3(% 5.36)	8(% 18.18)
EVRE III	0(% 0.0)	10(% 22.72)
EVRE IV.....	0(% 0.0).....	9(% 20.45)
EVRE V.....	0(% 0.0).....	6(% 13.66)
TOPLAM.....	56	44

x:Olgular göz sayısı cinsinden belirtilmiştir.

Evre 0'da normal olguların 32'si(%57.14) bulunurken,Kuru göz olgularının 2'si(%4.54) yer almaktadır ve aralarında anlamlı bir fark vardır.($P < 0.001$)Evre I'de ise normal olguların 21'i (%37.50), Kuru göz olgularının 9'u(%20.45) bulunmaktadır ve gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktur.($P > 0.05$) Evre II'de normal olguların 3'ü(%5.36), Kuru göz olgularının 8'i (%18.18) bulunmaktadır ve gruplar arasında anlamlı bir fark vardır.($P < 0.01$) Evre III,IV,V'de normal olgular hiç görülmezken,Kuru göz olgularının sırasıyla 10'u(%22.72), 9'u(%20.45), 6'sı(%13.66) bu evrelerde bulunmaktadır ve gruplar arasında anlamlı bir fark vardır.(Sırasıyla $P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)

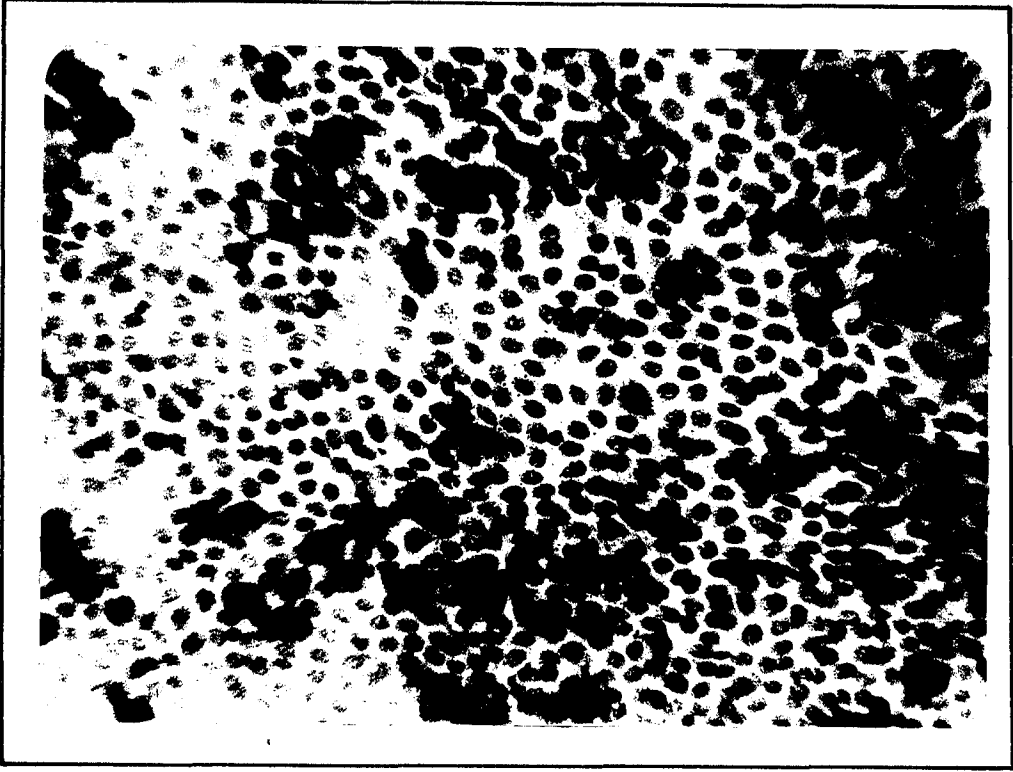
Normal ve Kuru göz gruplarındaki olgularda impresyon yöntemi ile selüloz asetat milipor filtre kağıdı üzerine alınan konjoktiva yüzey epitel biyopsi örnekleri PAS ve Hematoksi-len ile boyandıktan sonra ışık mikroskobunda değerlendirilmiştir.Bu değerlendirmede epitelin morfolojik değişiklikleri ve goblet hücrelerinin sayısı karşılaştırılmıştır.

Normal gözlerden alınan örneklerde konjoktiva epitel hücreleri, birbirlerine yaslanmış vaziyette, oldukça homojen bir şekilde dağılım gösteren epitel hücre halısı görünümü vermektedir.Bu örgü arasında içlerinde PAS (+) mukus taşıyan, düzenli dağılım gösteren, mukus nedeniyle nükleusları bir kenara itilmiş goblet hücreleri seçilmektedir. Epitel hücreleri boyutları açısından birbirlerinden çok farklı değildir, ancak normalde var olan yenilenme nedeniyle yer yer Anizotroz seçilmektedir. Nükleus/Stoplazma oranı $1/2 - 1/3$ arasında değişmektedir. Büyük büyütmelerde nükleus içinde 4 - 5 adet koyu mavi boyanma gösteren nükleoluslar görülmektedir. Nükleus kromatin ağı ise kaba bir yumak biçiminde seçilmektedir. (RESİM I)



RESİM I : Birbirlerine yaslanmış,düzenli,(+) anizositoz gösteren epitel hücre halısı ve oldukça düzenli dağılan, PAS(+) boyanma gösteren goblet hücreleri ile normal konjunktiva epitel görünümü.(Periodik-asit Schiff ve Hematoksilen, X160)

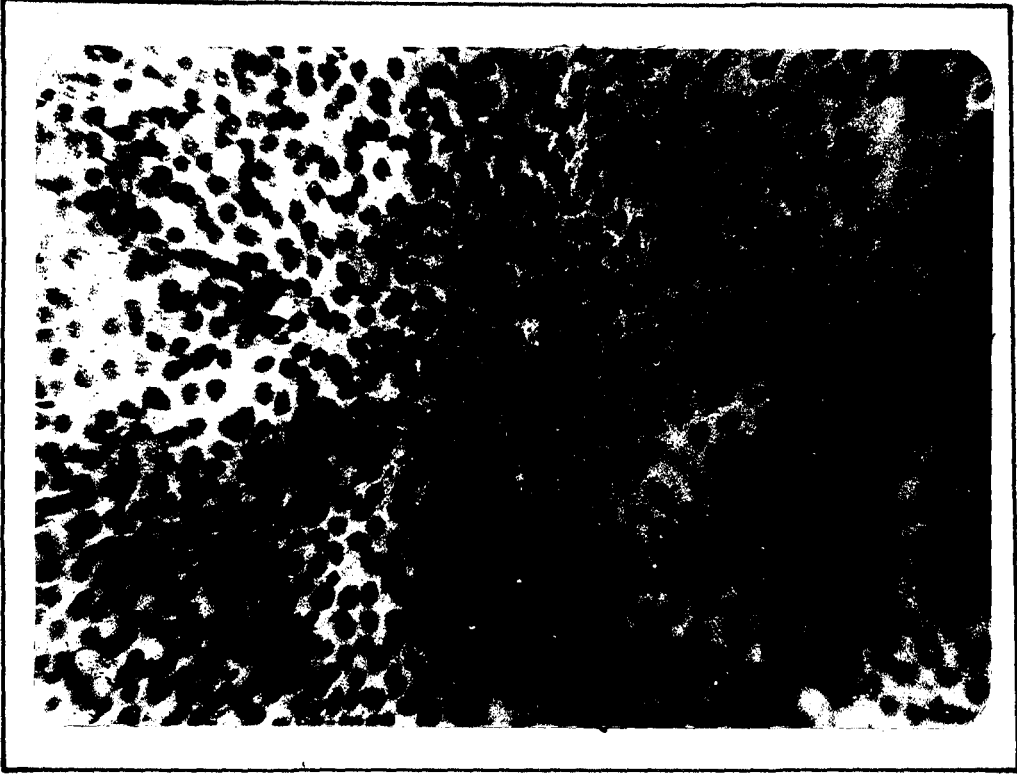
Kuru gözlerden alınan biyopsi örneklerinin çoğunda epitel hücre düzeni fornıksa yakın bölgelerde çok fazla değişmemekle birlikte anizositozun arttığı (++) , kapak kenarına yakın bölgelerde hücrelerin birbirlerinden ayrılmaya başladığı (Seperasyon) dikkati çekmektedir. Goblet hücreleri ise nor-



