

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**TETRAHİDROCANNABİNOİD (ESRAR) BAĞIMLILIĞININ OKÜLER
YÜZEY ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. KAYHAN MUTLU

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TONGABAY CUMURCU

MALATYA 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimimde emeği geçen, teorik bilgi, pratik becerilerimi kazanmamda ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları bulunan çok değerli hocam Prof. Dr. Tongabay CUMURCU' ya,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Turgut Yılmaz, Prof. Dr. Tongabay Cumurcu, Prof. Dr. Selim Doğanay, Doç. Dr. Abuzer Gündüz, Doç. Dr. Soner Demirel, Doç.Dr. Penpegül Fırat, Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan Genç, Yard. Doç. Dr. Nihat Polat, Yard. Doç. Dr. Seyhan Dikçi 'ye,

Tezimin hazırlanması aşamasında, bana her türlü desteği veren Psikiatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Birgül Cumurcu 'ya, Patoloji Anabilimdalı öğretim üyesi Doç.Dr. Emine Şamdancı 'ya, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Saim Yoloğlu 'na Doç. Dr. Cemil Çolak'a ve Hmş. Nazire Bulam'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, birçok anıyı paylaştığım, kadirşinas, özverili, iyi niyetli ve bir o kadarda çalışkan asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm klinik, servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, sevgi ve desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Kayhan MUTLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Esrar Bağımlılığı	3
2.1.1. Esrarın Etkileri	5
2.1.2. Bağımlılık	6
2.1.3. Tedavi	8
2.2. Oküler Yüzey	8
2.2.1. Kornea	9
2.2.2. Konjoktiva	11
2.2.3. Gözyaşı Film tabakası.....	13
2.3. Kuru Göz	20
2.3.1. Kuru Göz ve Oküler Yüzey Hastalıkları Tanısında Kullanılan Yöntemler	21
2.3.2. Kuru Göz ve Hiperosmolarite	30
2.3.3. Kuru Göz ve Oküler yüzey Enflamasyonu.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	40
SONUÇ	45
ÖZET	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Gözyaşının Fiziksel Özellikleri, Bileşenleri ve Elektrolitleri	14
Tablo 2: Kuru Göz Sınıflandırması (DEWS)	22
Tablo 3: Grupların Yaş Dağılımı	38
Tablo 4: Grupların Sferik Eşivalan Dağılımı	38
Tablo 5: Grupların GİB Dağılımı	39
Tablo 6: Oküler Yüzey Parametreleri	39



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Tetrahidrocannabinoidin Formülü	3
Şekil 2:	Korneanın Tabakaları	9
Şekil 3:	OSDİ Skorlama Sistemi Anketi	23
Şekil 4:	Oxford Skalası	25
Şekil 5:	İmpresyon Sitolojisi İçin Örnek Alımı	33
Şekil 6:	3 Grup İçin Göz Kırpma Gecikmesinin Şematik Görünümü ...	40
Şekil 7:	Glokom Hastalarında Marihuana ve Plasebo İçimi Sonrası Ortalama GİB Karşılaştırması	43



KISALTMALAR DİZİNİ

BUT:	Tear Film Breakup Time
Ca:	Kalsiyum
CBR:	Kanabinoid Reseptörleri
Cl:	Klor
Cu:	Bakır
DEQ:	Dry Eye Questionaire
DEWS:	Dry Eye Workshop
DGS:	Disfonksiyonel Gözyaşı Sendromu
DH:	Dendritik Hücre
EGF:	Epidermal Büyüme Faktörü
Fe:	Demir
GİB:	Göz İçi Basınç
GKZ:	Gözyaşı Kırılma Zamanı
HCO ⁻³ :	Bikarbonat
HGF:	Hepatosit Büyüme Faktörü
Ig:	İminoglobulin
IL:	İnterlokin
K:	Potasyum
Kg:	Kilogram
L:	Litre
mg:	Miligram
Mg:	Magnezyum
ml:	Mililitre
mm:	Milimetre
mmHg:	Milimetre Civa
Mmol:	Milimol
MUC:	Müsin Benzeri Glikoprotein
Na:	Sodyum
NEI:	Amerika Birlesik Devletleri Ulusal Göz Enstitüsü

OSDI:	Ocular Surface Disease Index
Osm:	Osmol
PAS:	Periyodik Asit Shift
PO4:	Fosfat
sn:	Saniye
SPSS:	Statistical Packages for the Social Sciences
TGF:	Tümör Büyüme Faktörü
THC:	Tetrahydrocannabinoid
TNF:	Tümör Nekroz Faktörü
VIP:	Vazoaktif İntestinal Polipeptit
WHS:	Womens' Health Study



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bağımlılık, kullanılan maddeye gelişen tolerans sonucunda giderek artan miktarda kullanma isteğinin oluştuğu, kişinin sosyal yaşantısını fiziksel ve ruhsal sağlığını bozmasına rağmen kullanmaya devam ettiği ve maddenin alımının azaltıldığında yoksunluk belirtilerinin ortaya çıktığı durumdur. ¹

Madde bağımlılığı giderek büyüyen bir toplumsal bir sorun haline gelmektedir. Madde bağımlılığı bireyin ve toplumun sağlığını bozmaktadır. Bu sebeple sadece tıp alanının değil aynı zamanda sosyal bilimlerin de üzerinde çalıştığı bir konudur. Madde kullanımı, miktarı ve zamanı oranında kişilerin sağlıklarını bozmaktadır. Bağımlılık yapan maddelerin içerdikleri etken maddelere göre etkileri ve zararları farklıdır.

Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmada alkol bağımlılığının gözyaşı film tabakası üzerindeki etkileri ve impresyon sitolojisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada alkol bağımlılarının Schirmer, Gözyaşı Kırılma Zamanı (GKZ) ve impresyon sitolojilerinin normal popülasyondan farklı olduğu keşfedilmiştir.² Kliniğimizde yapılan bir başka çalışmada kronik alkolizmin konjoktiva florasını etkileyip florayı değiştirdiği bulunmuştur. ³

Steinmetz ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladığı çalışmaya göre kronik kanabinoid kullanımında beyincikte kanabinoid reseptörleri (CB1R) downregüle olmakta ve bunun sonucunda göz kırpma refleksi gecikmektedir. Bu çalışmada Elektro Myelo Grafi (emg) yardımı ile göz kırpma refleksindeki gecikme incelenmiştir, ancak bu çalışmada oküler yüzey bulgularına odaklanılmamıştır.⁴

Oküler yüzey kornea, konjoktiva ve gözyaşı film tabakasından oluşan, göz kapaklarının ve sinir sisteminin işlevlerinden etkilenen birçok elamandan oluşan çoklu sistemdir. Oküler yüzey tüm bu sistemlerin uyum içerisinde çalışmasıyla sağlıklı kalabilir. Oküler yüzey bileşenlerinde meydana gelecek değişiklikler oküler yüzeyde hasara, oküler yüzey hasarı da gözde rahatsızlık hissi, görsel bozukluk ve gözyaşı film instabilitesi ile sonuçlanmaktadır. Korneal boyanma paternlerinin değerlendirilmesi, (GKZ), Schirmer testi ve impresyon sitolojisi gibi testlerle oküler yüzey değerlendirilebilir.⁵

İmpresyon sitolojisi tekniği noninvaziv bir metod olmakla birlikte, alınan örneklerde hücre seviyesinde değerlendirme yapılabilmesi sebebiyle oküler yüzey hakkında değerli bilgiler veren, uygulaması kolay, maliyet etkin ve yaygın kullanılan bir methodtur. ^{6,7}

Kliniğimizde daha önce yapılan iki ayrı çalışmada madde bağımlılığının bir türü olan alkol bağımlı bireylerde oküler yüzeyde ve konjoktival florada normal bireylere göre anlamlı farklılıklar tespit edilmişti.^{2,3} Madde bağımlılığının bir başka türü olan Tetrahidrocannabinoid (THC) bağımlılığı sistemik etkileri iyi araştırılmış bir konudur. Literatürü araştırdığımızda THC'in göz içi basıncı (GİB) üzerine etkilerinin çalışıldığının ancak, gözyaşı fonksiyonları ve oküler yüzey arasındaki ilişkinin daha önceden çalışılmamış olduğunu gözlemledik. Bu sebeple çalışmamızda THC bağımlısı olan bireylerle dermografik özellikleri benzer olan kontrol grubunun Schirmer, GKZ ve impresyon sitolojilerini karşılaştırarak, THC nin oküler yüzey üzerine etkilerini araştırmayı planladık.



2. GENEL BİLGİLER

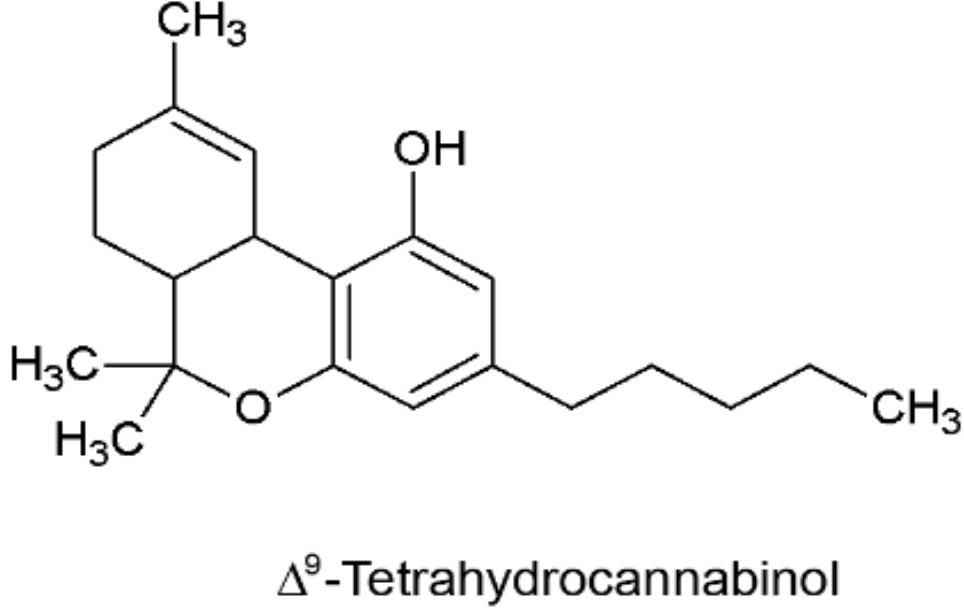
2.1 Esrar Bağımlılığı



Tütün ve alkolden sonra tüm dünyada en çok kullanılan keyif verici madde esrardır. Esrar, hint keneviri bitkisinin (*cannabis sativa*) kahverengi/yeşil çiçeklerinin karışımından, tohumlar, saplar ve yapraklarından oluşmaktadır. Halk arasında ot, joint, sarıkız, kuru, derman olarak da bilinir. İşleniş biçimine göre marijuana, gubar, ganja gibi farklı isimler verilir. 400 den fazla kimyasal içermektedir. Genellikle sigara şeklinde tüketilir. Kova veya bong adı verilen nargileye benzeyen bir yöntem ile buharını içe çekmek yoluyla da kullanılmaktadır. Esrarın bir başka kullanım şekli de çay olarak içilmesi ya da kek hazırlanmasıdır.^{8,9} Esrar günümüzde dünyada en çok üretilen ve tüketilen yasadışı, bağımlılık yapan madde haline gelmiştir.¹⁰ Cannabinoid reseptörleri insan beyninin kavrama, hafıza, ödül, motor koordinasyon ve acı algısı işlevlerinden sorumlu bölümlerinde yerleşmiştir.⁸

Tarihte ilk olarak Çin İmparatoru Shen-Nung (M.Ö. 2737) esrarın sıtma ve romatizmaya karşı etkili oluşundan bahsetmiştir. $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinoid ($\Delta 9$ -THC) 1964'te

izole edilmiştir ve cannabinoid reseptörleri (CB1 ve CB2) 1980'lerde keşfedilmiştir ^{11,12}. (Şekil 1)



Şekil 1: THC nin formülü ¹³

1980'li yıllardan itibaren CB1/CB2 reseptör agonistleri olan Δ^9 -THC (Dronabinol; Marinol) ve sentetik analogu, Nabilone (Cesamet) kemotrapinin sebep olduğu bulantı ve kusma için kullanılmıştır. Sonrasında Dronabinol AIDS hastalarında kaşeksi tedavisi için kullanılmıştır. Δ^9 -THC içeren bir diğer ilaç Sativextir, Kanada'da 2005 yılında erişkinlerde multiple sklerozis ve bazı kanser hastalarında oluşan nöropatik ağrının tedavisi için ek ajan olarak lisanslandırılmıştır ^{12,14-16}. Bugün terapötik amaçlarla çok sayıda cannabinoid reseptör agonisti üretilse de cannabinoid bileşiklerinin medikal kullanımı, bağımlılık potansiyellerinden dolayı kısıtlıdır. Yine de nöropatik ve inflamatuvar ağrıyı azaltıcı özelliği olduğu, travma sonrası stres bozukluğu, travmatik beyin hasarı, multiple skleroz, intestinal bozukluklar, hemorajik kardiyojenik ve septik şok, damar sertliği, hipertansiyon, glokom ve Parkinson hastalığı gibi klinik durumlarda faydalı olabildiği bilinmektedir. ^{12,16}

Dünya Sağlık Örgütü'ne (ICD-10'a) göre esrar kullanımı ile ilişkili ortaya çıkabilecek bozukluklar, cannabis kullanımına bağlı davranışsal ve ruhsal bozukluklar adı altında incelenmektedir.

Cannabis kullanım bozuklukları:

- Akut zehirlenme
- Deliryumla birlikte akut zehirlenme
- Bağımlılık sendromu
- Zararlı kullanım
- Psikotik bozukluk (sanrılı varsanlı psikotik bozukluk)
- Başka ruhsal ve davranışsal bozukluklar (anksiyete bozukluğu) ⁹

2.1.1 Esrarın Etkileri

Esrar, beyindeki cannabinoid reseptörleri ile etkileşerek mesolimbik ödül sistemi sinapslarında dopamin salınımını artırır. İki tip cannabinoid reseptörü tanımlanmıştır. Tip 1 cannabinoid reseptörü (CB1) beyinde yer alır ve G proteinlerini etkileyerek adenilat siklaz ile iyon kanallarını modüle eder. Tip 2 cannabinoid reseptörü (CB 2) ise immün sistemde yer alır ve cannabisin immünolojik etkilerinden sorumludur. ^{12,16} Anandamid bu reseptörleri etkileyen endojen bir nöromedyatördür. Beyinde çeşitli psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde rol alan ortak yollardan yola çıkarak, cannabinoid reseptör antagonistlerinin şizofreni ve diğer madde bağımlılıklarının tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. ⁹ Cannabinoid reseptörlerinin bağımlılık gibi istenmeyen etkileri daha çok beyindeki CB1 reseptörlerine bağlıdır. Antiemetik, ağrı kesici, kanser hücre proliferasyonunu engelleyici ve kardiyovasküler sistemi düzenleyici özellikleri santral sinir sistemi dışında kalan CB1 ve/veya CB2 reseptörlerine bağlıdır. ¹⁶ Bu reseptörlere spesifik etki edecek bağımlılık potansiyeli bulunmayan agonistler üzerinde çalışılmaktadır.