RESİM II : Seperasyon nedeniyle daha seyrek dagılım gösteren epitel hücre düzeni ile azalmış goblet hücreleri dikkati çekmektedir.(Periodik-asit Schiff ve Hematoksilen, X160)

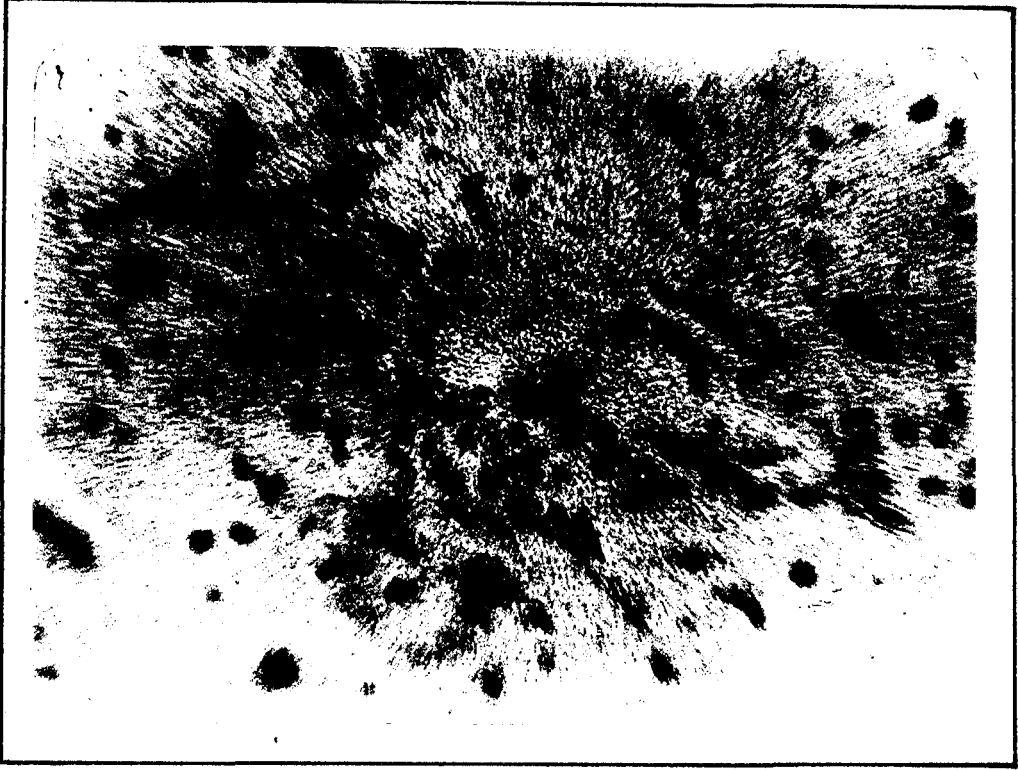
mal gözlerden alınan örneklerle kıyaslandığında sayıca daha az ve yer yer bazı odaklarda,morfolojisinde değişiklik olmadan kümelendiği,birbirleri üzerine yığıldıkları (Torbalanma) görülmektedir.(RESİM II,III)

Seperasyonla birlikte,özellikle kapak kenarına yakın bölge-



RESİM III : Seperasyon nedeniyle daha seyrek ve (++) anizositoz gösteren epitel hücre düzeni ve sayıca azalmış goblet hücreleri görülmektedir. Resmin alt bölgelerinde torbalanma şeklinde goblet hücrelerinin kümelendikleri dikkati çekmektedir. (Periodik-asit Schiff ve Hematoksilen, X160)

lerde, epitel hücrelerinin nükleus/sitoplazma oranının değiştiği, $1/5 - 1/6$ hatta $1/8$ gibi sitoplazmanın çok geniş, nükleusun çok küçük ve koyu boyandığı hücre formasyonuna (Piknotik hücre) girdiği görülmektedir. Piknotik hücrelerinde kenarları düzensiz, köşelenmeler yapan, yaprak gibi katlan-



RESİM IV : Kapak kenarına yakın bölgelerde birbirlerinden ayrılmış,normal hücre formasyonunu değiştirmiş,yer yer sitoplazmaları geniş,nükleusları küçük epitel hücreleri görölmektedir.(Periodik-asit Schiff ve Hematoksilen X160)

malar gösterdiği dikkati çekmektedir.Piknotik hücre oluşumunda,yani keratinizasyon gelişim sürecinde epitel hücre formasyonundaki bir değişiklikte hücre çekirdeğinin hücrenin bir köşesinde yerleştiği,stoplazmanın çekirdek etrafında yoğunlaştığı ve hücrenin diğer kutbunun uzadığı hücre tipi-



RESİM V : Kapak kenarına yakın bölgelerde birbirlerinden ayrılmış epitel hücreleri arasında raket hücreler ve keratinizasyona giden hücre tipleri seçilmektedir.(Periodik-asit Schiff ve Hematoksilen X160)

nin gelişimidir (Raket hücre).(RESİM IV,V)

Kapak kenarına bitişik bölgelerde separe ve piknotik hücrelerin artık çekirdeklerini kaybetmeye başladığı,keratin hücreler şeklini aldığı görülmektedir.(RESİM VI)



RESİM VI : Kapak kenarına bitişik bölgede piknotik hücreler görülmekte ve bazılarında hücre çekirdeği tamamen kaybolmuş, sadece hücre zarı ve stoplazması seçilmektedir. (Periodik-asit Schiff ve Hematoksilen X400)

İmpresyon Sitolojisi sonuçlarına göre epitel hücrelerinde seperasyon, anizositoz, raket hücresi, goblet hücrelerinde torbalanma bulgularının normal ve kuru göz olgularındaki dağılım Tablo VIII'de gösterilmiştir.

TABLO VIII:Normal ve Kuru Göz Olgularında Epitel Hücrelerin Seperasyonu,Anizositozu,Raket Hücrelerin Varlığı, Goblet Hücrelerinin Torbalanma Bulgularının Dağılımı^x

		NORMAL	KURU GÖZ
SEPERASYON VE KERATİNİZASYON	-	23(% 82.14)	8(% 36.36)
	+	5(%17.85)	14(% 63.63)
ANİZOSİTOZ	+	23(%82.14)	6(% 27.27)
	+ +	5(% 17.85)	16(% 72.72)
RAKET HÜCREŚİ	-	27 (% 96.42)	10(% 45.45)
	+	1(%3.57)	12(% 54.54)
TORBALANMA	-	26(%92.85)	14 % 63.63)
	+	2(%7.14)	8(% 36.36)

x:Olgular birey cinsinden belirtilmiştir.

Epitel hücrelerinin seperasyonu ve keratinizasyona gidişi kuru göz olgularından 14'de(%63.63) söz konusu iken bu patolojik değişikliğe normal olguların 5'de(%17.85) rastlanmıştır. Her iki grup arasında anlamlı bir fark vardır.($P < 0.001$) Artan anizositoz kuru göz olgularının 16'da(%72.72) görülürken,normal olguların 5'de(%17.85) belirlenmiştir.Bu fark istatikselsel olarak anlamlıdır.($P < 0.001$)

Raket hücreler ise kuru göz olgularının 12'de(%54.54),normal-olguların 1'de(%3.57) görülmüştür.Bu farkda anlamlıdır($P < 0.001$) Goblet hücrelerinin torbalanması kuru göz olgularının 8'de (%36.36),normal olguların 2'de(%7.14) belirlenmiştir.Bu farkda yine anlamlı bulunmuştur.($P < 0.05$)

Kalibrasyonu yapılmış ışık mikroskopunda ve 400 büyütme altında yapılan sayımla 1 milimetrekaareye düşen goblet hücre sayısı hesaplanmış ve her bir grup için ortalaması bulunmuştur. Bu ortalamaların normal ve kuru göz olguları için dağılımı Tablo IX'da gösterilmiştir.