Esrarın duman soluyarak kullanımı sonrası etkileri 10-30 dakika içinde başlar ve yaklaşık 3 saat sürer. Ağız kuruluğu, taşikardi, konjunktivalarda kızarıklık ve iştah artışı gözlenir. ⁹ Kalp atışında artış ve kan basıncı düzeyinde değişim esrar kullanımına bağlı etkiler arasında sayılabilir. Esrar kullandıktan sonra ilk bir saat içindeki kalp krizi geçirme riskinin normalden dört kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. ¹⁷ Psikolojik etkileri arasında renk, ses ve zaman algısında değişiklikler, öfori, gevşeme sayılabilir. İnhibisyonun kalkması, konsantrasyon ve koordinasyon kaybı ile birlikte sosyal içe çekilme gözlenebilir. Kullanımı takiben panik, korku, kuşku hali ortaya çıkabilir. Duman inhalasyonu yoluyla kullanımı

sonucu akciğerlerde bronşit ve kanser oluşum riski sigaraya nazaran 5 kat daha yüksektir. ¹⁸ Kronik esrar kullanımı, isteksizlik, edilgenlik, psikomotor yavaşlama, üretim yapamama gibi distimik bozukluğa benzer bir tablo oluşturabilir. ⁹ Esrar kullanımına bağlı psikotik bozukluklar kullanımdan kısa bir süre sonra gelişmekte ve çoğunlukla kötülük görme sanrıları ya da kıskançlık sanrıları şeklinde olmaktadır. Genellikle bu psikotik belirtiler kişiden kişiye değişebilmekle birlikte bir gün sürmektedir. Esrar, kalıcı psikoza da yol açabilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde esrar kullanan bireylerde şizofrenik bozukluk gelişme riskinin 6-7 kat arttığı gözlenmiştir. Yüksek dozda esrar alınması halinde toksik deliryum gözlenebilir. ¹⁹

Oküler etkileri

Cannabisin GİB üzerine etkileri iyi çalışılmış bir konudur. Ancak oküler yüzey üzerine etkileri iyi bilinmemektedir. Steinmetz ve ark. 2012 yılında, cannabis bağımlılığının beyincikteki CB1 reseptörlerini downregüle edip göz kırpma reflexini yavaşlatabileceği hipotezi ile bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada halen cannabis bağımlısı olan ve düzenli cannabis kullanan bir grup, eskiden cannabis bağımlısı olup en az 1 haftadır kullanmayan 1 grup ve hiç cannabis kullanmamış kontrol grubu olarak 3 grubun elektro miyelografik çalışma ile uyarı sonrasında göz kırpma cevapları karşılaştırılmıştır. İstatiksel analiz sonunda 3 grup arasında göz kırpma refleksinde farklılık saptanmamıştır. ⁴

Canabis ve marihuananın göz içi (GİB) basıncını azaltan etkisi daha önce farklı çalışmalarda sağlıklı gönüllü bireyler ve açık açılı glokom hastaları üzerinde gösterilmiştir. ^{20,21} Ancak GİB’ni hangi mekanizma ile azalttığı kesin olarak anlaşılamamıştır. Tavşanlarda intravenöz uygulanan Tetrahidrocannabinoid (THC) nin total dışaakımı artırdığı basınç – perfüzyon metodu ile gösterilmiştir. ^{22,23} Topikal uygulanan Δ 9-THC oküler basınç üzerinde etkili olmamıştır. ²⁴ CB1 Reseptörleri immünofloresan çalışmalarla rat, sığır ve insanların silier epitelinde ve trabeküler ağında gösterilmiştir. Bu bilgi ışığında cannabinoidlerin aköz üretimin azaltarak ve/veya trabeküler dışa akımı artırarak GİB’ni düşürebileceği öne sürülmüştür. ²⁵⁻²⁷

2.1.2 Bağımlılık

Günümüzde esrarın bağımlılık potansiyelinin kısıtlı olduğu, bağımlılık yapsa bile daha çok psikolojik bağımlılık yaptığına ilişkin yanlış bir kanı hakimdir. Esrar kullanımının fiziksel ve psikolojik bağımlılık yapabileceği çalışmalarla gösterilmiştir. Esrar bağımlılığı ayrı bir tanı olarak DSM-IV ve ICD-10 gibi sınıflandırma sistemlerinde yer almaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü tanı ölçütlerine göre (ICD-10) aşağıdakilerden üç ya da daha fazlası son bir yıl içinde kişide bulunuyorsa o zaman o kişi esrar bağımlısı kabul edilir.

- Esrar içmek için güçlü bir istek olması
- Esrar alma davranışını denetlemede güçlük (alınan esrar miktarını ayarlayamama, kullanım süresini ayarlayamama, başarısız bırakma girişimleri)
- Esrar kullanımı azaltıldığında ya da bırakıldığında tipik yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması
- Esrar ile gerekli iyilik halini elde etmek için (rahatlık, sarhoşluk, keyif) gittikçe artan miktarlarda esrara gereksinim duyma (tolerans gelişimi)
- Esrarı elde etmek, kullanmak ve etkilerini gizlemek için harcanan zaman ve çabanın diğer ilgi ve uğraşılara yer veremeyecek şekilde giderek artması
- Aşırı esrar kullanımı nedeni ile ruhsal, sosyal, fiziksel zararlar ortaya çıkmasına rağmen esrar kullanımını sürdürme.⁹

Diğer madde kullanımı bozukluklarında olduğu gibi esrar kullanımı sebeplerinde ergenler ve genç erişkinlerde gözlenebilen özenti, akran baskısı, disinhibisyon ve heyecan arayışının rol oynadığı düşünülmektedir. Heyecan arayışının belirgin olduğu genç bireylerde esrar kullanan akran varlığı, akranların kullanım baskısı esrar bağımlılığı riskini artırmaktadır.⁹

Esrara karşı hızlı bir tolerans geliştiği gösterilmiştir. İkinci kullanımdan itibaren toleransın sıklıkla başladığı iddia edilmektedir. Thomas ve ark. yaptığı çalışmada, esrar bağımlılarının %35'i istedikleri halde esrarı bırakamadıklarını, %24'ü esrar kullanımı yüzünden yaşadıkları sorunlara rağmen kullanmaya devam ettiklerini ve %13'ü tüketimlerini kontrol altında tutamadıklarını gözlemlenmiştir. Kullanıcıların %20'si, esrar kullanmadıkları zaman gerginlik ve huzursuzluk hissettiklerini ifade etmişlerdir.²⁸

Yapılan bir başka araştırmanın sonuçlarına göre esrar bağımlılarının sadece yüzde 10'u esrar kullanmayı bırakmayı istemektedir veya denemektedir. Kullanıcıların çoğu olumsuz zararlarına maruz kalmalarına rağmen kullanıma devam etmekte ve esrarı bırakmanın çok zor olduğunu ifade etmektedir.²⁹ Sık kullanım bağımlılığın görülme sıklığını artırma eğilimindedir. Haftada birkaç kez ve uzun süre esrar kullananlarda bağımlılık görülme insidansının %57 ile %92 arasında değiştiği saptanmıştır.^{30,31} Madde bağımlısı genç yetişkinlerin madde kullanmaya genellikle esrar içerek başladığı, ağır kullanıcıların daha önce esrar kullanmayanlara göre diğer maddeleri kullanmaya 140 kat daha fazla meyilli oldukları gösterilmiştir.¹⁹ Benzer şekilde İstanbul'da yaşayan öğrencilerdeki riskli davranışları araştıran bir çalışma esrar bağımlılarında diğer maddelerin kullanım riskinin oldukça yüksek

olduğunu göstermiştir. Esrar kullananlarda kullanmayanlara göre uyuşturucu hap kullanma riski 23 kat, ecstasy kullanma riski 34 kat, uçuşu madde kullanma riski 10 kat ve eroin kullanma riski 17 kat daha fazla bulunmuştur.³²

2.1.3 Tedavi

Esrar Yoksunluğu Tedavisi

Esrar ile ilişkili bozuklukların tedavisi genellikle ayaktan, poliklinik şartlarında bireysel veya grup terapisi şeklinde yürütülür. Esrarın istenildiği zaman kolaylıkla bırakılabilen bir madde olduğuna ilişkin görüşlerden hayvan deneyi sonuçları ve ortaya çıkan klinik kanıtlardan sonra uzaklaşmıştır. Esrar kesilme belirtileri genellikle ruhsal (huzursuzluk, anksiyete, uykusuzluk) ve davranışsal düzeyde olmasına rağmen; somatik bulgular da (ellerde titreme, iştah değişikliği, kilo kaybı vb.) tabloya sıklıkla eşlik eder. Kesilme belirtileri kullanım bırakıldıktan sonra 3-12 saatte başlar1-2 günde en şiddetli halini alır ve 4-5 gün süreyle devam eder. Esrar kesilme belirtileri için kullanılacak farmakoterapilere yönelik ilgi artarken, bu konuda henüz kontrollü klinik çalışma yoktur. Bupropion, naltrekson, valproik asit ve nefazodonla yapılan insan çalışmaları olumsuz sonuçlanmıştır.⁹

Esrar Bağımlılığı Tedavisi

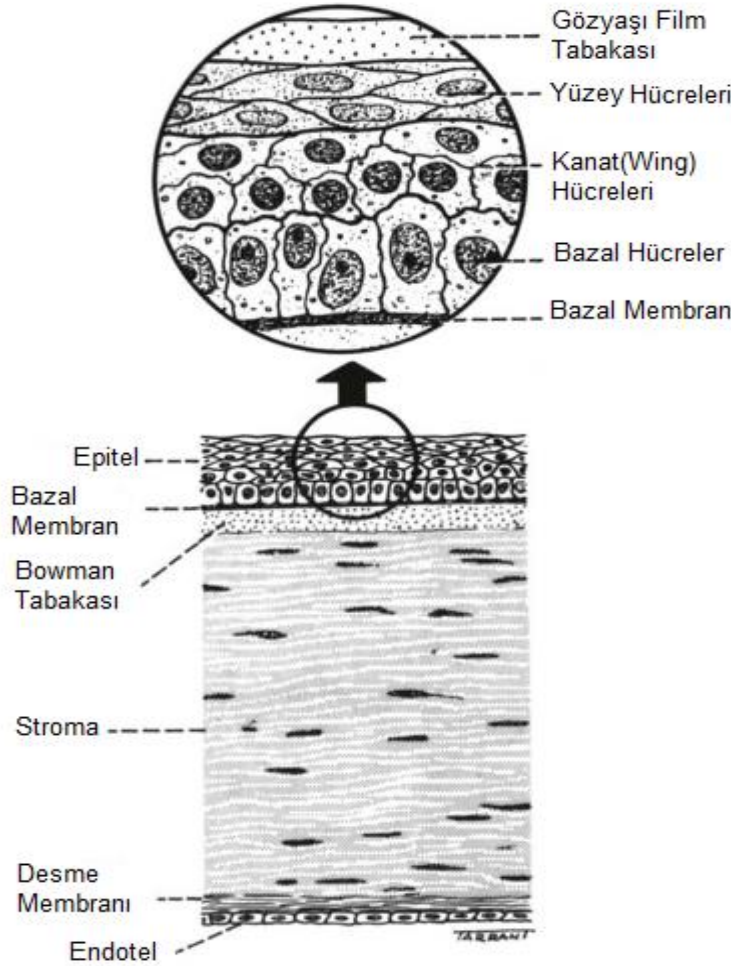
Arındırma tedavilerinde hekimlerce ortak kabul gören bir yaklaşım olmadığı gibi nüks önleyici bir farmakolojik ajan da yoktur. Daha çok psikososyal tedavi modelleri tercih edilir. Esrar bağımlılığında kullanılan psikososyal tedaviler motivasyonel yaklaşımı ve daha sık tercih edilen başa çıkma becerileri kazandıran nüks önleyici yaklaşımı içermektedir. Her iki tedavi biçiminin de esrar bağımlılığının tedavisinde etkilidir. Ancak 2 haftalık arınmadan sonra bile 6 aylık izlemde esrar bağımlılarında 3 hastanın 2sinde nüks gözlenmiştir. Psikososyal tedavi yaklaşımları üzerine çalışma sayısı çok fazla olmamasına rağmen özellikle daha yoğun tedavilerde genel olarak olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Esrar bağımlılığının tedavisi sırasında ya da esrarın kesilmesinden sonra depresyon gelişebildiği için esrar bağımlılığının tedavisinde antidepresif ajan kullanımına artan bir ilgi vardır.⁹

2.2 Oküler Yüzey

Oküler yüzey kornea epiteli, konjonktiva ve gözyaşı film tabakası olmak üzere 3 ana komponentten oluşur. Bu yapıların normal fonksiyonunu devam ettirebilmesi için kapakların, göz kırpması refleksinin ve oküler yüzeyi oluşturan yapıların innervasyonunun, damarlanmasının ve hormonal faktörlerin sağlıklı olması ve normal olarak çalışması gereklidir.

2.2.1 Kornea

Kornea erişkinde ortalama yatay çapı; 12.6 mm, dik çapı; 11.7 mm olan şeffaf ve avasküler bir dokudur. Kornea ön yüzünün ortalama eğrilik çapı 7.8 mmdir. Korneanın ön yüzünün kırma gücü 48 dioptri, arka yüzünün kırma gücü -5.8 diyoptridir. Korneanın arka yüzeyi daha eğiktir, bu sebeple kornea santrali periferik göre daha incedir. Kornea santralde 0.52 mm periferde 0.65 mm kalınlığındadır. Kornea histolojik olarak 6 ayrı tabakadan oluşmaktadır: epitel, Bowman membranı, stroma, ön Descemet tabakası (Dua tabakası), Descemet membranı, endotel. En dış tabaka olan epitel tabakası, oküler yüzeyi oluşturan kornea tabakasıdır.³³⁻³⁶



Şekil 2: Korneanın Tabakaları³⁷

Kornea Epiteli: Kornea epiteli çok katlı nonkeratinize skuamöz epitel yapısında, olan kornea kalınlığının % 10 (0.05 mm)'unu oluşturan korneanın en dış tabakadır. Mükemmel bir optik yüzey için sağlıklı bir epitel ve gözyaşı film tabakasına ihtiyaç vardır. En derinde tek sıra bazal hücreler, ortada 2-3 sıra kanat hücreler ve en yüzeyde 2-3 sıra yüzey hücreler

bulunur. Bazal hücreler tek katlı küboidal yapıda bazal membrana hemidesmozomlarla bağlanmış hücrelerdir ve mitoz bölünme yeteneğine sahiptir. Bazal hücrelerin üzerinde ince yapıda kanat (wing) hücreleri yer almaktadır. Kanat hücreleri, bazal bölgeden yukarıya doğru göç ederek ara ve yüzeyel hücreleri oluşturur. Yüzey hücreleri ince 2-3 sıra poligonal hücrelerden oluşur. En üstteki hücrelerin yüzeyinde bulunan mikrovillus ve mikroplikata yapıları yüzey alanını genişleterek müsin absorpsiyonunu artırır. Yüzeyel hücreler bir iki haftada bir yenilenerek gözyaşına dökülür. Yüzeyel epitel hücrelerinde yenilenme kapasitesi çok iyi olduğu için yüzeyel epitel hasarında korneada skar oluşmaz. Gözyaşının stromaya geçişini yüzey hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantılar önler. Kornea epiteli içerisinde, epitel kökenli olmayan hücreler de bulunmaktadır. Histiyositler, lenfositler, makrofajlar ve pigmente melanositler korneanın periferinde yer alan hücrelerdir. Antijen sunan Langerhans hücreleri de benzer şekilde korneanın periferinde bulunan ve keratitte santrale ilerleyen hücrelerdir.^{34,35,38}

Epitel bazal membranının hücrelerin bölünmesi, tutunması, plorifasyonu ve diferensiyasyonu sırasında hücreye destek görevi vardır. Elektron mikroskopide açık izlenen lamina lucida ve koyu izlenen lamina densa olarak iki tabaka halinde gözlenir. Epitel bazal membranı, tip IV kollajen, laminin ve diğer proteinleri içeren, bazal epitel hücreleri tarafından salgılanır. Bazal membran ve bazal hücreler arasında hemidesmozom adı verilen bağlantılar bulunur. Hemidesmozomlardaki anormallikler persistan epitel defektlerine veya tekrarlayan korneal erozyonlara neden olur. Bazal membran hasarlanmadan 6 hafta sonra rejenerer olur. Bu süreçte yeni oluşan bazal membran stromaya zayıf bağlıdır.^{34,36}

Stromanın yüzeyel kısmı bowman tabakasını oluşturur. Bowman tabakası stromanın ön bölümünde yer alır, kısa kollajen liflerden oluşur ve 8-10 µm kalınlığında hücre içermeyen bir yapıdır. Bowman tabakasının rejenerasyon yeteneği olmadığı için yaralanması durumunda skar oluşumu izlenir. Bowman tabakası bariyer görevi görerek epiteldeki patolojilerin stromaya yayılmasını önler.³⁵

Stroma kollajen ve proteoglikandan oluşan ekstraselüler matriksten ve bunları üreten keratositlerin oluşur, bowman tabakası altında yer alır. Stroma kornea kalınlığının % 90'ını oluşturmaktadır yaklaşık 500 µm kalınlığındadır. Korneanın kuru ağırlığının %80 ini kollajen lifler oluşturur. Kollajen fibriller lameller şeklinde dizilmiştir, stromanın ön 1/3'lük kısmında oblik, arka 2/3 lük kısmında ise paralel düzenlenmiştir. Keratositler stromanın ana hücreleridir. Yassı ve uzun olup sürekli sindirilir ve yeniden sentezlenirler. Keratosit sayısı ön stromada yoğundur stromanın arkasına doğru azalır. Ekstraselüler matriksin ana glikozaminoglikanları keratan sülfat ve kondroitin sülfattır, ekstraselüler matriks tip I,V,VI

kollajen, dekorin ve lumikan adı verilen proteoglikanlar içerir. Korneanın saydam olmasını bu matrikse gömülü kollajen liflerin kafes şeklindeki dizilimi sağlar. Stromanın %78 oranında su içermesi korneal saydamlığın devamında çok önemlidir. Epitel tabakanın bariyer yapısı ve endotel tabakanın pompa fonksiyonu korneal hidrasyonun kontrolünden dolayısıyla korneal saydamlığın sağlanmasından sorumludur³⁵. (Şekil 2)

Descement membranı, ince kollajen fibrillerden oluşan kornea endotelinin bazal membranıdır. Doğumda 3 mikrometre, erişkinde 10-12 mikrometre kalınlığındadır. Stromadan farklı olarak tip IV kolajen içerir. Descement membranı stromadan kolaylıkla ayrılabilir. İridokorneal açığa 2 mm uzaklıkta son bulur. Stromaya komşu öndeki kısım embriyonel hayatta glikoproteinler ve kollajen liflerden oluşmuştur. Endotele komşu olan kısmı hasarlandığında endotel tarafından tekrar salgılanabilir. Kornea stroması ve descement membranı arasında kalan 6. Kornea tabakası Dua tarafından 2013 yılında tanımlanmıştır.^{33,35}

Endotel tabakası tek katlı heksagonal hücrelerin birbirine sıkıca bağlanarak mozaik patern oluşturması ile meydana gelir. İlk defa Vogt 1918 de tek sıra hücreleri gözlemlemiştir. Endotelin rejenerasyon yeteneği yoktur, defektif alan hücrelerin genişleyip yayılması ile kapatılmaya çalışılır. Doğumda 4000/mm² olan hücre sayısı erişkinde 2500/mm²'ye iner. Endotel hücrelerinde metabolik aktivite yüksektir. Stromanın su içeriğini düzenleyerek korneanın saydamlığını korunmasında görev alır. Hücre sayısı 400/mm²'ye gerilirse korneal ödem oluşur.