TABLO IX: Normal ve Kuru Göz Olgularında 1 mm²'e düşen ortalama Goblet Hücre Sayısı

GOBLET HÜCRE SAYISI ORTALAMA / mm ²	
NORMAL	1551 ± 563
KURU GÖZ	822 ± 380

1 mm²'e düşen goblet hücre sayısı normal olgularda ortalama 1551±563 iken, Kuru göz olgularında ortalama 822±380 dir ve bu fark çok anlamlı bulunmuştur. (P < 0.001)

Sıra No	İSİM	CİNS	YAŞ	SCHIRMER (mm)		ROSE-BENGAL (Evre)		GPZ (sn)		MFT (Tip)		KÜLTÜR ÜREME	SİTOLOJİ				G.H (/mm ²)		A VİT. (µgr/dl)
				SAĞ	SOL	SAĞ	SOL	SAĞ	SOL	SAĞ	SOL		S.	A.	RH.	T.	SAĞ	SOL	
1	H.T	E	73	2	0	III	III	15	15	III	III	-	-	+	-	+	1700	1300	54.26
2	A.K	E	77	7	6	III	III	4	5	IV	IV	-	+	++	+	-	600	640	51.85
3	M.K	K	70	2	0	IV	IV	12	15	III	III	-	+	++	+	+	600	700	54.07
4	O.G	E	85	9	9	0	0	20	25	IV	IV	+	+	++	+	-	800	1400	33.43
5	A.D	E	65	4	9	II	I	25	20	III	III	+	+	++	+	+	450	550	63.12
6	S.K	K	90	0	0	IV	IV	15	10	III	III	+	+	++	+	-	700	740	60.69
7	R.Ö	E	85	3	10	III	II	1	3	IV	IV	-	+	++	+	-	450	710	51.86
8	İ.K	E	85	3	6	I	I	20	13	III	III	-	+	++	+	+	750	930	29.62
9	AK	E	70	3	3	III	II	20	20	IV	IV	-	-	+	-	-	1000	1900	68.47
10	S.Ç	E	65	9	7	II	I	25	25	III	III	-	-	+	-	-	560	280	62.44
11	R.B	K	58	4	1	III	IV	9	6	III	II	+	-	++	-	-	800	600	50.32
12	H.O	K	64	5	2	IV	IV	8	10	IV	IV	+	+	++	+	+	400	350	37.44
13	N.İ	K	61	3	7	II	IV	20	20	III	III	-	-	+	-	-	600	1100	51.52
14	M.Ş	K	58	3	7	II	I	20	25	II	II	-	+	++	-	-	960	960	24.80
15	F.M	K	43	4	0	V	V	1	1	III	III	-	+	++	+	+	650	400	32.14
16	H.Ö	K	64	9	10	II	I	20	25	III	III	-	-	+	-	-	1000	1420	38.44
17	M.Ç	K	51	7	4	III	IV	8	8	IV	IV	-	+	++	+	+	800	960	52.14
18	H.T	K	55	6	5	V	V	5	9	II	II	+	+	++	-	-	700	640	49.26
19	G.A	K	47	0	2	V	V	5	4	IV	IV	+	+	++	+	+	200	340	37.40
20	D.Ü	K	72	1	3	III	III	5	5	III	III	-	-	++	-	-	1200	1640	32.96
21	C.K	E	67	9	6	I	I	20	12	III	III	-	-	+	-	-	850	950	43.76
22	S.U	K	53	7	10	I	II	7	7	III	III	+	+	++	+	-	980	900	27.07

TABLO X :Kuru Göz olgularında Klinik Test Sonuçları.(GPZ:Gözyaşı Parçalanma Zamanı,MFT:Mukus Ferning Testi,G.H:Goblet Hücresi,A VİT:Serumda A Vitamini Konsantrasyonu,S:Seperasyon,A:Anizositoz,RH:Raket Hücre,T:Torbalanma.)

Sıra No	İSİM	CİNS	YAŞ	SCHIRMER (mm)		ROSE - BENGAL (Evre)		GPZ (sn)		MFT (Tip)		KÜLTÜR ÜREME	SİTOLOJİ				G.H (/mm ³)		A VİT. (Mgr/dl)
				SAG	SOL	SAG	SOL	SAG	SOL	SAG	SOL		S.	A.	RH.	T.	SAG	SOL	
1	H.Y	E	81	18	19	I	II	5	5	I	I	-	+	++	+	-	850	500	50.50
2	A.K	E	70	25	25	0	0	24	17	I	I	-	-	+	-	-	1750	1950	25.70
3	M.B	E	79	28	18	I	I	22	20	II	II	-	-	+	-	-	2150	2080	36.57
4	F.B	K	67	28	28	I	I	19	16	I	I	-	-	+	-	-	1400	1830	23.99
5	A.Ü	K	78	25	22	I	I	23	22	II	II	+	+	++	-	-	1100	1800	26.96
6	F.K	K	85	16	19	I	T	7	5	III	III	-	+	++	-	-	975	975	23.96
7	H.Y	K	87	18	15	0	0	7	9	III	III	-	-	+	-	-	1450	1000	44.51
8	i.i	E	72	24	18	I	0	20	25	II	II	-	-	+	-	+	1100	1590	49.65
9	K.Y	E	73	20	24	0	0	25	24	I	I	-	-	+	-	-	1980	1800	53.80
10	H.B	E	88	17	20	0	0	26	28	II	II	-	-	+	-	-	1050	1150	45.48
11	Z.K	E	80	16	24	0	I	10	13	I	I	-	-	+	-	-	1050	1050	55.65
12	M.Y	K	75	23	22	0	0	20	19	I	I	-	-	+	-	-	2100	2400	43.00
13	F.C	K	90	16	24	0	0	18	15	II	II	-	-	+	-	-	1480	1070	54.72
14	T.K	E	62	19	18	I	I	12	13	II	II	-	-	+	-	-	1260	2660	23.14
15	A.S	E	62	25	30	0	0	26	25	II	II	-	-	+	-	-	1700	1040	76.63
16	Y.B	E	93	19	26	0	0	9	10	II	II	-	-	+	-	-	1450	2510	43.27
17	O.D	E	82	29	44	I	0	22	19	II	II	-	+	++	-	+	680	1070	49.09
18	H.M	K	87	20	18	0	0	7	9	I	I	-	-	+	-	-	2450	1350	33.56
19	M.Ç	E	67	22	15	0	I	25	25	II	II	-	-	+	-	-	2050	2650	39.93
20	M.K	E	94	15	16	0	I	25	25	I	I	-	-	+	-	-	1900	2980	51.30
21	A.D	E	64	21	20	0	0	28	26	I	I	-	-	+	-	-	1040	1520	54.22
22	H.Ü	E	75	16	17	I	0	20	15	III	III	-	-	+	-	-	1220	1000	46.30
23	E.S	K	70	15	19	0	0	25	25	II	II	-	-	+	-	-	1460	2140	44.48
24	E.K	K	48	33	32	0	0	27	25	I	I	-	-	+	-	-	1560	1320	18.13
25	M.E	K	57	16	26	II	II	5	15	II	II	+	+	++	-	-	610	890	37.40
26	S.K	K	44	17	16	I	I	10	8	II	II	-	-	+	-	-	1840	1360	38.04
27	İ.D	E	38	16	15	0	0	25	25	I	I	-	-	+	-	-	2000	2100	20.59
28	O.C	E	62	20	20	I	I	23	25	III	III	-	-	+	-	-	1230	2130	37.30

TABLO XI :Normal olgularda Klinik Test Sonuçları. (GPZ:Gözyaşı Parçalanma Zamanı, MFT:Mukus Ferning Testi, G.H:Goblet Hücresi, A VİT:Serumda A Vitamini Konsantrasyonu, S:Seperasyon, A:Anizositoz, RH:Raket Hücre, T:Torbalanma.)

T A R T I Ő M A

Gözün dış ortamla temasta olan yüzeyini ilgilendiren hastalıklar içinde 'Kuru Göz' önemli bir yer işgal etmektedir. Özellikle ileri yaş grubundaki erişkinlerde ortaya çıkan ve çok sayıda sebepleri olan Kuru Gözde semptomlar ortak olup gelişen fizyopatolojik değişikliklerle hastalık kronik bir seyir izler. Bugün için radikal tedavisinin olmadığı bu kronik hastalığın tanınması ve etiopatogenezisin aydınlatılması için çok sayıda araştırma yapılmakta, tedavi planları çizilmektedir.

Kuru Göz tablosu, temelde, var olan gözyaşı sistemi, göz kapek hareketi ve kornea-konjoktiva epitel düzeni arasındaki fizyolojik ve dinamik sistemin bozulması sonucu gelişir. Bu dinamik yapıda rol alan faktörlerden birinin eksikliği veya disfonksiyonu ile hastanın zaman zaman gözlerinde yanma, batma gibi minimal yakınmalar ortaya çıkar. Kronik bir süreç içinde bu rahatsızlıkları artarak devam eder ve palyatif de olsa bir tedavi verilmezse bu, hastayı günlük yaşam içinde sürekli huzursuz eden, çeşitli korkulara kapılmasına sebep olan büyük bir rahatsızlık kaynağına dönüşür. Bu yakınmalar yanında korneada gelişebilen komplikasyonlarla hastanın görme fonksiyonunu da etkilemesi kişinin yaşamında önemli bir eksikliğin doğmasına sebep olur. Geri kalmış ülkelerde A vitamini eksikliği ile aynı fizyolojik düzenin bozulmasına ve gözlerin kuruluşuna yol açan hastalık tablosu önemli bir halk sağlığı sorunu iken, gelişmiş ülkelerde ileri yaş dönemlerinde farklı sebeplerle ortaya çıkan Kuru Göz tablosu tanı yöntemleri ve tedavi planları ile bugün oftalmoloji sahasında yine önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.

Gözün dış ortamla temasta olan yüzeyini koruyan, fizyolojik stabilizasyonunu sağlayan sistem kornea ve konjoktivanın epitel düzeni, bunu örten gözyaşı film tabakası ve ritmik

kapak hareketidir. Kapak, konjoktiva ve kornea yapısı normal bir gözde film tabakasının komponentlerinden biri eksikse veya yapısı bozulmuşsa bu sistem zaafa uğrar. Şöyleki; En alt katı oluşturan müsün tabakasında müsün azalır veya kaybolursa oküler yüzeye yayılan gözyaşının stabilizasyonu bozulur, parçalanma zamanı kısalır ve kuru alanlar ortaya çıkar. Bu bölgelerdeki epitel dokusu canlılığını yitirir ve doku bütünlüğü bozulur. Şayet film tabakasının orta katını oluşturan aköz az salınır veya hiç salgılanmazsa müsün-lipid kontaminasyonu ile çabucak parçalanan gözyaşı tabakası oküler yüzeyin fizyolojik dengesini sağlayamaz ve ortaya çıkan kuru alanlar ile yine epitel doku bütünlüğü bozulur. Film tabakasının en üst katını oluşturan lipid tabakasındaki yapının bozulmasıyla ortaya çıkan irritatif etkilerle epitel dokuda patolojik tablolar gelişir ve fizyolojik düzen normal yapısını yitirir. Bütün bu patolojik süreç içinde gözün dış ortamdaki enfeksiyona karşı olan bariyer bozulduğu için bakteri ve diğer patojen mikroorganizmaların kolonizasyonu ve hastalık geliştirme yeteneği artar, olay daha komplike hale gelir, klinik tablo ağırlaşır.¹

Bu sebepler dışında kapak aralığına rastlayan kornea ve konjoktiva bölgesinde gelişen çeşitli dejeneratif hastalıklarla yüzey düzeninin değişmesi sonucu film tabakasının yayılımı bozulur. Şayet hastada kapak deformitesi veya kırpma hareketini bozan bir hastalık varsa gözyaşının ritmik dağılımı yine değişir ve Kuru Göz tablosu ortaya çıkar.

Bu araştırmada subjektif semptomlar ve klinik bulgularla Schirmer test sonuçlarına göre belirlenen Kuru Gözlü olgularla kontrol grubunu oluşturan normal olgular karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmadaki 22 hastanın yaşları 43-90 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 66.27 ± 12.84 idi. Normal olguların yaşları 38-94 arasında değişirken yaş ortalaması 72.50 ± 14.44 olarak bulunmuştur.

Kuru Göz tablosu daha çok hayatın 40 ila 60 yaş arası grupta ortaya çıkarken ortalama başlangıç yaşı 50 olarak bildirilmiştir.^{60.61}

Tüm olgularda testlerden önce alınan konjoktiva kültürleri karşılaştırıldığında; %36.36 Kuru gözlü olguda kültürde üreme söz konusu iken, normal grubun ancak %3.57'de üreme saptanmıştır. Aralarındaki çok anlamlı olan bu fark enfeksiyona karşı olan bariyerin kırıldığı Kuru Göz olgularında enfeksiyona olan yatkınlığı açıklarken, daha önce bu amaçla yapılan araştırmalarla da uygunluk göstermektedir.¹¹

Rolando ve Tabarra mukus ferning testi olarak adlandırılan test üzerinde çalışmışlar, eğrelti otu manzarasında kristalizasyon gösteren gözyaşının bu özelliğini bu sıvı için tipik görünümeler olarak bildirmişlerdir.^{23.47} Liotet, yaptığı kişisel çalışmada, kristalizasyona gözyaşının protein konsantrasyonunun, iyon gücünün, protein/Nacl oranının ve etkisini tam olarak bilemediğimiz mukusun etkili olduğunu belirtmiştir.³

Eğrelti otu görünümelerine göre yaptığı tiplleme ile Rolando normal olgularla Kuru göz olgularındaki kristalizasyonun farklı olduğunu bildirirken, normal olgularda %82.7 Tip I ve Tip II kristalizasyon, Kuru gözlerde %91.7 Tip III ve Tip IV kristalizasyon olduğunu açıklamıştır.³

Bu çalışmada Kuru Göz olgularının kristalizasyonu Tip III ve Tip IV yönünde yoğunlaşırken normal olgularda 8'i dışında Tip I ve Tip II görünümündedir. Bu sonuçlara göre %90.91 Kuru gözlü olguda Tip III ve IV, %85.70 normal olguda Tip I ve II kristalizasyonu görülmüştür.

Schirmer testi ile gösterildiği gibi aközün azaldığı durumlarda stabil gözyaşı değişmekte ve film tabakasının bütünlüğü daha kısa sürede bozulmaktadır. Kuru Gözlü olguların %50 sinde gözyaşı parçalanma zamanı 10 sn'nin altında bulunurken, normal olguların ancak %25'inde 10 sn'nin altına inmiştir ki bu istatistik olarak anlamlı bir farktır ve stabil olmayan gözyaşının varlığını göstermektedir.