Korneada vasküler yapı bulunmamaktadır. Korneanın sinirleri duyuşal sinirlerdir, N.trigeminusun oftalmik dalı ve uzun silier sinirler ile innerve olur. Sinir uçları, stromada, Bowman tabakası altında ve epitelde sonlanır. Korneal sinirler ağrı ve soğuk duyularına, ısı ve dokunma duyusuna göre daha hassastırlar. Korneanın santral duyarlılığı periferine göre daha fazladır.³⁴⁻³⁶

2.2.2 Konjonktiva

Konjonktiva göz küresinin kornea dışındaki ön kısmını ve kapakların arka yüzeyini örten mukozal bir tabakadır. Konjonktiva anatomik olarak göz küresini örten bulber konjonktiva, kendi üzerine kıvrılarak oluşturduğu forniks konjonktivası ve kapak iç yüzeylerini örten palpebral konjonktiva olarak 3 kısımda incelenebilir. Bulber konjonktiva tenon kapsülüne zayıf olarak, palpebral konjonktiva ise altındaki tarsi sıkıca bağlanır. Bu dokular limbusta özelleşerek Vogt palisadlarını oluşturur. Konjonktiva altındaki dokuya limbus ve kapak arka yüzeyine sıkı tutunurken forniks ve göz küresi üzerine gevşek olarak tutunur. Konjonktivanın nazal kısmında karünkül ve plica semilunaris adı verilen 2 özel anatomik yapı bulunmaktadır. Karünkül nazal köşede kapak açıklığına uyan kabarık,

kırmızımtırak yapıdır. Konjoktivadan farklı olarak yapısında ter, yağ bezleri ve kıl folikülü bulundurur. Plica semilunaris bazı ilkel canlılarda bulunan 3. göz kapağının bir kalıntısıdır. Karünkülün 3-6 mm temporalinde bulunur ve üst ve alt forniks arasında hilal şeklinde uzanır.

35

Konjoktiva mikroskopik olarak incelendiğinde içte lamina propria, dışta non keratinize epitel tabaka olarak üzere iki katmandan oluşur. Gevşek bir bağ dokusu olan lamina proprianın yüzeyel tabakası doğumdan yaklaşık 3 ay sonra oluşur ve adenoid karakterdedir; bu nedenle yenidoğanlarda konjoktivada folikülasyon izlenmez.³⁹

Konjoktiva epiteli ile kornea epiteli biyokimyasal ve histolojik olarak birbirinden çok farklıdır. Kornea saydam, düzenli, kırıcılık özelliği olan avasküler bir yapıdır ancak konjoktiva opak, düzensiz ve vaskülarizedir. Konjoktiva epiteli farklı bölümlerde farklı özellikler gösterir. Limbusun 2-3 mm çevresinde ve kapak konjoktivasında keratinleşmemiş silindirik epitel yer alır. Konjoktival epitelin kornea üzerine yürümesini limbus epiteli engeller. Bulber konjoktivada ise bazal hücreler silindirik, yüzeyde ise epitel hücreleri keratinleşmemiş çok katlı yassı hücre şeklindedir. Bulber bölge konjoktivasında epitel hücrelerinin katları artar ve epitel tabakası kalınlaşır. Kapak konjoktivasında epitel hücreleri 2 katlıyken bulber konjoktivada 5 kata kadar, limbus bölgesinde 10 kata kadar çıkar.^{34,38}

Konjoktiva epitel tabakasında başka yardımcı hücreler de yer almaktadır. Melanositler bazal epitel hücreleri arasında yer alır. Tüm konjoktivada yaygın olarak yardımcı gözyaşı bezleri, Langerhans hücreleri (dendritik hücre) ve lenfositler de bulunur. Dendritik hücreler antijen sunarak immun cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynayan hücrelerdir. Dendritik hücreler farklılaşmamış T lenfositleri uyararak primer immun yanıtı tetiklerler; aynı zamanda B lenfositleri de uyararak humoral immunitenin gelişiminde de rol oynamakta ve immun toleransın oluşumu ve devamını sağlamaktadırlar. Konjoktiva yüzeyinde, karünkül ve plika semilunariste daha yoğun olmak üzere özellikle alt nazalde ve kapak konjoktivasında epitel hücreleri arasında mukus salgılayan goblet (kadeh) hücreleri de vardır. Goblet hücre dansitesi 1000-56000 hücre/mm² arasında değişir. Limbus bölgesinde bulunmayan Goblet hücreleri oküler yüzey hücrelerinin %5-10'unu oluşturur. Konjoktiva epitelinin yüzeyinde mikrovilli ve mikropili adı verilen, epitel yüzeyini genişleten ve üzerine mûsin tabakasının yapışabilmesi için yüzey oluşturan çıkıntı şeklindeki yapılar yer alır. Bu yapının üzerini hidrofilik özellikte veglikokaliks yapısındaki mûsin tabakası örtmektedir. Goblet hücreleri apokrin salgı bezleridir, mûsin salgılayarak gözyaşının konjoktiva üzerinde tutunmasını kolaylaştırmaktadır. Konjoktiva ve kornea epitelinin de mûsin salgılayabildiği gösterilmiştir.³⁵

Lamina propria limbus ve kapak konjktivasi bölgesinde incedir, forniks konjktivasi ve bulber konjktiva bölümlerinde daha kalındır ve alttaki yapılara daha gevşek tutunmuştur. Lamina propria konjktiva epitelinden bir bazal membran ile ayrılır. Lenfoid tabaka altında bulunan fibrovasküler tabaka ile birlikte lamina propriayı oluşturur. Lenfoid tabakada gözün immunitesinde önemli rol oynayan mast hücreleri, lenfositler ve makrofajlar bulunur. Fibrovasküler tabakada damarlar, lenf sistemi ve sinirler mevcuttur. Krause ve Wolfring olarak isimlendirilen yardımcı gözyaşı bezleri de bulunmaktadır.^{34,39}

Konjonktiva ön siliyer arterlerden ve palpebral arterlerden beslenir. Konjktiva serbest sinir uçları açısından zengindir. N. trigeminusun oftalmik bölümünden ayrılan N. lacrimalis, limbus çevresini innerve eden N. nazosiliaris'in arka uzun dalı ve N. nasalis konjonktivanın sinirsel uyarımını gerçekleştirir.³⁵

2.2.3 Gözyaşı ve Gözyaşı Film Tabakası

Oküler yüzey, mikroskobik boyutta girintili ve çıkıntılı bir yüzeydir. Gözyaşı oküler yüzey üzerinde dağılarak oküler yüzeyin fonksiyonunu ve sağlığını korur. Gözyaşı hacmi 6.2 ± 2.0 μl 'dir ve ortalama olarak dakikada 1-2 μl gözyaşı üretilir.⁴⁰ 1 dakikalık süreçte gözyaşının % 16'sı değişmektedir. Gözyaşının dakikada normal buharlaşma hızı 0.14 μl 'dir.⁴¹

Gözyaşı; su, protein, lipid, enzim, immunglobulin, büyüme faktörü, metabolit, dökülen epitel hücreleri ve polimorfonükleer hücreleri içeren kompleks bir solüsyondur. Gözyaşının, net görme için gereken pürüzsüz oküler yüzeyi sağlamak, oküler yüzeyin bağımsızlığına katkıda bulunmak, kornea epiteline metabolizma için gerekli olan oksijen, büyüme faktörleri ve diğer bileşikleri ulaştırmak ve dökülen hücre ve metabolitleri ortamdaki uzaklaştırmak gibi önemli görevleri mevcuttur.³⁸ (Tablo 1)

Gözyaşı işlevleri:

- Korneanın lubrikasyonu
- Korneanın refraktif gücünün devam ettirilmesi
- Gözün enfeksiyonlara karşı savunması
- Hava ve avasküler kornea arasında gaz geçişinin sağlanması
- Gözyaşı filmi hiperozmolaritesi ile korneanın dehidrasyonun desteklenmesidir.

Gözyaşı film tabakası kornea beslenmesinin yanı sıra oküler yüzeydeki epitelyal dokularının göz kırpması sırasında oluşacak sürtünme ve fiziksel hasardan korunması için gereklidir. Normal şartlarda, gözyaşı filmi yukarıda belirtilen gereksinimleri yerine getirebilecek kalitede ve miktardadır.⁴²

Fiziksel özellikler	pH	7.4 /7.2-7.7
	Osmotik basınç	308 mOsm/kg
Gözyaşı bileşenleri	Su	%98.2
	Solidler	%1.8
Elektrolitler	Na	120-170 mmol/L
	K	26-42 mmol/L
	Cl	120-135 mmol/L
	HCO ⁻³	26 mmol/L
	Ca	0.5-1.1 mmol/L
	Mg	0.3-2 mmol/L

Tablo 1: Gözyaşının Fiziksel Özellikleri, Bileşenleri ve Elektrolitleri ^{38,42}

Gözyaşı salgılanması temel ve refleks olmak üzere iki şekildedir:

1. Temel salgılanma: Krause ve Wolfring gözyaşı bezleri tarafından salgılanan, kornea ve konjonktivanın gereksinimlerini karşılayan göz yaşıdır.

2. Refleks salgılanma: Refleks salgılanmada ana gözyaşı 2 ayrı afferent yol ile uyarılabilir. Refleks salgılanma aşırı miktarda gözyaşı salgılanarak lakrimasyona neden olur. Aşırı ışıktta afferent yolunun optik sinir olduğu düşünülmektedir. Afferent yol kornea, konjonktiva, iris ve burun mukozasının uyarılmasında trigeminal sinirdir. Keratit, konjonktivit, iritis ve rinitte görülen epifora bu mekanizmayla gerçekleşir. Ayrıca öksürük, esneme ve kusma ile aynı yolla sulanma oluşur. Ağlama sırasında da afferent yolun trigeminal sinir olduğu düşünülmektedir. Efferent yol ise fasiyal sinirin parasempatik lifleridir.⁴³

Gözyaşının Yapısı

Gözyaşının gerçek yapısı tartışmalıdır. Genel kanıya göre gözyaşı film tabakası üç ana komponentden oluşur müsin tabaka, aköz tabaka ve lipid tabaka ancak bu klasik bilgi güncelliğini yitirmiştir. Film tabakası hakkında ortak kanı bu yapının çok özelleşmiş olduğudur ve temelde içerik olarak belli oranlarda müsin, aköz ve lipid içerdiği bir solüsyon olduğudur. Geçtiğimiz yirmi yılda edinilen bilgilere göre artık gözyaşının üç değil iki tabakalı olduğu düşünülmektedir. Bu yeni tariflenen gözyaşı filminde, lipid tabakasının altında bir aköz müsin jel tabakası bulunmaktadır. Bu jel tabakada müsin konsantrasyonu epitel yüzeyden oküler yüzeye doğru giderek azalır. Görme keskinliği ve kalitesinin yüksek olabilmesi için oküler yüzeyin diğer parametreleri gibi gözyaşı film tabakasında sağlıklı ve ideal konsantrasyonda olması gerekmektedir.

2.2.3.1 Müsin tabaka

Kalınlığı yaklaşık 0,5 mikron olan müsin tabaka, gözyaşı film tabakasının en iç kısmında yer alır. Korneal ve konjonktivla epitel hücrelerinin yüzeyini örter. Müsin tabaka esas olarak konjonktivadaki goblet hücreleri tarafından sentezlenir. Senteze konjonktival ve korneal epitel hücreleri de destek verir. Fornikslerdeki Henle kripleri ve limbal konjonktivadaki Manz bezleri çok az miktarda müsin salgılayabilir.⁴⁴

Goblet hücreleri holokrin yapıda olan ve gözyaşı film tabakasının müsin tabakasını salgılayan hücrelerdir. Günde 2-3 µlt müsin salgılayan Goblet hücreleri konjonktivanın alt nazal bölümünde karinkül ve pilika semilunarisde daha yoğun olarak bulunurlar. Henle kripleri forniklere yakın yerleşimlidirler, üst tarsal konjonktivanın 1/3 üst, alt tarsal konjonktivanın 1/3 alt kısmında bulunur.³⁴ Müköz tabaka gözyaşı film tabakasının en derindeki kısmıdır ve en önemli fonksiyonu hidrofobik özellikte olan korneal epiteli hidrofilik özelliğe çevirmektir. Müsin glikoprotein yapısındadır, epitelyal hücrelerin hücre membranları üzerine yayılır, mikrovilluslarla içeri alınır ve hidrofobik yüzeyi hidrofilik hale çevirip korneal epitelin yeterince ıslanmasını sağlar.

Gözyaşında bulunan müsinler; müsin benzeri glikoprotein olan MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC7, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17 dir. Gözyaşındaki müsinler, transmembran müsinler ve salgılanan müsinler olmak üzere ikiye ayrılır. Transmembran müsinler, karboksi uçlarında hidrofobik alan içerirler, bu özelliği sayesinde konjonktiva ve kornea epitel hücrelerinin apikal yüzeyine tutunurlar. MUC1, MUC4, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17 transmembran müsinlerdir, konjonktiva ve kornea epitel hücreleri tarafından salgılanırlar.⁴⁵⁻⁴⁷ Epitel hücrelerine tutunan transmembran müsinler, oküler yüzeyin üzerini örterek ve mukozal yüzeyde IgA toplanmasını sağlarlar. Bu sayede, hem oküler yüzeyin hidrofilik özellik kazanması ve ıslanabilirliği sağlanır, hem de patojenlere karşı bariyer oluşturulmuş olur.⁴⁸ Transmembran müsinlerin sitoplazmaya uzanan kısa bir kuyrukları bulunur. Bu kısım ile hücre içinde sinyal iletiminde görev alıp EGF (Epidermal Growth Factor) reseptörünü etkileyerek, epitel çoğalmasını düzenlemektir.^{49,50}

Salgılanan müsinler müsin tabakasının jel kıvamını oluştururlar.^{51,52} MUC2 ve MUC7 salgılanan müsinlerdendir, goblet hücreleri, lakrimal bez ve konjonktiva tarafından üretilir.^{53,54} Salgılanan müsinler polimerler oluşturup müsin viskoelastik özellik kazandırır. Böylece göz kırılması sırasında fiziksel travmalarla oluşabilecek, oküler yüzey hasarı engellenmiş olur. Transmembran ve salgılanan müsinler, oküler yüzey ve aköz tabaka arasındaki müsin tabakayı oluştururlar. Müköz tabakanın en önemli fonksiyonu gözyaşı film tabakasının formunu ve stabilitesini korunmasıdır. Müsin tabakası dehidrate olduğu zaman

oluşan hidrofobik agregatlar müsin filamanları oluşturur. Gözün kırılması ile birlikte oküler yüzey taze, temiz bir müköz tabakası ile örtülür. Müsin tabakası ölü hücre, metabolik atık ve patojenlerin oküler yüzeyden uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Apolar ve zayıf polar maddeler, ölü hücreler, metabolik atıklar, gram (-) bakteriler, hava yolu ile gelen partiküller hidrate müsinle bağlanırlar. Müsin dehidrate olduğu zaman, bu maddeler oküler yüzeyden uzaklaştırılmaz, epitele bağlanır ve enfeksiyon riski artar.