Rose Bengal testi klinik tablonun şiddetini iyi açıklayan bir testtir. Bu şiddeti göstermede çeşitli skor sistemleri kullanılmıştır. Bijsterveld, nasal ve temporal bulber konjoktiva ile korneanın boyanmasında her 3 saha için +1 ile +3 arası değerler vererek toplam +4 üzerinde boyanma gösterenlerde testin pozitif olduğunu bildirirken, Tseng ve arkadaşları aynı alanların boyanma derecelerine göre 6 evreli bir sistem getirmişlerdir.^{33,41}

Bu çalışmada Tseng ve arkadaşlarının ortaya koydukları sistem kullanılmıştır. Buna göre Kuru Gözlü olgulardan 2 göz dışında tümünde korneanın boyandığı görülmüş, özellikle evre 2 ve 5 arasında olduğu gibi korneanın yoğun bir şekilde boyandığı, filamentöz yapılarla mukus iplikçiklerinin yer aldığı evrelerde hastaların %74.91'nin yer aldığı görülürken, bu şiddetli devreler içine normal olguların sadece %5.36'ı girmiştir. Bu bulgular Kuru Gözlerde stabil olmayan gözyaşı nedeniyle konjoktiva ve kornea yüzeyindeki ölü ve dejenere epitel hücrelerinin arttığını, filamentöz yapıların ve mukus iplikçiklerinin ortaya çıktığını göstermektedir.

Normal konjoktiva ve kornea keratinize olmayan stratifiye epitelle örtülüdür. Epiteldeki goblet hücreleri müsin salgırlar ki bu film tabakasının en iç yüzeyini kaplar. Aköz ise epiteldeki aksesuar bezlerden ve lakrimal bezden salgılanır, gözyaşı film tabakasının esas ve önemli komponentini oluşturur. İşte bu temel fizyolojik düzen içinde primer olarak ister aköz eksikliği ister müsin eksikliği veya kombine bir şekilde azalma söz konusu olsun, oküler yüzey epitelindeki histopatolojik görünüm ortaktır. Keratinize olmayan epitelin sekretuar olmayan epitele dönüşümü squamöz metaplazi olarak adlandırılır. Bu değişim esas olarak kornea komplikasyonlarının morbiditesinde ve klinik semptomların ortaya çıkışında primer rolü oynar.

Egbert, Lauber ve Maurice İmpresyon Sitolojisi yöntemini ilk

uygulayan araştırıcılarıdır.⁵ Adams mukusun morfolojisi için bu yöntemi kullanarak mukusun yayılımını, fonksiyonunu deha iyi izah etmiştir.¹⁹

Epiteldeki goblet hücre yoğunluğunu belirleme çalışmalarında yine İmpresyon Sitolojisi yöntemi kullanılmıştır. Kessing goblet hücrelerinin tüm oküler yüzeyde bulunduğunu ancak en yoğun olarak alt kapak konjoktivasında, özellikle inferonazal kadranda bulunduğunu göstermiş, Moore ve arkadaşları köpeklerde yaptıkları çalışma ile aynı bulguyu desteklemişlerdir.^{9,62}

Çeşitli oküler yüzey hastalıklarında İmpresyon Sitolojisi çalışması ile goblet hücre yoğunluğu araştırılmıştır; Kinoshita ve arkadaşları oküler sikatrisyel pemfigoid ve radyasyon keratitinde goblet hücrelerinde azalma olduğunu göstermişler, Royer ve arkadaşları keratokonjoktivitis sikkalılarda goblet hücrelerin belirgin şekilde azaldığını ortaya koymuşlardır. Sikkalılarda, biriken fazla mukusun nedenini Lemp ve arkadaşları goblet hücrelerin artışına bağlamışlar, ancak Sjögren ve Bloch bu hastalarda goblet hücrelerinin azaldığını göstererek fazla mukusun, azalan aköz nedeniyle göreceli bir artış şeklinde olduğunu ifade etmişlerdir. Ralph ise yaptığı araştırmada Sikkalı hastalarda, bulber konjoktivada, ortalama $352/\text{mm}^2$ gibi sayısal bir ifade ile goblet hücrelerinin azaldığını objektif olarak göstermiştir. Kessing normal olgularda palpebral bölgedeki goblet hücre yoğunluğunun $1599/\text{mm}^2$, Nelson ise $1972\pm 862/\text{mm}^2$ olarak bildirirken, Abdel-Khalek aynı bölgede Sikkalı hastalarda bu oranın ortalama $664/\text{mm}^2$, Nelson ise $791\pm 744/\text{mm}^2$ olacak şekilde azaldığını bulmuş ve bu bulgular ile Ralph'in yaptığı araştırmayı desteklemişlerdir.^{7,9,18,37}

Tüm oküler yüzeyin sağlıklı düzeni hakkında goblet hücre yoğunluğu iyi bir göstergedir. Bu göstergeyi Nelson sayısal ifadelerde şöyle belirlemektedir; Bulber konjoktivada goblet hücre yoğunluğu $350/\text{mm}^2$ nin altında ise oküler yüzey hastalığı söz konusudur. Şayet palpebral konjoktivada bu yoğunluk $500/\text{mm}^2$

nin altında bulunursa intrinsik oküler yüzey hastalıklarının, $500/\text{mm}^2$ üstünde bulunursa Keratokonjoktivitis Sikkanın sözkonusu olduğunu ortaya koymuştur.⁹

Xeroftalminin erken tanısı için Wittpen ve arkadaşları İmpresyon Sitolojisi yöntemini kullanmışlardır. A vitamini eksikliği olan ve xeroftalmi bulguları saptanan çocuklarda yaptıkları araştırmada normal epitelin squamöz metaplaziye gidişini göstermişler, azalan ve kaybolan goblet hücreleri ile keratinize epitel görünümü kazanan bu patolojik değişikliklerin oral A vitamini verilmesiyle süratle geri döndüğünü, sekreuar epitelin oluştuğunu objektif olarak göstermişlerdir. Natasdisastra ve arkadaşları aynı çalışmayı yaparak aynı sonuçlara ulaşmışlar, %95 oranında histolojik düzelme olduğunu bildirmişlerdir.^{26,58}

Tseng ve arkadaşları erişkinlerde gördüğümüz Kuru Göz tablosunda, özellikle müsün eksikliğine neden olan bozukluklarda, yaptıkları tavşan çalışmasında goblet hücrelerinin kaybını 2 nedene bağlamışlardır: Biri vaskülarizasyonun kaybı, diğeri yoğun inflamasyondur. Squamöz metaplazinin erken belirtisi olarak goblet hücrelerinin kaybı olduğunu ve bunun yoğun inflamasyon nedeniyle vaskülarizasyonda azalmaya, dolayısıyla lokal A vitamini eksikliği oluşturduğu kabul ederek Kuru Gözlerde topikal A vitamini preperatları kullanmışlardır. Bu tedaviden çok yüz güldürücü sonuç aldıklarını bildirmektedirler.^{33,34}

Aynı amaçla bugün birçok araştırmacı topikal A vitamini preperatları kullanmaktadır.^{33,54,55,56}

Bu çalışmada İmpresyon Sitolojisi tekniği olguların her iki gözünde, goblet hücreleri yönünden en zengin alan olan alt konjoktivanın nazal bölgesine uygulanmıştır. Işık mikroskopunda 1 mm^2 ' e düşen goblet hücre sayısı hesaplanmış ve her bir grup için ortalama değer bulunmuştur. Normal olgularla karşılaştırılınca Kuru Gözlerde goblet hücrelerinin azaldığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya çık-

miştir. Bu sonuçlara göre normal olgularda ortalama goblet hücre sayısı $1551 \pm 563 / \text{mm}^2$, Kuru Göz olgularında ise 822 ± 380 dir. Bu sonuçlar önceki araştırma sonuçlarıyla uygunluk göstermektedir. Ayrıca intrinsik oküler yüzey hastalığının söz konusu olmadığı olgularımızda palpebral alanda $500 / \text{mm}^2$ 'den fazla goblet hücre sayımı, kuru keratokonjektivitler için belirlenen sayıyla uygunluk göstermektedir.