Müsin tabakanın işlevleri:

- Oküler yüzeyin lubrikasyonunu sağlamak; göz kırpma sırasında oluşabilecek fiziksel travmalardan korumak.
- Kornea epitelini hidrofilik hale çevirmek, böylece gözyaşı filminin oküler yüzeye homojen dağılmasını sağlamak.
- Yüzey gerilimini lipid tabakasının yardımı ile azaltarak gözyaşı filminin stabilitesini sağlamak.
- Dökülen yabancı maddeleri, epitel hücrelerini ve bakterileri yakalamak, atılmasını sağlamaktır.⁵⁵

2.2.3.2 Aköz Tabaka

Aköz tabaka gözyaşı film tabakasının ortasında yer alır ve lakrimal bez ve yardımcı gözyaşı bezleri tarafından salgılanır. Gözyaşının üç komponentinden, en kalın olanıdır; yaklaşık 7-8 mikron kalınlığındadır. Aköz tabakanın salgılanması; otonom sinir sistemiyle ve hormonal olarak düzenlenir. Fizyolojik ve çevresel değişimler, içeriği oluşturan bileşenlerin miktarını etkiler.^{56,57}

Gözyaşının aköz komponentinin büyük kısmını lakrimal bez üretir. Lakrimal bez frontal kemikte orbita duvarının üst lateral kenarının altında lakrimal fossa içinde yer alır, küçük palpebral bölüm ve geniş orbital bölüm olmak üzere iki kısımdan oluşur. Lakrimal bez seröz salgı üreten ekzokrin bir bezdir. Trigeminal sinirin lakrimal dalı lakrimal bezden duysal uyarıyı taşır. Salgılama fonksiyonunu kolinerjik, VIPerjik (Vazoaktif İntestinal Polipeptit) ve sempatik innervasyon ile gerçekleştirir. Lakrimal bez ayrıca, alfa1-adrenerjik reseptör de içermektedir. Refleks ve psikojenik stimülasyonu bezin nöroanatomi sağlar.³⁴

Aksesuar gözyaşı bezleri olan Krause ve Wolfring bezleri, üst temporal ve daha az olmak üzere alt temporal fornikte bulunmaktadır. Histolojik yapıları lakrimal bez ile benzerlik gösterir. Gözyaşının toplamda % 10'unu salgırlar.³⁴ Aköz tabakada; elektrolitler, proteinler, vitaminler, antibakteriyel moleküller, sitokinler, immunglobulinler, hormonlar ve büyüme faktörleri bulunmaktadır. Aköz tabaka oküler yüzeyin beslenmesini ve korunmasını sağlar.³⁴

1-Elektrolitler

Sodyum (Na), klor (Cl), potasyum (K), magnezyum (Mg), kalsium (Ca), demir (Fe), fosfat (PO₄), Bikarbonat (HCO₃) ve bakır (Cu) gözyaşındaki elektrolitleri oluşturmaktadır.⁵⁸ Elektrolitler gözyaşı pH'ını düzenler, kornea epitel hücreleri ve gözyaşı film tabakası arasındaki osmotik akışı sağlar ve membran geçirgenliğinin kontrol edilmesinde görevli enzimlerin kofaktörü olarak görev alır. Elektrolit dengesi, sağlıklı bir oküler yüzey için önemlidir.⁵⁹

2-Proteinler

Gözyaşında bulunan başlıca proteinler lizozim, laktoferrin, IgA ve lipokalinidir. Gözyaşındaki proteinlerin büyük çoğunluğu, lakrimal bezdeki asiner hücrelerden salgılanmaktadır.⁶⁰ Gözyaşının protein profilini gözyaşı oluşum miktarı, yaş, konjonktivanın stimülasyonu, oküler yüzey hastalığı ve gözün açık veya kapalı olma durumu değiştirmektedir.⁶¹

Göz kapakları açık iken, gözyaşında lizozim, laktoferrin ve lipokalin bulunur. Bu proteinler salgılanan gözyaşı ile orantılı şekilde salgılanır. Lizozim, laktoferrin ve lipokalinin sentezi ve salgılanması hormonlardan bağımsızdır ve hücre içindeki sinyaller ile düzenlenir.^{62,63}

Gözyaşı filminde yer alan bir diğer protein grubu da immunglobulinlerdir. IgA plazma hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Plazma hücreleri lakrimal bez, aksesuar gözyaşı bezlerinin interstisyel dokularında ve konjonktivanın substansia propriasında bulunur. IgA bölgesel immunitede çok önemli bir role sahiptir. Gözyaşı üretim miktarı ve gözyaşı akım hızı azaldığında gözyaşındaki IgA miktarı artmaktadır. Göz kapalı iken, gözyaşında IgA artar. Oküler enflamasyon varlığında artan IgA, kompleman sistemini aktive eder ve lökositler oküler yüzeye göç eder.^{64,65}

Gözyaşında bulunan diğer immunglobulinler IgG, IgM, IgD ve IgE dir. Vernal konjonktivitte serum ve gözyaşında IgE ve histamin seviyeleri artar ve üst tarsal konjonktivanın papillalarında IgE üreten plazma hücre sayısında artış gözlenir. Oküler yüzeydeki kapillerlerden sızan bazı proteinler de az miktarda gözyaşında bulunabilirler. Bunlar; albumin, serüloplazmin, IgG, transferrin ve monomerik IgA'dır. Mekanik hasar ve oküler enflamasyon gibi durumlarda bu proteinlerin miktarı artar.⁶⁶

Salgılanan gözyaşının yetersiz olduğu kuru göz olgularında lizozim, laktoferrin ve lipokalin miktarı azalırken oküler yüzeyde gelişen inflamasyona bağlı olarak kapillerlerden sızan serum kaynaklı proteinlerin miktarı artar.⁶⁷

3-Büyüme faktörleri

Gözyaşında bulunan sitokinler ve büyüme faktörleri sağlıklı epitel yüzeyi için gereklidir. Büyüme faktörleri kornea ve konjonktiva epitelinin çoğalmasını, farklılaşmasını ve göçünü düzenlemektedir. Gözyaşında bulunan büyüme faktörleri epidermal büyüme faktörü (EGF), tümör büyüme faktörü (TGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin 1 (IL 1)'dir.⁶⁸

Gözyaşında yer alan büyüme faktörlerinin büyük oranda lakrimal bezde üretildiği bilinmektedir. HGF ve EGF ağırlıkla lakrimal bezden ve TGF oküler yüzeydeki epitel hücrelerinden ve az miktarda lakrimal bezden üretilir.⁶⁹ Gözyaşının aköz komponentinin miktarı azaldığında, gözyaşındaki büyüme faktörleri de azalmaktadır. Bu durum, oküler yüzey fonksiyonlarında bozulmaya yol açar.

4-Antibakteriyel moleküller

1922'den bu yana gözyaşında nonspesifik immün mekanizmaların olduğu bilinmektedir. Gözyaşının yapısında lizozim, laktoferrin, komplemanlar, betalizin, defensinler, interferon ve fosfolipaz A2 gibi antibakteriyel maddelerin varlığı bilinmektedir.⁶⁹ Kuru göz hastalarında lizozim, IgA ve laktoferrinin azaldığı bilinmektedir. Bununla birlikte proinflamatuvar sitokin artışı, gözyaşındaki defensin miktarını artırarak kuru gözde, enfeksiyonlardan korunma sağlar.⁷⁰

IgA oküler yüzeyin enfeksiyonlardan korunmasına yardımcı olur. Gözyaşındaki IgA lakrimal bezden ve konjonktivada lamina propriada plazma hücreleri tarafından üretilir. Epitel hücrelerinde üretilen salgısal komponent ile sabitlenerek, oküler yüzeye salınır; böylece spesifik ve nonspesifik immün cevapta rol oynayan salgısal IgA (SIgA) elde edilir.⁷¹

5-Küçük moleküller

Aköz tabaka içerisinde üre, glikoz, laktat, sitrat, askorbat ve aminoasitler gibi bazı küçük moleküller de bulunmaktadır. Bu moleküller gözyaşına sistemik dolaşım ile gelirler ve serum seviyeleri ile orantılı olarak konsantrasyonları değişir.

Aköz tabakanın işlevleri:

- 1-** Avasküler kornea epiteline oksijen ulaştırmak, uygun elektrolit bileşimini sağlamak
- 3-** Enfeksiyonlardan oküler yüzeyi korumak
- 4-** Kornea yüzeyindeki düzensizlikleri ortadan kaldırmak
- 5-** Göz yüzeyinde bulunan yabancı cisim ve ölü hücreleri uzaklaştırmak
- 6-** Korneal ve konjonktival epitel hücrelerinin işlevlerini düzenlemek
- 7-** Hücre hareketleri sağlayan bir ortam oluşturmaktır.

Mukus sekresyonu gözyaşının aköz komponentindeki azalmasıyla birlikte çoğalır ve gözyaşı vizkozitesinde artma olur. Mukus gözyaşında ince filamanlar halinde görülür. Gözyaşına granüler bir görünüm veren ölü hücreler ve lipid partiküller bu filamanlar üzerinde birikerek mukus birikintilerini oluşturur. Hastaların kaşıma ve ovalama ile yaptıkları mini travmalar mukus sekresyonunu artırır, buna mukus avlama sendromu adı verilir.

2.2.3.3 Lipid Tabaka

Lipid tabakanın en önemli görevi aköz tabakanın buharlaşmasına engel olmaktır, gözyaşının en dış kısmında yer alır ve yaklaşık 1 µ kalınlığındadır. Ayrıca antibakteriyel özelliği olduğu düşünülmektedir ve gözyaşının cilde yayılmasını önler.^{72,73} Lipid tabaka polar ve apolar lipidlerden oluşmaktadır. Lipid tabakanın apolar kısmı daha yüzeyde yer alır. Polar kısım çoğunlukla fosfolipidlerden oluşur ve gözyaşı filminin aköz tabakası üzerinde yayılır. Lipid tabaka polar apolar yapısı sayesinde oküler yüzey üzerinde dağıldığında gözyaşı filminin yüzey gerilimini azaltır, gözyaşı filmi içerisine su çeker ve gözyaşı filminin kalınlığı artar.⁷⁴⁻⁷⁶ Esas olarak meibomian bezleri tarafından lipid tabaka salgılanmakla beraber, çok az miktarda Moll ve Zeiss bezleri tarafından da salgılanır.

Meibomian bezleri değişikliğe uğramış sebace holokrin bezlerdir. Bezler kirpiklerin hemen arkasında yer almaktadır, tarsta dik ve birbirine paralel olarak sıralanmışlardır. Transilluminasyon ile göz kapağındaki dağılımları görülebilir. Üst kapakta 30-40 meibomian bezinin ağzı bulunurken, alt kapakta 20-30 meibomian bezinin ağzı bulunmaktadır. Bu bezler hormonal olarak kontrol edilirler, inervasyonları yoktur. Meibomian bezlerinde üretilen lipidler kanallarda biriktirilir, lipid miktarı arttıkça meibomian bezi kanalı içinde basınç da artar. Kanal içerisindeki basınç terminal bölgedeki basıncı aştığında lipid oküler yüzeye salınır. Kırpma refleksi kanallar içindeki basıncı artırarak meibomian bezlerinden lipid salınımına katkıda bulunmaktadır. Ofis göz sendromu ofis çalışanlarında görülen göz kırpmaları arasındaki sürenin uzamasına bağlı olarak lipid tabakasında incelme ve kuru göze yatkınlık durumudur.⁷⁷⁻⁷⁹

Moll bezleri göz kapağı kenarlarında, Zeiss bezleri ise göz kapağında karinkülde ve kirpik köküne komşu bölgede bulunmaktadır. Moll bezleri cildin apokrin ter bezleridir. Zeiss bezleri değişikliğe uğramış lipid salgılayan sebace holokrin bezlerdir. Lipid tabaka, fosfolipidler gibi polar lipidlerden oluşan, ince olan iç tabaka ve hidrokarbonlar, trigliseritler ve yağ esterleri gibi nonpolar lipidler oluşan, kalın olan dış tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Kalın olan nonpolar dış tabaka alttaki aköz tabakanın buharlaşmasını engeller. İçteki polar tabaka, surfaktan özelliği sayesinde lipid tabaka ile aköz tabaka arasındaki etkileşimi ve gözyaşı stabilitesini sağlar.⁸⁰ Lipid tabakası stabilitesinin sağlanmasında içte yer

alan polar lipidlerden; sfingomiyelin ve fosfatidiletanolamin önemli role sahiptir. Bu iki lipid, hidrojen ve iyonik bağ oluşturabilme özelliğine sahiptir. Kronik blefarite bağlı gelişen kuru göz hastalığında bu iki fosfolipid miktarında azalma olmaktadır.⁸¹

Bir gözyaşı proteini olan lipokalin polar lipidler ile kompleksler oluşturur ve lipid tabakanın stabilitesine katkıda bulunur. Lipokalin aynı zamanda aköz tabakanın yüzey gerilimini azaltır. Lipid tabakasının normal fonksiyonunu gösterebilmesi için, içeriğindeki lipid fraksiyonlarının oranlarının uygun ve miktarlarının yeterli olması gerekmektedir. Ayrıca pürüzsüz bir lipid tabakası, ışığın yeterli oranda kırılması ve retinal görüntü keskinliğinin sağlanması için gerekli olan kırıcı yüzeyi sağlayacak önemli bir öğedir.^{82,83}

Lipid tabakasının işlevleri:

- Aköz tabakasının buharlaşmasını engellemek,
- Gözyaşı stabilitesini sağlamak,
- Pürüzsüz bir oküler yüzey oluşturarak, net görmeye katkıda bulunmak,
- Hidrofobik bariyer oluşturarak gözyaşının taşmasını engellemek, gözyaşının cilt ile temasını önlemektir.

2.3 Kuru Göz

Hastalığı daha iyi tanımlamak için “kuru göz sendromu”, “keratokonjonktivitis sikka” ve son yıllarda “disfonksiyonel gözyaşı sendromu” gibi birkaç isim önerilmektedir. Görme kalitesinin iyi olması için oküler yüzeyin düzgün ve iyi nemlenmesi gerekmektedir. Oküler yüzey bir çoklu sistemdir ve iyi nemlenmesi için; gözyaşı miktarının yeterli olması, gözyaşı kompozisyonu uygun olması, düzenli kırpma fonksiyonu ve göz kapaklarının iyi kapanması gerekmektedir. Kuru göz sendromu gözyaşının yetersiz üretilmesi veya gözyaşının yoğun olarak buharlaşması neticesinde gelişen gözyaşı eksikliği veya gözyaşı kalite ve kantitesindeki anomali sonucunda oküler iritasyonun eşlik ettiği kronik bir klinik tablodur. Kuru gözde oküler yüzeyde hasar sonucunda oküler rahatsızlık semptomları oluşur. Kuru göz sık görülen bir tablodur ancak göz tanımında, hangi tanı yöntemlerinin kullanılacağı konusunda tam fikir birliğine varılamamıştır. 1993 ve 1994 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Göz Enstitüsü'nün (NEI) düzenlemiş olduğu çalışmalar sonucunda kuru göz için kapsamlı bir sınıflama ve tanımlama yapılmıştır. Kuru göz veya keratokonjonktivitis sikka bu çalışmaya göre gözyaşı tabakasının, oküler yüzeyde harabiyete neden olup kuru göz semptomlarına yol açacak miktarda eksikliği veya aşırı buharlaşması olarak tanımlanmaktadır. 2006'da Baltimore Wilmer Göz Enstitüsünde toplanan Delphi paneli hastalığı ağırlık derecesine göre seviyelere ayırarak hastalığa kuru göz yerine “disfonksiyonel gözyaşı sendromu” adını vermiştir. Bu sınıflandırmaya göre disfonksiyonel gözyaşı sendromu

"kirpik dibi hastalığı olan", "kirpik dibi hastalığı olmayan" ve "gözyaşı dağılım ve temizlenme bozukluğu olan" olacak şekilde üç ana gruba ayrılmıştır.

Panelistler her üç kategoride alt gruplar veya spesifik hastalık gruplarını içerecek şekilde ek sınıflandırmalar yapmış, en sık görülen "kirpik dibi hastalığı olmayan" hasta grubunu ise kendi içinde hastalığın ciddiyetine göre 4 evreye ayırmışlardır. Hastalığın ciddiyetine göre her evre için uygun tedavi seçenekleri belirtilmekle birlikte bazı tedavilerin sadece ciddi kuru göz olgularında uygulanması önerilmiştir.^{84,85}

Kuru gözün tanımı, 2007 de yapılan Uluslararası Kuru Göz Çalışmasında (International Dry Eye Workshop - DEWS) elde edilen bilgiler ışığında değiştirilmiştir: Kuru göz, gözyaşı instabilitesi, görme bozukluğu, oküler rahatsızlık semptomları ve oküler yüzey hasarına yol açan; gözyaşının ve oküler yüzeyin multifaktöryel bir hastalığıdır. Gözyaşı osmolaritesinin artışı ve oküler yüzeyin inflamasyonu beraber seyretmektedir.⁸⁴

2007 yılında Kuru Göz Çalışma Grubu (International Dry Eye Workshop) elde edilen bilgileri derleyerek, etyopatogeneze göre kuru göz sınıflandırması yapmıştır. Bu sınıflamaya göre kuru göz, buharlaşmaya ve aköz yetmezliğine bağlı oluşan kuru göz olmak üzere, ana iki gruba ayrılmıştır. Çevresel faktörler, ayrı bir grup olarak incelenmiştir.^{84,86} (Tablo 2)

2.3.1 Oküler Yüzey Hastalıkları ve Kuru Göz Tanısında Kullanılan Yöntemler

2.3.1.1 Semptomları Değerlendiren Anketler

Kuru göz tanısında kullanılmak üzere hastaların kuru göz semptomları ve şiddeti sorgulayan birçok anket geliştirilmiştir. Anketlerin uygulanacağı topluma göre geçerlilik (validasyon) açısından değerlendirilmesi çok önemlidir. En sık kullanılanlar; OSDI (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi), Uluslararası Sjogren Sınıflandırması (International Sjogren's Classification), Kadın Sağlık Çalışması (Womens'Health Study (WHS), Dry Eye Questionnaire (DEQ), Schein, McMonnies, CANDEES ve IDEEL anketleridir (şekil 3).⁸⁷⁻⁹⁴

Sık kullanılan McMonnies anketinde, semptomların varlığı araştırılır. Cevaplar 'var' veya 'yok' şeklinde not edilir. Bu anket, kuru göz tanısının konulmasında faydalıdır. Bu ankette semptomların sıklığı ve şiddeti sorgulanmadığı için hastalık evlendirmesi yapılamamaktadır.

	KURU GÖZ	
	AKÖZ GÖZYAŞI YETMEZLİĞİ	BUHARLAŞMAYA BAĞLI OLUŞAN KURU GÖZ (EVAPORATİF KURU GÖZ)
<p>ÇEVRESEL FAKTÖRLER</p> <p>İÇ ÇEVRESEL FAKTÖRLER</p> <ul style="list-style-type: none"> * Göz kırpmasının azalması * İnterpalpebral aralığın artması * Yaşa bağlı fizyolojik değişimler * Düşük androjen yüksek östrojen seviyesi <p>DIŞ ÇEVRESEL FAKTÖRLER</p> <ul style="list-style-type: none"> * Ortamdaki düşük nem oranı * Bilgisayar başında uzun süre çalışmak * Rüzgarlı hava 	<p>1) Sjögren sendromuna bağlı olan aköz yetmezlik</p> <p>2) Sjögren sendromuna bağlı olmayan aköz yetmezlik</p> <p>A) Primer gözyaşı yetmezliği</p> <ul style="list-style-type: none"> * Yaşa bağlı kuru göz * Doğumsal lakrimal bez yokluğu * Familial Disotonomi (Riley Day Sendromu) B) Sekonder Gözyaşı Yetmezliği * Lakrimal bez infiltrasyonu (Sarkoidoz, lenfoma, AIDS) * Lakrimal bezin ablasyonu * Lakrimal bezin denervasyonu C) Lakrimal bez kanalının obstrüksiyonu * Trahom * Eritema Multiforme * Skatrisyel Pemfigoid * Kimyasal ve termal yanıklar D) Refleks hiposekresyon * Refleks motor blok * Refleks duyuşal blok 	<p>1) Hastaya ait sebepler</p> <p>A) Meibomian disfonksiyonu</p> <p>B) İnterpalpebral açıklığın ve göz kapağı-glob uygunluğunun bozulması</p> <p>C) Göz kırpma oranının azalması</p> <p>2) Ekstresek Sebepler</p> <p>A) Oküler yüzey bozuklukları</p> <p>B) Kontakt lens kullanımı</p> <p>C) Alerjik konjoktivit</p>

Tablo 2: Kuru Göz Sınıflandırması (DEWS)⁸⁶

Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDİ) anketi ülkemiz için valide edilmiş sık kullanılan soru formlarından biridir.⁹⁵ Semptomların sıklığını ve şiddetini sorgulayan bir anket olduğu için kuru gözün şiddetini de belirleyebilir. OSDI anketi, hastalığın takibinde, hastalığın şiddetini derecelendirilmesinde ve kuru gözün tedaviye cevabının değerlendirilmesinde faydalıdır. Bazı anketler diğerlerine göre daha kapsamlıdır. Anketler klinik uygulamalarda, uygulanabilmesi için geçecek zaman göz önüne alınarak seçilmektedir. Anketler, kuru gözün değerlendirilmesinde objektif klinik tanı yöntemleri ile birlikte uygulanmalıdır. Oküler yüzey

hastalık indeksi anketinin önemli bir üstünlüğü aköz gözyaşı eksikliğini, taraf tutma sorunundan uzak olarak saptamasıdır.⁸⁸ (şekil 3)

OSDI SKORU

Aşağıdaki 12 soruyu hastanıza sorunuz ve hastanızın verdiği her cevap için uygun rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Daha sonra yanlarındaki yönlendirmeyi dikkate alarak A, B, C, D ve E kutularını doldurunuz.

GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?

	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
1. Gözler ışığa hassas	4	3	2	1	0
2. Gözlerde batma hissi	4	3	2	1	0
3. Gözlerde ağrı ya da yanma	4	3	2	1	0
4. Görmenin bulanıklaşması*	4	3	2	1	0
5. Görme azlığı*	4	3	2	1	0

1-5 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı

* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapmalıdır

GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNÜZDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?

	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okumuyor
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanmıyor
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanmıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor

6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı

GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?

	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
10. Rüzgarda	4	3	2	1	0	Rüzgarda bulunmuyor
11. Düşük nemli (çok kuru) yerlerde	4	3	2	1	0	Düşük nemli yerde bulunmuyor
12. Klimalı yerler	4	3	2	1	0	Klimalı yerde bulunmuyor

10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı

D için A, B ve C'yi toplayınız
(D = Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)

Cevaplanan toplam soru sayısı
(Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)

OSDI = (D x 25) / E

Şekil 3: OSDİ Skorlama Sistemi Anketi³⁸

2.3.1.2 Oküler Yüzey Boyanması

Kuru göze bağlı oküler yüzeydeki epitel hasarı farklı özellikteki boya ile boyanarak değerlendirilir. Klinik uygulamalarda en sık floresein, lizamin yeşili ve rose bengal boyaları kullanılır.

**Floresein:* Floresein en sık tercih edilen, sarı renkli, mavi ışık altında yeşil görünen ve oküler yüzey hasarını gösteren boyadır. Floresein emdirilmiş serit şeklindeki kağıtlarla veya damla şeklinde uygulanır. Görüntü kalitesi sarı bariyer filtre ardından bakıldığında artmaktadır. Floresein boyama metodu ile korneal ve konjonktival epiteliyal hasar görülebilir. Kuru gözde epitel erozyonları genellikle interpalpebral alandaki açıkta kalan oküler yüzeyde gözlenir. İlerlemiş vakalarda üst bulber konjonktivada ve diğer konjonktival alanlarda da epitel hasarı izlenebilir. Floresein minimal irritasyona sebep olan ancak iyi tolere edilen bir boyadır.⁹⁶

**Rose Bengal (tetraiodotetraklorofloresein):* Rose Bengal boyası yapısı gereği ölü ve hasarlı hücreler tarafından tutulur ve oküler yüzeydeki hasarlı alanların fark edilmesini kolaylaştırır. Boya emdirilmiş kağıt şeritler veya damla şeklinde kullanılmaktadır. Rose Bengal, floreseinin boyayamadığı keratinize konjonktiva epitelini de boyayabilmektedir. Rose Bengal mukus ve filamanları ayrı ayrı boyayabiliyorken, floresein sadece mukusu boyar. Rose Bengal kuru göz tanısında önemli bir testtir ve genelde %1'lik solüsyon halinde hazırlanarak kullanılır. En önemli dezavantajı damladıktan sonra kuru göz şiddetiyle birlikte artan irritasyona neden olmasıdır. Boyanın lokal anestezi damlatıldıktan sonra uygulanması ve uygulandıktan sonra oküler yüzeyden steril salin solüsyonu ile yıkanarak uzaklaştırılması irritasyonu azaltır. Kuru gözde rose bengal tipik olarak, konjonktivada tabanları limbusa dönük iki üçgen şeklinde boyanma paterni gösterir.⁹⁷

Rose Bengal skleranın oluşturduğu beyaz fonda ile iyi kontrast oluşturduğu için konjonktivanın hasarlı epitelini belirginleştirirse de korneada hasarlı epitel, koyu iris fonu üzerinde kontrastlanamaz ve iyi seçilemeyebilir.

**Lizamin Yeşili:* Boyanma paterni Rose Bengale benzeyen Rose Bengal gibi irritan olmayan, Floresein boyası gibi iyi tolere edilen yapıca floreseine benzer bir boyadır. Boya uygulandıktan sonra oküler yüzey beyaz ışık altında değerlendirilir.⁹⁸






Kuru gözde oküler yüzeyin boyanma paterni farklı skorlama sistemleri ile derecelendirilebilir. En sık kullanılan üç yöntem Ulusal Göz Enstitüsü sınıflandırması, Van Bijsterveld sınıflandırması ve Oxford şemasıdır.

Ulusal Göz Enstitüsü sınıflandırmasında konjonktiva ve kornea küçük alanlara bölünerek ayrıntılı olarak değerlendirilir. Kornea beş kısımda (superior, inferior, santral,

temporal ve nazal), konjonktiva ise temporal ve nazalde ayrı ayrı 3 kısımda (superior paralimbal, inferior paralimbal ve periferik) incelenir.

Van Bijsterveld sınıflandırmasında oküler yüzey 3 zona ayrılmıştır: temporal bulbar konjonktiva, nazal bulbar konjonktiva ve kornea. Rose bengal ile boyanma paternine göre 0 (boyanma yok) ile 3 (yaygın boyanma) arası bir skor verilerek, her zon ayrı ayrı değerlendirilir ve derecelendirme yapılır.

Oxford şeması kuru gözde izlenen epitel hasarını derecelendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Kornea ve konjonktiva ayrımı yapılmadan tüm oküler yüzey A ile E arasında (A: boyanma yok, B: minimal boyanma, C: hafif boyanma, D: orta derecede boyanma, E: ciddi boyanma) derecelendirilen bir panele göre değerlendirilir. (Şekil 4)

OXFORD SKALASI				
PANEL	SAĞ GÖZ EVRE	SOL GÖZ EVRE	KRİTER	SÖZEL TANIMLAMA
	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	Panel A'ya eşit veya daha az	Yok
	I <input type="checkbox"/>	I <input type="checkbox"/>	Panel B'ye eşit veya daha az Panel A'dan daha fazla	Çok az
	II <input type="checkbox"/>	II <input type="checkbox"/>	Panel C'ye eşit veya daha az Panel B'den daha fazla	Hafif
	III <input type="checkbox"/>	III <input type="checkbox"/>	Panel D'ye eşit veya daha az Panel C'den daha fazla	Orta
	IV <input type="checkbox"/>	IV <input type="checkbox"/>	Panel E'ye eşit veya daha az Panel D'den daha fazla	Belirgin
>E	V <input type="checkbox"/>	V <input type="checkbox"/>	Panel E'den daha fazla	Şiddetli

Şekil 4: Oxford Skalası ³⁸

2.3.1.3 Gözyaşı Film Stabilitesinin Değerlendirilmesi

Gözyaşı Kırılma Zamanı (GKZ)

İlk kez Norn ve Lemp tarafından tanımlanan, gözyaşı stabilitesini değerlendirmek amacıyla uygulanan bir testtir.⁹⁹ Normalde gözyaşı film tabakası her göz kırpması ile yenilenip korneayı düzgün bir şekilde örtmektedir. Eğer göz kırpması önlenir ve göz kapakları açık olarak tutulursa gözyaşı film tabakasında kırılmalar meydana gelir. Her kırılma noktasının kuru görünen bir tabanı vardır. Başlangıçta oluşan küçük kırılma noktaları büyüyerek birleşir

ve daha büyük kırılmalar ortaya çıkar. Erişkinde ilk kırılma noktasının ortaya çıkması için gereken süre yaklaşık otuz saniyedir. Kırılma zamanının on saniyenin altına düşmesi patolojik olarak kabul edilir ve gözyaşı filminin stabilitesinin azaldığını gösterir. Yetersiz gözyaşı salgılanmasına veya yetersiz müsinine bağlı kırılma zamanının azalabilir.⁹⁹ Eğer yeterli müsin veya gözyaşı hacmi yoksa gözyaşı iki göz kırpma arasındaki zamanda parçalanır, sonuç olarak kuru göz ortaya çıkar. Korneada oluşan kuru alanlar korneadaki serbest sinir uçlarını uyararak yerel iritasyon hissine yol açar ve göz kırpmayı ve refleks gözyaşı salgısını tetikler. Müsin ve aköz eksikliğinin bulunduğu birçok hastalıkta yabancı cisim hissi, sulanma ve sık göz kırpma olağan şikayetlerdir. İlerlemiş olgularda kısa parçalanma zamanı epitel hasarına ve korneal erezyona yol açabilir. Gözyaşı film tabakasında suyun buharlaşmasını önleyen ve kırılma zamanını uzatan en önemli faktör lipid tabakadır.

Floresein emdirilmiş kağıt şerit veya floresein damla ile gözyaşı boyandıktan sonra hasta gözünü bir defa kırpar. Kırpma ile boyanın oküler yüzeyde ilk kırılması arasında geçen süre GKZ'dır. GKZ, floresein ile boyama yapılmadan da değerlendirilebilmektedir. Kornea üzerine bir imaj yansıtılır. Göz kırpma ile görüntüdeki kırılma arasında geçen süre GKZ olarak belirlenir.¹⁰⁰

Parçalanma fenomeni, gözyaşı film tabakasında suyun buharlaşması ile filmin incelmeye ve yüzey gerilimindeki değişikliğine bağlıdır. Gözyaşı film tabakası göz kırpmasının hemen ardından en kalın (8.7 mikrometre) halini alır. 30 saniye boyunca göz kırpma engellenirse gözyaşı film tabakası yarı kalınlığına iner. Göz kırptıktan hemen sonra lipid tabaka aköz tabakasına difuze olarak müköz tabakasına erişir. Lipid geçişi müköz hidrofobik olunca tammalanır. Sonuç olarak gözyaşı film tabakası parçalanır ve gözyaşı filminde kırılma meydana gelir. Gözyaşı filminin kırılması ilk olarak kapak kenarlarındaki gözyaşı şeridinde en uzakta ve en ince alan olan korneada izlenir. Kornea ve konjonktivanın yüzeyel hücrelerinin mikropikalları arasındaki küçük farklılıklar ve gözyaşı film tabakasının kalınlığı nedeniyle parçalanma nadiren kornea dışı bir sahada görülür

2.3.1.4 Gözyaşı Miktarının Ölçülmesi

Schirmer Testi

Gözyaşı miktarını belirlemek amacıyla en sık kullanılan testtir. Tek başına kuru göz tanısında yeri yoktur. Schirmer tarafından 1903'te geliştirilmiştir. Kuru göz sendromu varlığını tespit etmek için uygulanan ilk testtir. Alt kapak forniksini 1/3 dış kenarına Watman'ın 41 nolu filtre kağıdı katlanarak yerleştirilir, hastadan gözünü açması istenir ve hasta gerektiğinde gözünü kırpabilir, 5 dakika beklenir sonrasında kağıdın ıslaklığı değerlendirilir. Değerlendirme kıvrımdan itibaren yapılır. Schirmer I testi anestezi

uygulanmadan yapılırsa refleks sekresyon değerlendirilir. Beş mm'nin altındaki değerler, aköz gözyaşı yetmezliği olduğunu gösterir.¹⁰¹ Anestezi uygulanarak yapılan Schirmer I testi ise bazal sekresyonu değerlendirir. Oküler yüzeyden alınan duyuşal uyarılar topikal anestezi ile engellense de nazolakrimal uyarılar engellenememektedir. Üç mmden daha az ölçülen değerler, aköz gözyaşı yetmezliği olduğunu gösterir.¹⁰²

Schirmer II testiyle, konjonktivaya ek olarak nazolakrimal stimulasyon ile oluşturulan refleks sekresyon da değerlendirilir. Nazal mukoza uyarılarak yapılır bu sebeple için hasta için rahatsızlık vericidir. Kuru göz tablosu ağırlaştıkça bu test ile Schirmer kağıdının giderek daha az ıslandığı görülmektedir.