İmpresyon Sitolojisi ile epitel dokusundaki epitel hücrelerinde patolojik değişikliklerde gösterilmiştir. Squamöz metaplaziye giden epitel dokusunda goblet hücre kaybı yanında epitel hücrelerinin separasyonu ve artan anizositoz gibi erken değişimler sonrası epitel hücrelerinin bütünlüğünün bozulması, hücre konfigürasyonundaki değişimler, nükleuslarında küçülme, hücre zarında katlanmalar, piknotik hücre tipinin oluşumu ve sonunda keratinize yapıların ortaya çıkışı şeklinde özetlenebilir. Bu histopatolojik değişimler bu yöntemle Nelson, Tseng, Götz, Natadisastra, Royer, Wittpen tarafından gösterilmiştir. ^{3,6,7,8,9,26,36,58}

Marnier ilk defa, bulber konjektivadan alınan İmpresyon örneklerinde epitel hücrelerden bazılarının çekirdekindeki kromatin değişikliklerine işaret etmiş, çekirdek ortasında yoğunlaşan, kıvrım yapan kromatin yapısı nedeniyle hücreye 'yılanvari' anlamına gelen 'snake-like' hücre adını vermiştir. Götz aynı görünümlü hücre tipine rastladığını bildirirken, Royer ve arkadaşları bazı Sikkalılarda bu hücrelerin saptandığını bildirmişlerdir. ^{3,7,36}

Liotet, daha detaylı olarak yaptığı çalışmalarda, yine aynı tekniği kullanarak, epitel hücrelerinde raket hücre oluşumu ve yılanvari hücre tipinin meydana gelişini keratinizasyona giden süreçte ara hücre tipleri olduğunu göstermiş, yılanvari hücrelerin yalnız bulber konjektivadan alınan örneklerde görüldüğünü belirtmiştir. Yine bu yazar patolojik süreç içinde goblet hücrelerinin gigantizm veya torbalanma şeklinde morfo-

lojik değişiklikler gösterdiğini bildirmiştir.Liotet,İmpresyon Sitolojisinin spesifikliğinin klinik testlere göre %87, duyarlılığının %100 olduğunu ifade etmektedir.³

Bu çalışmada elde edilen İmpresyon örneklerindeki histopatolojik değişiklikler,önceki çalışmalarla büyük uyum göstermektedir;Kuru Göz olgularında epitel hücrelerinde seperasyon,artmış anizositoz,squamöz metaplaziye giden hücre tiplerinin varlığı ortaya çıkmıştır.Normal olgularda görülmeyen raket hücre,piknotik hücre ve keratinize oluşumlar Kuru Göz olgularının çoğunda mevcuttur.Ancak yılanvari hücre tipine rastlanmamış,bu Liotet'in belirttiği gibi örneklerin palpebral konjoktivadan alınmış olmasına bağlanmıştır.Kuru Göz olgularında goblet hücrelerinin morfolojisindeki değişiklik, bu hücrelerin yer yer toplanmaları,Liotet'in belirttiği gibi,zar bütünlüğünü koruyarak adeta torbalanma biçiminde yığılmalarıdır.Bu çalışmada fark edilen ve diğer araştırmacıların belirtmediği bir özellik de Kuru Göz olgularına ait örneklerde yer yer epitel hücrelerinde şişme,ödematöz bir görünüm yanında hücreler arası polimorfonüveli lökositlerin infiltrasyonunun varlığı idi.Bu değişiklik antibiyotik tedavisine rağmen dokunun enfeksiyona bir cevabı olarak değerlendirilmiştir.

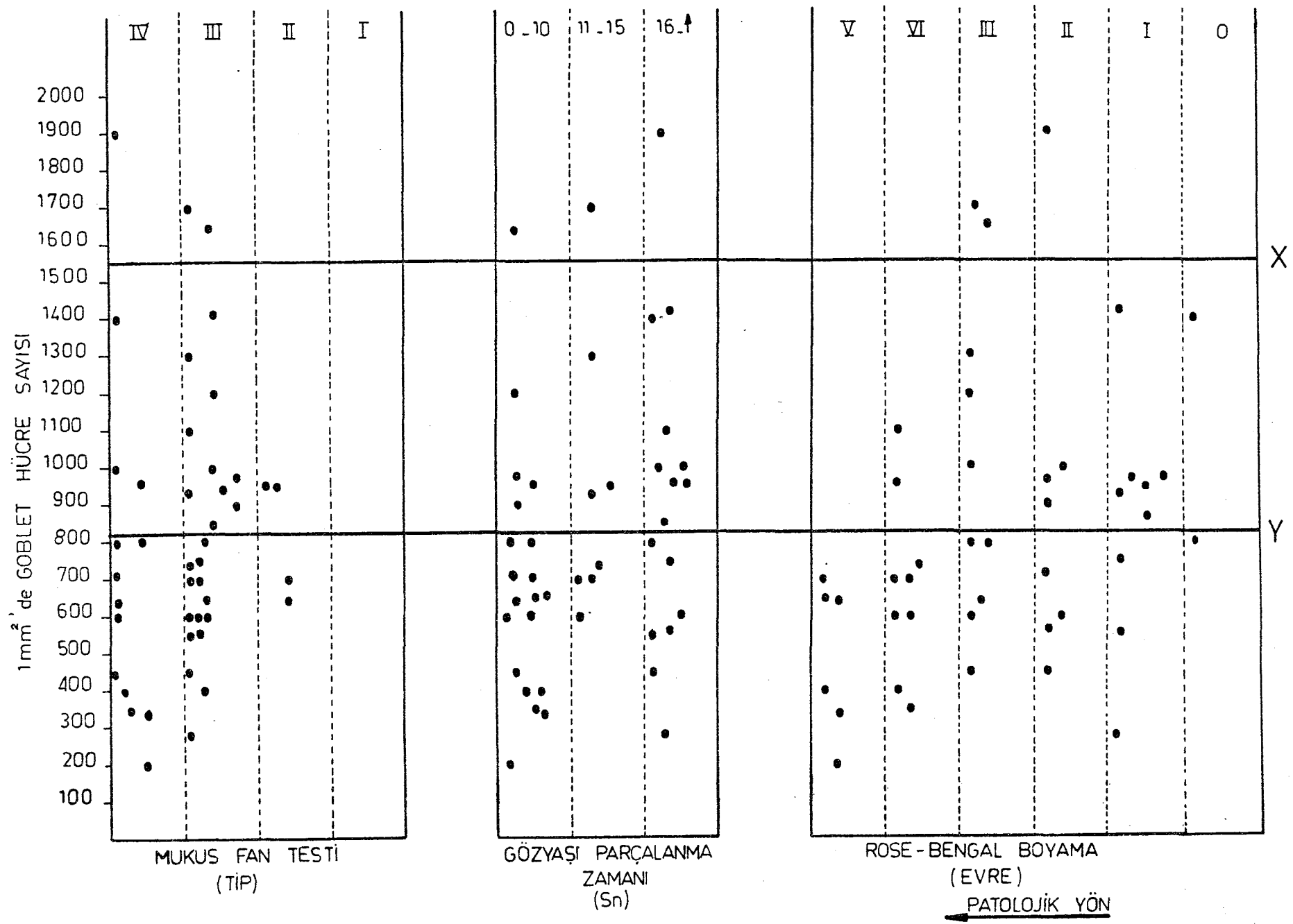
Kuru Göz grubuna ait örneklerde gözlenen histopatolojik değişiklikler kapak kenarına yakın bölgelerde yoğunlaşmakta, kenara çok yakın komşuluk gösteren konjoktiva epiteli keratinize epitel görünümünü almaktadır.Squamöz metaplazi sürecindeki ara hücre tipleri bu bölgeler içinde görülmüştür.Fornikse yakın bölgelerde ise normal epitel düzenine yakın görünüm mevcuttur.Dış ortamla teması fazla olan kapak kenarı ile gözyaşının az da olsa devamlı bulunduğu forniks bölgesi bu değişimi izah etmektedir.Yapılan araştırmalar keratinizasyonun bulber konjoktivada daha yoğun olduğunu göstermiştir.