Schirmer testinin birçok dezavantajı mevcuttur. Spesifisite, sensitivite ve tekrarlanabilirliğinin düşük olması, oküler iritasyon ve yüzey hasarına yol açabilmesi, kornea hassasiyetindeki değişikliklerden etkilenebilmesi, yaşa göre değışkenlik göstermesi ve çocuklarda uygulama güçlükleri bunların arasında sayılabilir. Schirmer testi değeri düşük bulunursa aköz gözyaşı yetersizliği ayırıcı tanısına gidilmelidir, normal sınırlarda ise evaporatif gözyaşı eksikliği ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Temel ve Refleks Sekresyon

Refleks gözyaşı sekresyonu esas olarak lakrimal beznin salgısıdır. Postpartum birinci ayda başlar; konjonktiva, kornea, iris, göz kapaklarının, nazal mukozanın ve ağız mukozasının uyarılmasıyla oluşur. Aşırı ışık, esneme, öksürük, kusma ve psişik durumlarda da refleks sekresyon oluşur. Oküler yüzeye topikal anestezi uygulanmasıyla azalır. Temel sekresyon doğumla beraber salgılanmaya başlar, yardımcı gözyaşı bezlerinin salgısıdır. Gözyaşının normal hacmi yaklaşık olarak her bir göz için 8 mikrolitredir. Bu miktar kornea ve konjonktivanın normal işlevleri için yeterlidir. Esas ve yardımcı gözyaşı bezlerinden ortalama gözyaşı salınım miktarı yaklaşık dakikada 1.2 mikrolitredir.

Fenol Kırmızısı İplik Testi

Gözyaşı miktarını belirlemek için kullanılan bir diğer tanı yöntemi fenol kırmızısı testidir. Testi yapmak için fenol kırmızısı emdirilmiş pamuk iplik kullanılır. Fenol kırmızısı, gözyaşı ile temas edince nötre yakın pH nedeniyle sarı renkten kırmızıya dönen bir solüsyondur. Schirmer testinde olduğu gibi pamuk iplik bir kısmı alt göz kapağının forniksinde kalacak şekilde yerleştirilir. Onbeş saniye beklendikten sonra, pamuk ipliğın ıslanan kısmı 6 mm'nin altında ise hastada kuru göz olduğunu gösterir. Bu test kişiler arasında Schirmer testi kadar değışkenlik göstermemektedir, bu sebeple kuru göz tanısında Schirmer testinden daha güvenilir olduğu kabul görmektedir. Testin süresi Schirmer testine nazaran daha kısa olduğu için ortamın nemi gibi dış faktörlerden çok daha az etkilenmektedir.¹⁰³

Menisküs Hacminin Değerlendirilmesi

Aköz gözyaşı yetmezliğinde gözyaşı hacmi azalmasına bağlı olarak menisküs yüksekliği ve kuru gözü de azalmaktadır.¹⁰⁴ Menisküs hacmi meniskometri veya slit ışık yansıtılarak alınan fotoğraflar ile değerlendirilebilir.¹⁰⁵ Menisküs yüksekliği normalde 0,2- 0,5 mm arasında ölçülmektedir. Kuru göz olgularında menisküsteki gözyaşı ince bir çizgi şeklinde izlenir.

2.3.1.5 Gözyaşı Osmolaritesinin Değerlendirilmesi

Normal gözlerde osmolarite 300 mosm/l civarındadır, gözyaşı osmolaritesinin 316 mosm/l'nin üzerinde olması hiperosmolarite olarak adlandırılır.¹⁰⁶ Gözyaşı örneği mikropipetle gözyaşı menisküsünden alınır. Ölçüm için Clifton donma noktası depresyonu osmometresi (Clifton depression of freezing point osmometer) kullanılır. , 0,2 mikrolitre gibi çok az miktarların ölçüm için yeterli olabilmesi nedeniyle, en sık kullanılan osmolarite hesaplama yöntemi gözyaşının donma noktasının hesaplanmasıdır. Ancak bu yöntemin dezavantajı; alınan örneğin buharlaşması halinde ölçümün sağlıklı yapılamaması ve yeterli laboratuvar şartları, teknik eleman ve ölçüm kiti tayini gerekliliği olmasıdır.¹⁰⁷

Osmolarite ölçümü için bir diğer metod; gözyaşının elektriksel iletkenliğini hesaplamaktır ancak, sensör oküler yüzeye temas ederek uygulandığı için daha invaziv bir metoddur.¹⁰⁸

Son dönemde 0,2 ml gözyaşı örneğinden osmolarite ölçümü yapabilen yarı otomatik bir osmometre (OcuSense, Los Angeles, CA) kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde kuru göz tanısında altın standart olarak Gözyaşı osmolaritesi ölçümü kabul görmesine rağmen, uygulanması için teknik şartları sağlamak zor olduğu için kullanımı sınırlıdır.¹⁰⁹

2.3.1.6 Gözyaşı Temizlenme Zamanının Değerlendirilmesi

Floresein Temizlenme Testi

Gözyaşı devir zamanı (turnover) kuru gözün değişik formlarında farklılık gösterir. Floresein temizlenme testi ile 'gözyaşı devir zamanı' hakkında bilgi edinilmektedir. Beş mikrolitre floresein damlatıldıktan sonra 10. 20. ve 30. dakikalarda bir dakika boyunca Schirmer kağıdı alt forniksın dış kısmına yerleştirilir. Bir dakika sonra Schirmer kağıdı mavi ışık altında değerlendirilir. Sağlıklı bireylerde 20. dakikada kağıtta hiç floresein saptanmamaktadır. Sjögren sendromuna eşlik eden kuru göz hastalarının %100'ünde, 20. ve 30. dakikada floresein saptanır. Sjögren sendromuna eşlik etmeyen kuru göz hastalarının %80'inde 20. dakikada, %56'sında 30. dakikada floresein saptanır. Meibomian bezi disfonksiyonu olan hastaların, %40'ında 20. dakikada floresein saptanır fakat 30. dakikada

hiçbirinde floresein saptanmaz. Gözyaşı değişimi azaldığında, inflamatuvar medyatörlerin oküler yüzeyde daha uzun süre kalır ve kuru göz tablosu şiddetlenir.¹¹⁰

2.3.1.7 Gözyaşında Lizozim Ölçümü

Lizozim, gözyaşı proteinlerinin %30'unu oluşturur ve gözyaşındaki lizozim gibi bazı enzimlerin miktarını saptamak, gözyaşı miktarını değerlendirmemizde yardımcı olabilir. Günümüzde lizozim ölçümü, elektroforez veya enzimatik yöntem ile yapılmaktadır. Enzimatik yöntem daha sık kullanılır. Gözyaşı Schirmer kağıtlarında toplandıktan sonra kağıtlar Micrococcus Lysodekticus ekilmiş besiyeri üzerine yerleştirilir. Yirmidört saat beklenildikten sonra gözyaşı örneğini çevreleyen lizis alanı değerlendirilir. Lizis alanı, lizozim konsantrasyonu azalmış ise daralmıştır.¹¹¹

2.3.1.8 Gözyaşı Laktoferrin Ölçümü

Laktoferrin ölçümü lakrimal bez fonksiyonunu göstermesi bakımından alternatif bir testtir. Laktoferrin miktarı gözyaşı hacmi ile doğru orantı gösterir. Bu test için laktoferrine karşı oluşturulmuş antikor içeren agaröz jel üzerine, gözyaşı emdirilmiş kağıtlar (Lactoplate, JDC Ltd) yerleştirilir. 3 gün oda ısısında bekledikten sonra, laktoferrin ve laktoferrine karşı oluşturulmuş antikorların birleşmesiyle oluşan halka şeklindeki presipitasyonun kalınlığı ölçülerek laktoferrin miktarı hesaplanır.¹¹²

2.3.1.9 Gözyaşı Mukus Ferning Testi

Ferning testi ile gözyaşının müsün tabakası değerlendirilir. Glikoprotein solüsyonları oda ısısında kuruduğu zaman kristalizasyon gösterme özelliğindedir. Yüksek molekül ağırlıklı polimerlerle elektrolitlerin etkileşimleri sonucu kristalizasyon ortaya çıkar. Pipet veya kapiller tüple alınan gözyaşı oda ısısında lam üzerinde kurumaya bırakılır. 5-10 dk içinde kristalizasyon meydana gelir. Kuruyan mukus, ışık mikroskobu altında eğrelti otuna benzeyen dallanmalar gösterir.

2.3.1.10 Konjonktiva Sitolojisi

Konjonktiva İmpresyon Sitolojisi

İmpresyon sitolojisi konjonktivadaki hücrelerin değişikliğini inceler. Selüloz asetat kağıtları limbusun birkaç mm çevresi, alt veya üst bulber konjoktivaya yerleştirilir. Yerleştirilen selüloz asetat kağıdı birkaç saniye temastan kaldırılır. Alınan bu örnek kağıtlar boyandıktan sonra ışık mikroskobunda incelenir. Kağıdın üzerine tutunan hücrelerde goblet hücrelerinin sayısı ve morfolojisi, epitelde keratinizasyon ve nükleus sitoplazma oranı incelenir. Kuru göz hastalığında; konjonktiva epitel hücrelerinde büyüme, keratinizasyon, nükleus sitoplazma oranında ve goblet hücre sayısında azalma olur.¹¹³

2.3.2 Hiperosmolarite ve Kuru Göz

Bir solüsyonun içerisindeki aktif osmotik partiküllerin toplamına osmolarite denir. Kuru gözün karakteristik bulgularından biri olan hiperosmolaritedir. Göz yaşının osmolarite ölçümü yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle tanıda altın standart olarak kabul görmektedir.¹¹⁴ Hiperosmolaritenin oluşmasında en büyük etken gözyaşının buharlaşmasıdır. Buharlaşma lipid tabakasının bariyer fonksiyonunun bozulduğu durumlarda daha da artar. Aköz yetmezlikte lakrimal bez daha az miktarda ve hiperosmolar gözyaşı üretir.

Hiperosmolarite inflamasyonu direkt ve indirekt yolla oküler yüzey hasarını tetikler.^{115,116} Gözyaşı osmolaritesinin artması, oküler yüzey hücrelerinden su çekerek dehidratasyona sebep olmaktadır. Osmotik dengenin bozulması ile su molekülleri epitel hücrelerini geçer ve sonuçta oküler yüzey epitelinde deskuamasyon artar. Bulber konjoktiva yeni salgılanan ve osmolaritesi daha düşük olan gözyaşına en uzak bölge olması sebebiyle ilk olarak ve en fazla hasar bu bölge de gözlemlenir.¹¹⁷

Osmotik dehidratasyon, oküler yüzey hücrelerinden su çekerek hücrelerin hacminde değişime sebep olmaktadır. Hücrelerin sağlığını ve fonksiyonlarını devam ettirmekte, kornea epitelindeki iyon pompaları aktif rol alır. İyon pompaları, hücre osmolaritesini dengede tutmak için ortamdaki glikozdan gelen enjriyi kullanır ve glikoz hızlıca tüketilir, kornea içinde miktarı azalır ve kornea iyileşmesi gecikir. Hiperosmolarite, ayrıca inflamatuvar sitokinlerin açığa çıkmasını da tetiklemektedir.¹¹⁸

2.3.3 Oküler Yüzey İnflamasyonu ve Kuru Göz

Kuru gözde etyolojiden bağımsız olarak oküler yüzey inflamasyonu tabloya mutlaka eşlik eder. Gözyaşının azalması, oküler yüzeyin kuruması, göz kırpma sırasında oluşan mikrotravma, hiperosmolarite, lakrimal bez ve göz kapaklarından salınan proinflamatuvar maddeler ve kornea sinir liflerinden salınan destekleyici faktörlerin azalması gibi birçok faktör inflamasyonu başlatır. Dilate konjoktiva damarlarından sızan ve hasarlanan epitel hücrelerinden açığa çıkan lenfositlerin ürettiği sitokinlerle inflamasyon tetiklenir. Şiddetli kuru göz olgularında inflamasyon da şiddetli izlenir.¹¹⁹

İnflamasyon oküler yüzeyde, glikokaliks kaybına, epitelde skuamöz metaplaziye ve goblet hücre kaybına sebep olur. Sonuç olarak oküler yüzeyin ıslanabilirliği azalmaktadır. Sitokinler oküler yüzeydeki hücre değişimlerinde önemli rol oynamaktadır. Sitokinler, epitelde müsün ekspresyonunun değişmesine, keratinizasyona, hipoesteziye ve kornea neovaskularizasyonuna sebep olurlar.¹²⁰⁻¹²³

İnflamasyonu gözyaşındaki vitamin A'nın, büyüme hormonlarının ve korneal sinir liflerinden salınan nörotrofik faktörlerin eksikliği şiddetlendirir.¹²⁴

. Epitel tabakası ve bowman tabakası lenfosit ve sitokinlerin daha derindeki katlara ulaşmasını engeller, bu sebeple oküler yüzey inflamasyonu, sadece yüzeysel tabakalarda sınırlıdır. Bu tabakalar, travma ve ağır oküler yüzey inflamasyonuna sekonder veya fotorefraktif keratektomi gibi cerrahi girişimlerle iyatrojenik olarak olarak hasar görebilmektedir. Bariyer tabakaların hasarlanması sonucunda stromadaki keratositlerin sitokinlerle etkileşimi, subepitelyal skarlaşma ve stromada incelmeye sebep olur.¹²⁵

2.3.4 İmpresyon Sitolojisi

Konjonktival impresyon sitolojisi konjonktivadan örnek alınmasını sağlayan güvenilir, ağrısız ve basit bir yöntemdir. İlk defa 1977 yılında Egbert ve Thatcher tarafından basit konjonktiva biyopsisi olarak tanımlanmıştır. İmpresyon sitolojisi, konjonktiva epitelindeki hücre düzeyindeki değişikliklerin tanısı ve takibinde kullanılan kolay tekrarlanabilen, noninvazif ve güvenli bir yöntemdir. Konjonktivanın yüzeysel tabakalarını sitolojik düzeyde inceleyebilmek için selülöz asetat filtre kağıdı konjonktiva yüzeyine yapıştırılarak, epitel örnekleri alınıp incelenir. Bu yöntem özellikle goblet hücre yoğunluğu, konjonktiva epitel hücrelerinin morfolojisi ve sitoplazma nükleus oranı hakkında bilgi verdiği için kuru göze neden olan hastalıkların irdelenmesi açısından önemli bir testtir.^{6,7}

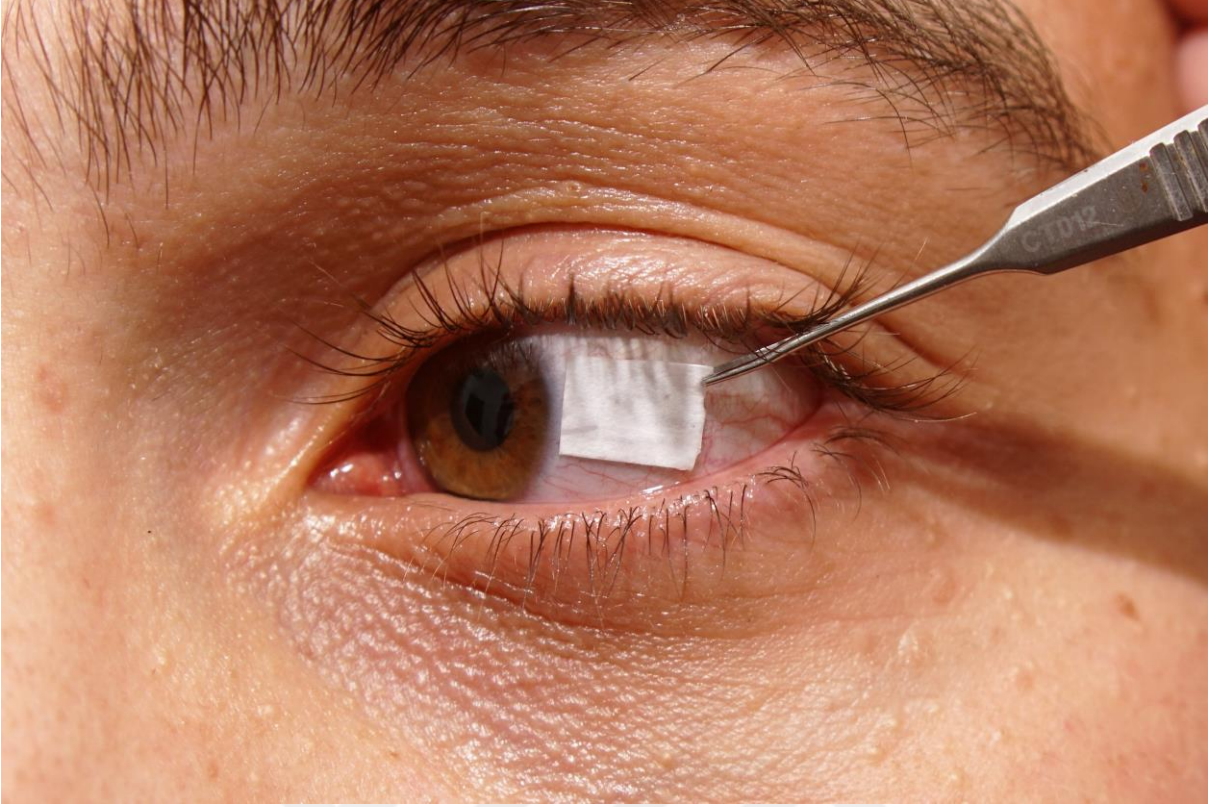
Topikal anestezi uygulanmadan impresyon sitolojisi uygulanabilse de hastalar nadiren hücre tabakasının ayrılışını iğne batması gibi hissedebilirler, ayrıca topikal anestezi, sonucu etkilememektedir, bu sebeplerle topikal anesteziyle birlikte uygulama tercih edilir. Elde edilen örneklerde epitel hücreleri, goblet hücreleri ve goblet hücre sekresyonları bulunur. Konjonktivanın yüzeyi morfolojik özellik ve hücre dağılımı bakımından bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bu sebeple konjonktivanın birçok bölgesinden örnek almak gerekebilir. İmpresyon sitolojisi insizyonel biyopsiye göre daha non invazif bir yöntem olduğu için aynı anda birkaç bölgeden örnek almak mümkündür. Goblet hücre sayısı örneklerin alındığı konjonktiva bölgesine göre farklılık gösterir. İnsan gözünde goblet hücreleri ilk defa 1910 yılında tespit edilmiştir. Goblet hücreleri alt nazal kadranda yoğun olarak bulunur ve hücre yoğunluğu 35 yaşından sonra stabil kalmaktadır. Alınan hücrelerin üst üste gelerek morfolojik ayrıntıların incelenmesine engel olabilmesi bu yöntemin dezavantajıdır.¹²⁶