Dış ortamla temasta olan oküler yüzeyleerin gözyaşının dis-fonksiyonu söz konusu olduğunda gösterdikleri histopatolojik değişimi İmpresyon Sitolojisi yöntemi ile göstermek Kuru Gözlerin tedavisinde takip aşamalarını belirlemekte önem kazanmaktadır.

Kuru Göz olgularında 1 mm²'e düşen goblet hücre sayısı ile aynı olgularda elde edilen Mukus Fan Testi, Gözyaşı Parçalanma Zamanı ve Rose Bengal Testi sonuçları topluca şekil IV'de gösterilmiştir. Ortalama goblet hücre sayısını gösteren Y çizgisi etrafında toplanan Kuru Göz olgularında tanı testleri sonuçları patolojik yönde yoğunlaşırken, Mukus Fan testinde daha belirgin diğerlerinde daha homojen bir dağılım göstermektedir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre Mukus Fan Testi ve Rose Bengal Testi, Gözyaşı Parçalanma Zamanına göre daha hassas testler olarak değer kazanırken, İmpresyon Sitolojisi metodu kantitatif ve kalitatif sonuçlarıyla patolojik tabloyu daha objektif bir şekilde izah etmektedir.

İmpresyon Sitolojisi, kolay uygulanabilen, ucuz, pratik, tekrarlanabilen ve invaziv olmayan bir metod olarak Kuru Göz olgularında uygulandığında, konjoktivanın epitel düzeni hakkında histopatolojik olarak çok değerli bilgiler veren tanı metodudur. Kantitatif sonuçlarıyla Kuru Göze sebep olan birçok hastalığın ayırıcı tanısında kullanılabilecek ve uygulanan tedavilere konjoktiva epitelinin cevabını araştırmakta uygun bir test gibi görülmektedir. Bu konuda yapılacak araştırmalara bu çalışmanın temel bilgiler getirdiği kanısındayız.



S O N U Ç

Haziran 1987-Ocak 1988 tarihleri arasında saptanan 22 Kuru Göz olgusunun 44 gözü ile 28 normal olgunun 56 gözü karşılaştırılmış, konvansiyonel tanı metotlarıyla elde edilen sonuçlar ve impresyon sitolojisi sonuçları tartışılmıştır.

Tanı testlerini uygulamadan önce her olgudan alınan konjoktiva kültür sonuçlarına göre Kuru Gözlerde olan enfeksiyona yatkınlık, başka araştırmalarda da gösterildiği gibi, bu çalışmada da anlamlı bir şekilde ortaya konmuştur. ($P < 0.001$)

Mucus Ferning Testi ile normal olgularda %85.70 Tip I ve II kristalizasyon saptanırken, Kuru Göz olgularında %90.91 Tip III ve IV kristalizasyon görünümü elde edilmiştir. Her iki grup arasında anlamlı bir fark vardır. ($P < 0.001$)

Gözyaşı Parçalanma Zamanı normal olgularda %25 10 sn'nin altında, %64.29 16 sn'nin üzerinde iken, Kuru Göz olgularında %50 10 sn'nin altında, %36.36 16 sn'nin üzerinde bulunmuştur. Bu test için de her iki grup arasında istatistiksel bir fark vardır. ($P < 0.001$)

Rose Bengal ile normal olguların %94.64'ü evre 0 ve I'de bulunurken, %5.36'ı evre II'de yer almaktadır. Kuru Göz olgularının ise %24.99'u evre 0 ve I'de, geri kalan %75.01'i evre II, III, IV, V'de dağılım göstermektedir. Bu fark da anlamlı bulunmuştur. ($P < 0.001$)

Tüm olgularda elde edilen normal sınırlardaki serum A vitamini konsantrasyonu ile sistemik etkiden bağımsız oküler yüzey değişiklikleri impresyon sitolojisi ile gösterilmiştir. Buna göre konjoktivadaki goblet hücrelerinin Kuru Göz olgularında azaldığı ve epitelde squamöz metaplazinin geliştiği görülmüştür. Gerek goblet hücre sayısı gerekse histopatolojik değişiklikler yönünden her iki grupta elde edilen bulgular istatistiksel olarak farklıdır. ($P < 0.001$)

Sonuçta; Mukus Ferning Testi ve Rose Bengal Testinin kuru göz tanısında hassas testler olduğu, Gözyaşı Parçalanma Zamanının film tabakasının instabilitesi hakkında iyi fikir verdiği, impresyon sitolojisi ile konjktiva epitelindeki histopatolojik değişikliklerin objektif bir şekilde gösterildiği söylenebilir.

Ö Z E T

22 Kuru Göz olgusu ile kontrol 28 Normal olgu gözyaşının kristalizasyonu, gözyaşı film tabakasının parçalanma zamanı, ve oküler yüzeyin Rose Bengal ile boyanma dereceleri yönünden karşılaştırılmış ve her olguda uygulanan İmpresyon Sitolojisi sonuçları tartışılmıştır.

Kuru Göz olgularının %90.91'de gözyaşı kristalizasyonu zayıf veya hiç görülmezken (Tip III ve IV), %50'sinde gözyaşı film tabakasının 10 sn'den daha kısa sürede parçalandığı, %75'de kornea epitelinde Rose Bengal ile boyanma ve filamentöz yapıların ortaya çıktığı gösterilmiştir (Evre II-V).

İmpresyon Sitolojisi sonuçlarına göre Kuru Göz olgularında goblet hücrelerinin sayıca azaldığı, konjunktiva epitelinde squamöz metaplazinin gelişmeye başladığı anlaşılmıştır.

Son yıllarda uygulanmaya başlanan ve objektif bulgular vermesi açısından değer kazanan İmpresyon Sitolojisi metodu, Kuru Göz olgularının tanı, ayırıcı tanı ve tedavilerinin takibinde uygulamaya girmekte ve önem kazanmaktadır.

E K L E R

EK I: Sellüloz asetat filtre kağıdı vasıtasıyla konjoktivadan alınan biyopsi örneğine uygulanan boyama protokolü:

Solüsyon	Zaman
1-Etil alkol %95	En az 10 dakika
2-Distile su	5 "
3-Periodik asit %0.5	3-5 "
4-Distile su	5 "
5-Schiff R.	5 "
6-Çeşme suyu	5 "
7-Hematoksilen	1 "
8-Çeşme suyu	En az 10 daldırma
9-Asit alkol	1 "
10-Çeşme suyu	" " 10 "
11-Amonyaklı su %1	1 "
12-Çeşme suyu	" " 10 "
13-Distile su	" " 10 "
14-Etil alkol %95 (2 banyo)	1'er dakika
15- " " %100(2 banyo)	1'er "
16-Ksilol (2 banyo)	1'er "
17-Kanada Balsamı ile tesbit	

K A Y N A K L A R

1. Leibowitz HM: Diagnosis and Management of Tear Film Dysfunction. Corneal Disorders. W.B. Saunders, 1984.
2. Sommer A: Field guide to the Detection and Control of Xerophthalmia. 2th edition, Geneva, World Health Organization pub, 1982.
3. Liotet S: L'œil Sec. Publié par la Société Française d'ophtalmologie, Paris, Masson, 1987.
4. Henkind P: The dry eye gets an A. Ophthalmology, 92: Editorial, 1985.
5. Egbert PR, et al: A simple conjunctival biopsy. Am. J. Ophthalmol., 84:6, 798-801, 1977.
6. Nelson JD, et al: Cellulose acetate impressions of the ocular surface, dry eye states. Arch. Ophthalmol., 101:1869-1872, 1983.
7. Royer J, et al: Empreinte conjonctivale dans le syndrome de kérato-conjonctivite sèche. Klin. Mbl. Augenheilk. 186:513-514, 1985.
8. Tseng SGG: Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. Ophthalmology, 92:728-733, 1985.
9. Nelson JD, Wright JC: Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. Arch. Ophthalmol., 102:1049-1051, 1984.
10. Milder B, Weil BA: The Lacrimal System. Norwalk, Appleton-Century-Crofts, 1983.
11. Duke-Elder S: Diseases of the outer eye. System of Ophthalmology, Vol VIII. London, Kimpton, 1965.
12. Duke-Elder, S: The physiology of the eye and of vision. System of ophthalmology, Vol IV, London, Kimpton, 1968.
13. Duane TD, Jaeger EA: Diagnosis and treatment of tear deficiencies. Clinical Ophthalmology, Vol IV, Philadelphia, Harper and Row, 1984.

14. Bengisu Ü: Göz hastalıkları, İstanbul, Başkan yayınları, 1983.
- 15- Newel FW: Ophthalmology, principles and concepts. 5th ed, St. Louis-Toronto-London, Mosby, 1982.
- 16- Miller SJH : Parson's disease of the eye, 16th ed, London, Churchill Livingstone, 1984.
- 17- Dilly FN: On the nature and the role of the subsurface vesicles in the outer epithelial cells of the conjunctiva, Brit. J. Ophthalmol. 69:477-484, 1985.
- 18- Kinoshita S, et al: Goblet cell density in ocular surface disease, Arch. Ophthalmol. 101:1284-1287, 1983.
- 19- Adams AD: The morphology of human conjunctival mucus, Arch. Ophthalmol. 97:730-734, 1979.
- 20- Abdel-Khalek LMR, et al: Morphological changes in the human conjunctival epithelium. I-in the normal elderly population, Brit. J. Ophthalmol. 62:792-799, 1978.
- 21- Ubels JL, et al: Retinol secretion by the lacrimal gland, Inves. Ophthalmol. Vis. Sci. 27:1261-1268, 1986.
- 22- Fırat T: Gözün fizyolojisi ve biyokimyası. Göz ve hastalıkları, Cilt I, Ankara, Emel matbaacılık, 1980.
- 23- Özçetin H: Uzun süreli kontakt lens sempozyumu. XX. Ulusal Türk oftalmoloji kongresi yayını, Bursa, 1986.
- 24- Fraunfelder FT, Roy FH: Current ocular therapy 2, W.B. Saunders comp., 1985.
- 25- Friedlaender MH: Allergy and immunology of the eye, Hagerstown, Harper and Row, 1979.
- 26- Wittpenn JR, et al: Detection of early xerophthalmia by impression cytology, Arch. Ophthalmol. 104:237-239, 1986.
- 27- Sommer A, et al: Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency, Lancet, II:585-588, 1983.

- 28-Sommer A: Effects of vitamin A deficiency on the ocular surface, *Ophthalmology*, 90:6, 592-600, 1983.
- 29-Sommer A, et al: Vitamin A responsive punctate keratopathy in xerophthalmia, *Am. J. Ophthalmol.* 87:330-333, 1979.
- 30-Fraunfelder FT, et al: Corneal mucus plaques, *Am. J. Ophthalmol.*, 83:191-197, 1972.
- 31-Abdel-Khalek LMR, et al: Morphological changes in the human conjunctival epithelium. II-In keratoconjunctivitis sicca, *Brit. J. Ophthalmol.* 62:800-806, 1978.
- 32-Tseng SCG, et al: Inhibition of conjunctival transdifferentiation by topical retinoids, *Invest. Ophthalmol. Vis. Scien.* 28:3, 538-542, 1987.
- 33-Tseng SCG, et al: Topical retinoid treatment for various dry eye disorders, *Ophthalmology*, 92:717-727, 1985.
- 34-Tseng SCG, et al: Possible mechanism for the loss of goblet cells in mucin-deficient disorders, *Ophthalmology*, 91:545-552, 1984.
- 35-Merner K: Snake-like appearance of nuclear chromatin in conjunctival epithelial cells from patients with keratoconjunctivitis sicca, *Acta Ophthalmol.* 58:849-853, 1980.
- 36-Götz ML, et al: Die Impressionszytologie als nicht invasive methode der bindehaut-biopsie und ihre ergebnisse, *Klin. Mbl. Augenheilk.* 188:23-28, 1986.
- 37-Ralph RA: Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes, *Invest. Ophthalmol. Vis. Scien.* 14:299, 1975.
- 38-Wright P: Filamentary keratitis, *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* 95:260, 1975.
- 39-Brown SR and Grayson M: Marginal furrows: A characteristic corneal lesion of rheumatoid arthritis. *Arch. Ophthalmol.* 79:563, 1968.

- 40-Krachmer JH and Laibson PR: Corneal thinning and perforation in Sjögren's syndrome, *Amer.J.Ophthalmol.* 78:917, 1974.
- 41-Van Bijsterveld OP: Diagnostic tests in the sicca syndrome, *Arch.Ophthalmol.* 62:47, 1966.
- 42-Duane TD, Jaeger EA: Ocular manifestations of connective tissue (collagen) diseases. *Clinical ophthalmology*, Vol V, Philadelphia, Harper and Row, 1984.
- 43-Gilbard JP, et al: A new rabbit model for keratoconjunctivitis sicca, *Inves.Ophthalmol.Vis.Sci.* 28:2, 225-228, 1987.
- 44-Gilbard JP, et al: Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca, *Arch.Ophthalmol.* 96:677-681, 1978.
- 45-Batellier L, Liotet S: Etude cytologique comparée des sécrétions conjonctivales et des frottis de raclage, *J.Fr. Ophthalmol.* 8:10, 653-657, 1985.
- 46-Seal SV, et al: Bacteriology and tear protein profiles of the dry eye, *Brit.J.Ophthalmol.* 70:122-125, 1986.
- 47-Tabarra JF, et al: Ocular ferning tests: A qualitative test for mucus deficiency, *Ophthalmology*, 89:712-714, 1982.
- 48-Rolando M: Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes, *Chibret int.J. Ophthalmol.* 2, 4, 32-39, 1984.
- 49-Kark JD, et al: Serum vitamin A (retinol) and cancer incidence in Evans county, Georgia, *JNCI*, 66:7-16, 1981.
- 50-Varley H, Gowenlock AH, Bell M: Practical clinical biochemistry, 5th ed, Vol II, London, William Heinemann, 1976.
- 51-Lemp MA: Recent developments in dry eye management, *Ophthalmol.* 94:10, 1299-1304, 1987.
- 52-Leibowitz HM, et al: Gel tears, a new medication for the treatment of dry eyes, *Ophthalmology*, 91:1199-1204, 1984.
- 53-Limberg MB, et al: Topical application of hyaluronic acid and chondroitin sulphate in the treatment of dry eyes, *Am. J.Ophthalmol.* 103:194-197, 1987.

- 54-Sommer A: Treatment of corneal xerophthalmia with topical retinoic acid. *Am.J.Ophthalmol.* 95:3,349-352,1983.
- 55-Smolim G, et al: Tretinoin and corneal epithelial wound healing, *Arch.Ophthalmol.* 97:545-546,1976.
- 56-Wright P: Topical retinoic acid therapy for disorders of the outer eye, *Trans.Ophthalmol.* 104:869-874,1985.
- 57-Hatchell DL, et al: Herpetic keratitis in experimental vitamin A deficiency, *Inves.Ophthalmol.Vis.Sci.* 28:2, 238-241,1987.
- 58-Natadisastra G, et al: Impression cytology for detection of vitamin A deficiency, *Arch.Ophthalmol.* 105:1224-1228,1987.
- 59-Özdamar K: Biyoistatistik, 1. baskı, Eskişehir, Bilim Teknik yayınevi, 1985.
- 60-Ögüt MS ve ark.: Sjögren sendromunun klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, *Oftalmoloji gazetesi*, 18:17-21, 1988.
- 61-Fye KH, Sack KE: Rheumatic disease in: Basic and clinical immunology, Calif., Lange-Medical pub. 423-451, 1984.
- 62-Moore CP, et al: Density and distribution of canine conjunctival goblet cells, *Inves.Ophthalmol.Vis.Sci.* 28:12, 1925-1932, 1987.