Thatcher ve Egbert konjonktiva sitolojik bası yöntemi ilk defa 1977'de kullanmıştır.^{6,7} Egbert konjonktivanın yüzeysel hücrelerini alabilmek için çeşitli yapışkan bantlar (duralon, fotoğraf filmi gibi sentetik filtreler) kullanmış, yaptığı deneyler sonucunda en uygun materyalin selülöz asetat filtre kağıdı olduğunu bulmuştur. Thatcher konjonktivitlerde konjonktivanın sitolojik, eksüdatif ve eksfoliyatif durumlarını incelemiş ve sitolojinin konjonktivitlerin ayırıcı tanısında faydalı olabileceğini vurgulamıştır. Adams 1979'da

konjonktivanın müköz sistemini incelemek için india boya tekniği ve sitolojik bası yöntemi ile araştırmalar yapmıştır.¹²⁷ Nelson impresyon sitolojisi tekniği üzerine geniş araştırmalar yapmıştır, 1982'de oküler pemfigoid ve oküler yüzey hastalıklarında, 1983'de kuru göz sendromunda, 1984'te oküler yüzey hastalıkları ve normal gözlerde goblet hücre yoğunluğunu incelemiştir.¹²⁶⁻¹²⁸ Tseng 1985 yılında oküler yüzey hastalıklarını sitolojik bası yöntemi ile incelemiş, yaptığı çalışmalar yeni bir derecelendirme sistemi ile metaplazi sürecini sistematize etmiştir.¹²⁹

İmpresyon sitolojisi için örnekler selülöz asetat filtre kağıtları (Sartorius, 11107-50-N) kullanılarak alınır. Filtre kağıtlarının por büyüklüğü 0.022 ile 0.025 mikrometre (μm) arasındadır. Selülöz asetat filtre kağıtları dikdörtgen şeklinde 3x4 mm boyutlarında kesilip hazırlanır, dişsiz bir penset yardımıyla tutulup bulber konjonktivaya alt kenarı limbustan 2 mm uzakta olacak şekilde ve mat yüzeyi konjonktivaya bakacak şekilde yerleştirilip 3-4 saniye penset ile üzerine hafifçe bastırılır (Şekil 5). Filtre kağıdının yapısı süngere benzer şekilde küçük boşluklar sisteminden oluşmaktadır. Filtre kağıdının konjonktiva yüzeyine bastırılması ile birlikte konjonktiva epitelinin en yüzeydeki hücre katı filtre kağıdının süngerimsi yapısı ile sıkı bir ilişki kurar. Filtre kağıdı konjonktivadan kaldırıldığı zaman, epitel hücre tabakaları filtre kağıdı üzerinde kalmaktadır.¹¹³

İmpresyon sitoloji örnekleri alındıktan sonra %95'lik etil alkol içeren solüsyonlarda fikse edildikten sonra, buzdolabında $+4^{\circ}\text{C}$ 'de saklanır. Preparatlar Hematoksilen, Periodic Acid Schiff (PAS) ve/veya Papanicolaou (PAP) ile boyanır. Boyama işleminden sonra preparatlar ışık mikroskopunda incelenerek epitel hücrelerindeki morfolojik değişimler gözlemlenir. Epitel hücrelerinde anizositoz varlığı, nükleer kromatinin yapısal değişiklikleri, çekirdek sitoplazma oranı ve goblet hücre yoğunluğundaki değişimler değerlendirilir. Goblet hücreleri konjonktivanın değişik bölgelerinde birbirinden oldukça farklı yoğunlukta dağılım gösterir.¹³⁰ Örneklerden rastgele bir alan seçilip goblet hücreleri sayılır. 10x40'luk büyütmede bir mikroskop alanı 0.19 mm^2 dir. 10x40'luk büyütme altında 5 komşu mikroskop alanına düşen goblet hücreleri sayılır, bir mikroskop alanına düşen ortalama goblet hücre sayısı ve 1 mm^2 alana düşen goblet hücre sayısı hesaplanır. Sitolojik bası ile konjonktivadan alınan örnekler, Nelson, Tseng ve Siani tarafından tanımlanan evrelendirme sistemleri ile hücre morfolojisi ve goblet hücre yoğunluğu değerlendirilerek incelenir.¹³⁰



Şekil 5: İmpresyon Sitolojisi İçin Örnek Alımı

Nelson Sınıflaması¹¹³

Evre 0: Epitel hücreleri küçük ve yuvarlak izlenir. Sitoplazma eozinofilik boyanır nükleus büyük ve bazofilik olarak izlenir, oranı: 1/2'dir. Goblet hücreleri dolgun, sayıca fazla, yoğun, oval karakterde ve PAS pozitif sitoplazmalı olarak izlenir.

Evre 1: Epitel hücreleri daha büyük ve poligonal olarak izlenir. Sitoplazma eozinofilik boyanır. Nükleus daha büyük olarak izlenir. Nükleus/sitoplazma oranı: 1/3'tür. Goblet hücrelerinin sayısı azalmış olmasına rağmen aynı büyüklükte, dolgun ve oval, PAS pozitif sitoplazmalı olarak izlenir.

Evre 2: Epitel hücreleri daha da büyük ve poligonal olarak izlenir. Değişik karakterde boyanma gösteren sitoplazma ve nadiren multinükleus izlenir. Nükleus/sitoplazma oranı: 1/4 - 1/5'dir. Goblet hücreleri sayıca belirgin biçimde azalmıştır, küçülmüştür ve kaybolmaya başlamıştır. Hücresel sınırları belirsizleşmiştir. Daha hafif olarak PAS pozitif boyanma izlenir.

Evre 3: Epitel hücreleri çok büyük ve poligonal olarak izlenir. Açık renklidir ve katlanmalar gösterir. Sitoplazma bazofilik boyanır. Nükleus küçük ve piknotiktir hatta çoğu hücrede mevcut değildir. Nükleus/sitoplazma oranı: 1/6'dan büyüktür. Goblet hücreleri çok az izlenir veya tamamen kaybolmuştur.

Tseng Eveleme Sistemi¹²⁹

Evre 0: Normal konjonktiva epitel, epitel hücreleri mavi yeşil sitoplazmalı olarak izlenir. Goblet hücrelerinin yoğunluğu normaldir, epitel hücrelerinin nükleus/sitoplazma oranı 1/1dir.

Evre 1: Goblet hücre yoğunluğunda azalma izlenir, keratinizasyon izlenmez. Epitel hücreleri büyümeye başlamıştır, nükleus/sitoplazma oranı 1/2-1/3 arasındadır.

Evre 2: Keratinizasyon izlenmiyor ancak goblet hücrelerinde total kayıp, epitel hücreleri yassılaştırmış ve orta derecede büyümüştür. Sitoplazmaları mavi yeşil ile hafif pembe arasındadır ve nükleus/sitoplazma oranı: 1/4tür.

Evre 3: Tüm epitel hücrelerinde belirgin skuamöz yapı, erken ve orta derecede keratinizasyon ve sitoplazmada metakromatik pembe renkte değişim izlenir. Bazı epitel hücreleri görülür düzeyde keratin içermektedir, çekirdek piknotik görünümündedir, nükleus/sitoplazma oranı 1/6dır.

Evre 4: Orta derecede keratinizasyon izlenir evre 3'teki skuamöz ve metakromatik büyük epitel hücrelerine ek olarak yoğun keratin filamanları ve keratohyalin granülleri içeren hücreler izlenir, nükleus /sitoplazma oranı:1/8dir.

Evre 5: İleri derecede keratinizasyon izlenir. Çekik sitoplazma ve daha yoğun keratin filamanları izlenir. Çekirdekler belirgin olarak piknotik veya litik görünümündedir.

Saini Evreleme Sistemi¹³¹

Evre 1: Küçük ve yuvarlak birbirine benzeyen epitel hücreleri düzgün bir tabaka halinde izlenir. Nükleus/sitoplazma oranı:1/2dir, çok sayıda koyu PAS pozitif boyanan goblet hücreleri izlenir.

Evre 2: Daha büyük poligonal epitel hücreleri düzgün bir tabaka halinde izlenir, nükleus/sitoplazma oranı:1/3tür. Sayısal olarak biraz azalmış fakat halen koyu PAS pozitif goblet hücreleri izlenir.

Evre 3: Daha büyük poligonal epitel hücreleri ve azalmış nükleus/sitoplazma oranı izlenir. Sıklıkla hafif boya alan az sayıda goblet hücreleri.

Evre 4: Yamalar tarzında elde edilen örnek üzerinde büyük, poligonal, bazofilik boyanan epitel hücreleri ve piknotik çekirdekler izlenir. Hücre içinde sıklıkla keratin görünümü mevcuttur, goblet hücreleri izlenmez.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı ile Helsinki deklarasyon ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

İnönü Üniversitesi Turgutözal Tıp Merkezi Psikiyatri Anabilim dalına esrar bağımlılığı nedeniyle Eylül 2015- Mart 2016 tarihleri arasında başvuran başvuran en az 3 aydır esrar kullanım öyküsü olan 51 erkek hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalar çalışma için bilgilendirildi, ve her hastadan aydınlatılmış onam alındı.

Kontrol grubu, daha önce esrar veya madde bağımlılığı öyküsü olmayan, kuru göz oluşturabilecek sistemik hastalık, ilaç kullanımı ve oküler patolojisi olmayan dermografik özellikleri benzer olan sağlıklı 51 sağlıklı birey çalışma kapsamına alındı. Çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hakkında detaylı bilgi verilerek onamları alındı.

Kliniğimize yeterli sayıda kadın cinsiyette esrar bağımlısı müracaatı olmaması nedeniyle kadın hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

İnönü Üniversitesi Turgutözal Tıp Merkezi Psikiyatri Anabilim dalına en az 3 aydır esrar kullanımı öyküsü olan, esrar bağımlılığı rehabilitasyonu amacıyla başvuran hastalara yatışlarının ilk günlerinde esrar kullanımı bıraktırdı ve anksiyolitik olarak 5-10 mg/gün oral benzodiazepin [Diazem (Deva Holding, İstanbul)] tedavisi başlandı.

Çalışmaya katılan tüm olguların detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılarak, görme keskinliği, sferikekivalanı, GKZ, Schirmer, göz içi basınç değerleri ve impresyon sitolojisi sonuçları kayıt altına alındı.

Çalışmaya dahil edilmeyen olguların özellikleri;

- * Kadın cinsiyet
- * Kornea ve konjktiva patolojileri (herpetik keratit, trahom sekeli, pannus, pterijyum vb.)
- * Oküler yüzeyi etkileyebilecek kapak, kirpik deformiteleri,
- * Kontakt lens kullanım öyküsü olanlar,
- * Oküler travma veya oküler cerrahi geçirmiş olanlar,
- * Oküler yüzeyde değişikliğe neden olabilecek sistemik (romatoid artrit gibi) veya dermatolojik akne rosacea, (Stevens-Johnson sendromu gibi) hastalığı olanlar,
- * Santral sinir sisteminin nörodejeneratif hastalıkları ve bu durumlara yatkınlık oluşturabilen diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıklar

1) Gözyaşı Kırılma Zamanı: GKZ için, standart 1 mg sodyum floresein içeren (Fluorets, Smith-Nephew) kâğıt şeritler kullanıldı. Hafifçe nemlendirilen kâğıt şeritler alt palpebral konjonktivaya dokundurularak kornea ve konjonktiva boyandı. Hastadan gözünü birkaç kez kırpması istenerek floreseinin gözyaşı film tabakasına düzgün bir şekilde yayılması sağlandı. Hastadan biyomikroskopun kobalt mavisi filtreli geniş ışık huzmesi altında gözlerini kırpmadan karşıya bakması istendi. Son göz kırpmadan sonra gözyaşı filminin ilk kırıldığı zamana kadar geçen süre belirlendi. Bu ölçüm üç kez tekrar edilerek ortalama değer kaydedildi. Gözyaşı filmi kırılma zamanı ölçüldükten sonra floresein ile korneal ve konjonktival boyanma incelendi.

2) Schirmer testi: Bazal sekresyonu değerlendirmek amacıyla anestezili schirmer testi yapıldı. Bir damla topikal anestezi proparakain hidroklorid [Alcaine (Alcon Couvreur, Puurs, Belgium)] damlatıldıktan sonra alt forniksler kurulandı. Standart Schirmer filtre kağıdının (Clement Clarke Int.) 5 mm'lik kısmı katlanarak alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yere gelecek şekilde alt fornikse yerleştirildi ve 5 dakika beklendi. Bu arada hastalardan gözlerini açık tutmaları istendi ancak gerektiğinde gözlerini kırabilecekleri söylendi. Kapak kenarından itibaren ıslanan kısım mm olarak ölçüldü.

3) İmpresyon sitolojisi: Konjoktival impresyon sitolojisi ağrısız bir işlem olmasına rağmen hasta uyumunu artırmak için bir damla topikal anestezi madde proparakain hidroklorid [Alcaine (Alcon Couvreur, Puurs, Belgium)] damlatıldı. Por büyüklüğü 0,025µ olan dikdörtgen şeklinde kesilmiş selülöz asetat filtre kağıdının mat yüzeyi konjonktivaya dönük olacak şekilde dişsiz bir pensetle tutularak hastaların bulber konjonktivasının temporal kısmına hafifçe bastırıldı. Filtre kağıdı bir kenarından yavaşça tutularak konjonktiva yüzeyinden kaldırıldı. Bu işlem her göz için 2 kere tekrarlandı. (Şekil 5)

Alınan örnekler lam üzerine yayıldıktan sonra %95'lik etil alkol içerisinde tespit edildi. Yayımlar, Periodik Asit Shift (PAS) ve Papanicolaou (PAP) boya ile boyandı. PAS boyaması için 1 dakika distile su ile yıkandıktan sonra 5 dakika % 0,5'lik periyodik asit ile oksidasyon, distile su ile 1 dakika tekrar yıkama ve 2 dakika Schiff solüsyonu içerisinde bekledikten sonra tekrar 2 dakika distile su ile yıkandı. Hematoksilende 10sn bekletilerek nükleer boyanma gerçekleştirildi. 5 dakika distile su ile tekrar yıkayıp ksilende şeffaflaştırılıp balzam kullanılarak lamel ile kapatıldı. PAP boyanacak lamalar alkol tespiti sonrasında modifiye Orange – G ile muamele edilerek 95'lik etil alkolden iki defa geçirilip ksilende şeffaflaştırılıp balzam ile kapatıldı. Boyanan lamaların hangi hasta grubuna ait olduğunu bilmeyen bir patolog tarafından ışık mikroskopunda değerlendirildi. Hücrelerin morfolojisi, epitelin sitoplazma nükleus oranı, goblet hücre yoğunluğu incelendi. Işık mikroskopunun 40x büyütmesi kullanılarak lam

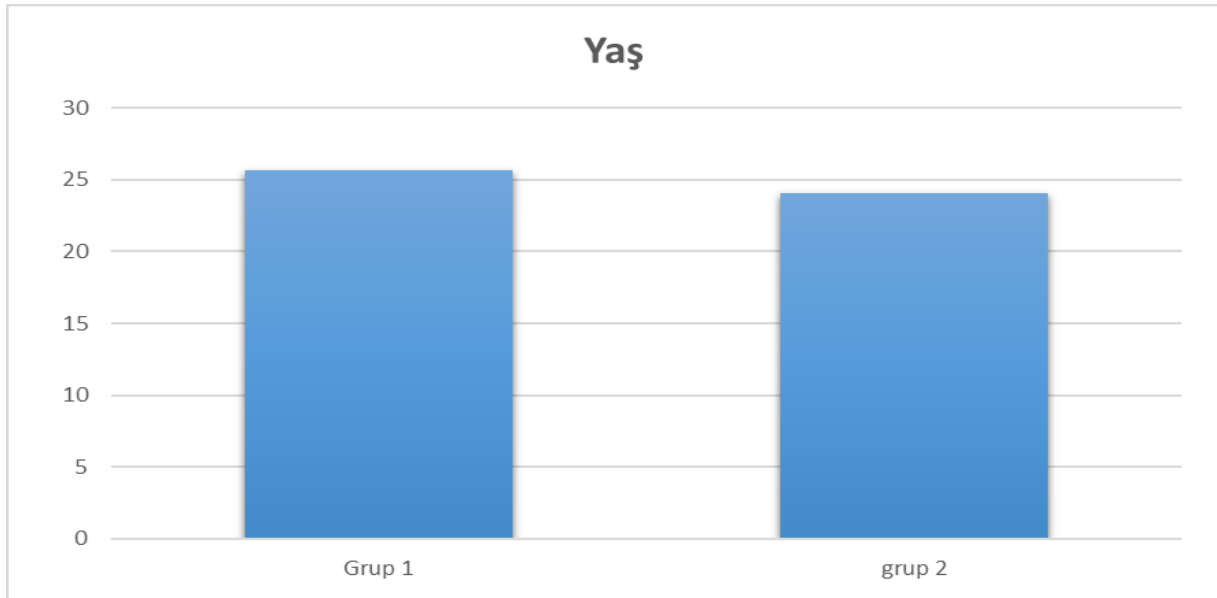
üzerindeki hücrelerin tamamı sayıldı, Nelson evreleme sistemine göre 0'dan 3'e kadar numaralandırılarak skorlandı.

4) İstatiksel Değerlendirme: İstatiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for Social Science) 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Nicel veriler ortalama (mean) \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Verilerin istatiksel değerlendirmesi için Mann-Whitney U Willcoxon W ve Z testleri uygulanmıştır. Kolmogorow Simirnow test istatistiğine göre veriler normal dağılıma uygun olmadığında ($p < 0.05$) non parametrik istatistiklerinden iki grubu karşılaştırmak için Mann-Whitney U test istatistiği kullanılmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

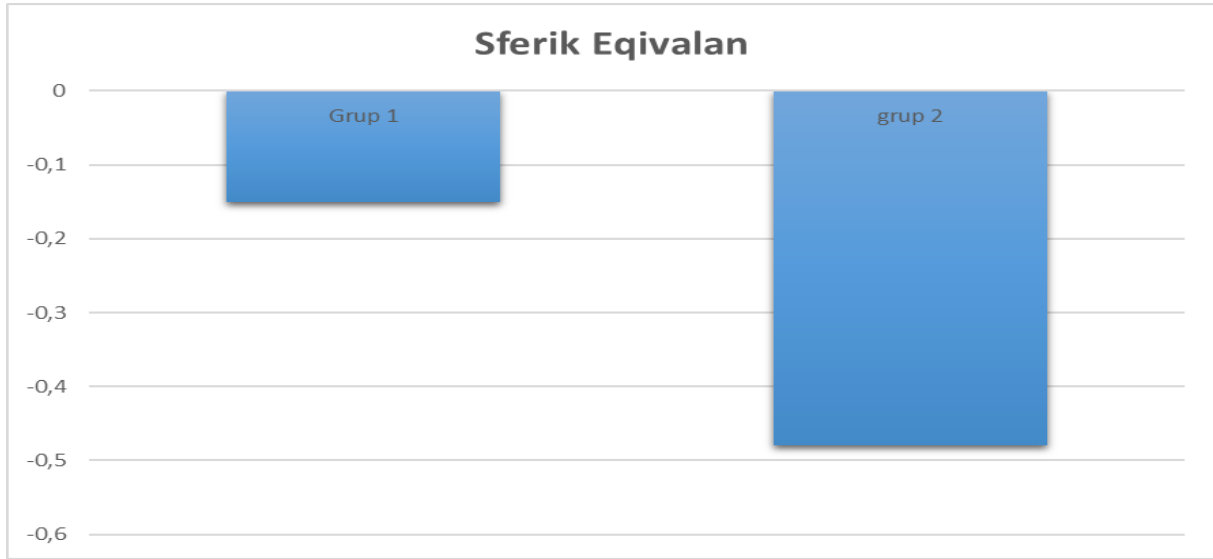
Kliniğimize başvuran ve çalışma kriterlerine uyan 18-45 yaşları arasında 51 esrar bağımlısı hasta (grup 1) ve demografik özellikleri benzer olan 51 sağlıklı gönüllü bireyler (grup 2) değerlendirildi.

Ortalama yaş grup 1'de $25,62 \pm 7$, grup 2'de $24,09 \pm 7,2$ olarak tespit edildi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,08$, $p > 0,05$). Rehabilitasyon için yeterli sayıda kadın esrar bağımlısı müracaatı olmaması nedeniyle kadın hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. (Tablo 3)



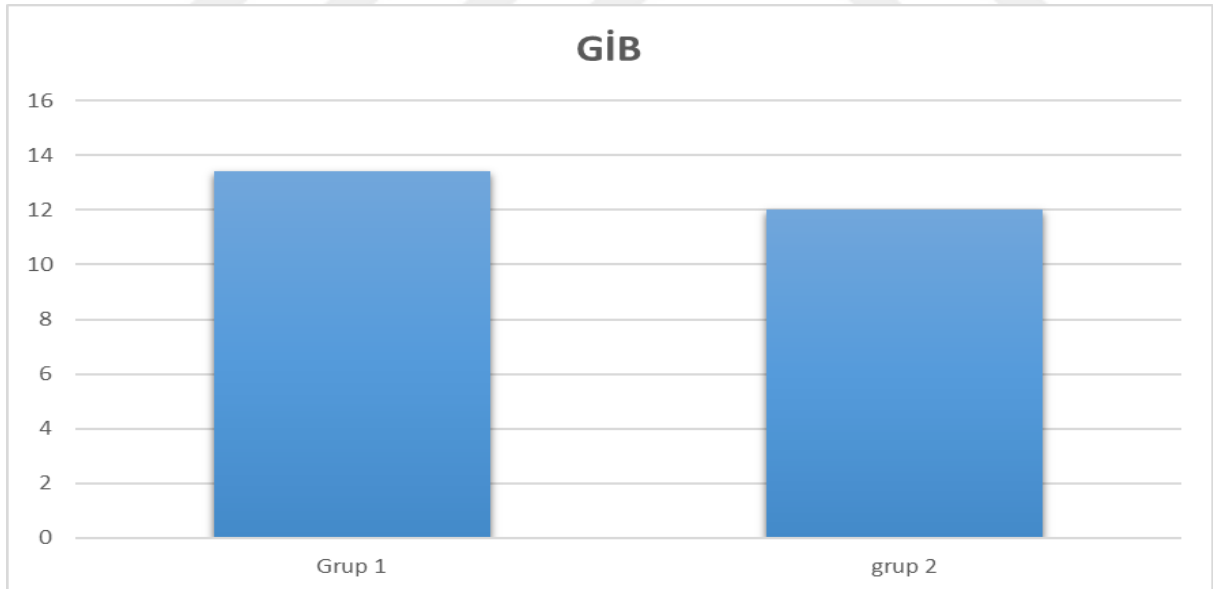
Tablo 3: Grupların Yaş Dağılımı

Çalışmamızda grup 1 ve grup 2 nin ortalama sferik eşivalan değerleri sırasıyla -0,15±0,7 dioptri, -0,48±1,1 dioptri olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı fark olmadığı izlenmiştir (p=0.35, p>0.05). (Tablo 4)



Tablo 4: Grupların Sferik Eşivalan Dağılımı

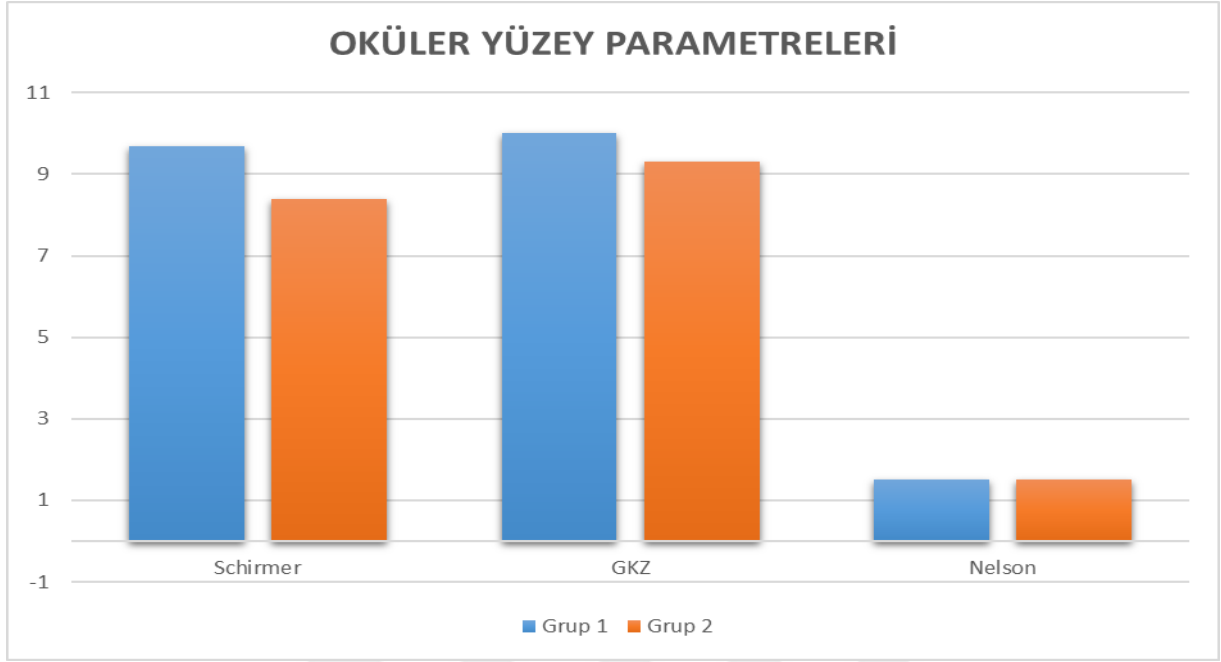
Çalışmamızda grup 1 ve grup 2nin GİB değerleri sırasıyla 13,41±2,3 mmHg, 12,03±2,1 mmHg olarak bulundu. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olduğu izlenmiştir (p=0,007, p<0,05). (Tablo 5)



Tablo 5: Grupların GİB Dağılımı

Çalışmamızda Grup 1 ve Grup 2 arasında oküler yüzey ile ilgili parametrelerin (Schirmer değerleri, GKZ, Nelson skorları) gruplara göre karşılaştırıldı. Schirmer değerleri ortalaması sırasıyla grup 1 ve grup 2 de 9,7±3,9 mm ve 8,4±4 mm olarak bulundu. GKZ değerleri ortalaması sırasıyla grup 1 ve grup 2 de 10±4 sn ve 9,3±4 sn olarak bulundu. Nelson

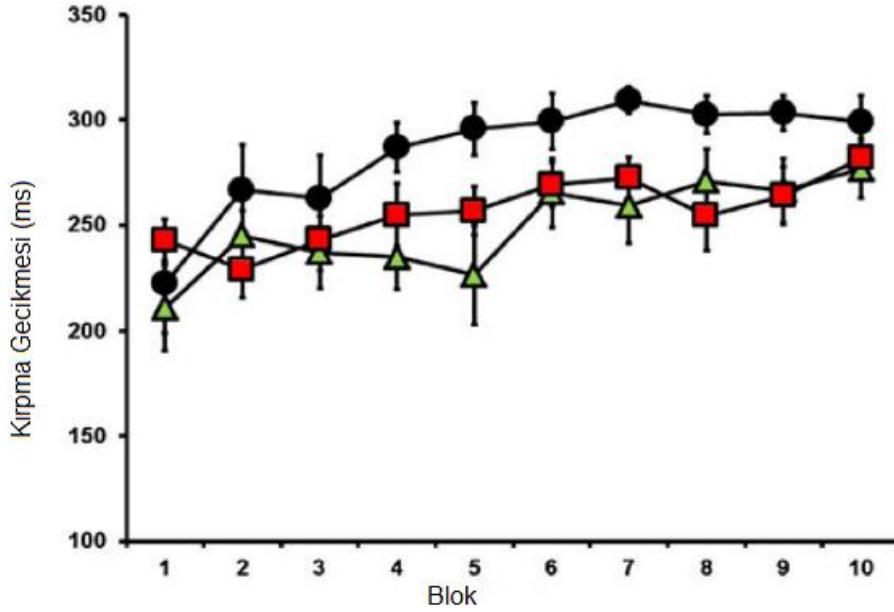
skorları ortalaması sırasıyla grup 1 ve grup 2 de $1,5\pm 1$ ve $1,25\pm 1$ olarak bulundu. Schirmer değerleri ($p=0,9$), GKZ ($p=0,34$), Nelson skorları ($p=0,25$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı izlenmiştir ($p>0,05$). (tablo 6)



Tablo 6: Oküler Yüzey Parametreleri

5.TARTIŞMA

Oküler yüzey konjktiva, kornea ve gözyaşı film tabakasından oluşan, göz kapaklarının ve sinir sisteminin işlevlerinden etkilenen birçok elamandan oluşan çoklu sistemdir, mükemmel bir görme keskinliğini sağlayabilmek adına bu çoklu sistemin her seviyede uyum içerisinde çalışması ve normal işlevlerini sürdürmesi gereklidir. Steinmetz ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladığı çalışmaya göre kronik kanabinoid kullanımında beyincikte kanabinoid reseptörleri (CB1R) downregüle olmakta ve bunun sonucunda göz kırpma refleksi gecikmektedir. ⁴ Göz kırpma refleksinin gecikmesinin gözyaşının buharlaşmasını artırmasını, göz yaşı filmini bozmasını ve kuru göze zemin hazırlamasını beklemekteydik.



Şekil 6: 3 grup için göz kırpma gecikmesinin şematik görünümü. Yeşil üçgenler halen kullananları, kırmızı kareler eskiden kullananları, siyah yuvarlaklar kontrol grubunu temsil etmektedir. ⁴

Kliniğimizde Gündüz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kronik alkolizmin, konjktiva florasını değiştirdiği bulunmuştu. 55'i kronik alkolik 55'i sağlıklı olan 110 bireyin dahil olduğu çalışmada kronik alkoliklerin %25 inde, konjktiva florasında *Stafilokokus aerus* kolonizasyonu gözlemlendi; *Stafilokokus aerus* kolonizasyonu sağlıklı bireylerin ise sadece %9 unda gözlemlendi ($p=0.044$). Normal florada bulunabilen *Koagülaz Negatif Stafilokok*, *Moraxella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.* ve *Corynebacterium spp.* gibi bakteri kolonizasyonlarında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). ³

GKZ gözyaşının stabilitesini ve fonksiyonunu değerlendiren kapsamlı bir testtir. Gözyaşı lipid ve müsin dağılımında sorun olduğu zaman gözyaşı erken parçalanır, stabilitesini koruyamaz, fonksiyonu bozulur; sonuç olarak oküler yüzeyi koruyamaz. Gözyaşının içeriğinin değişmesi, lipid tabakanın heterojen dağılımı ve gözyaşı film kalınlığının azalması sonucunda GKZ azalır. Oküler yüzeyi etkileyen birçok alışkanlık, çevresel faktör, hastalık ve ilaç kullanımı gözyaşının stabilize ve fonksiyonunu bozar.¹³² Kliniğimizde Cumurcu ve ark. tarafından, 35 alkol bağımlısı birey ve 35 sağlıklı birey üzerinde yapılan çalışmada, GKZ'nın alkol bağımlısı bireylerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olduğu bulunmuştur (p=0.0001). Metindoğan ve ark. 21 hasta üzerinde yaptığı çalışmada izetretionin kullanımına bağlı olarak GKZ'nın azalmış olduğu bulunmuştur (p<0.001).³⁸ Cumurcu ve ark. Akne vulgaris nedeniyle günlük 5mg/kgdan fazla izetretionin kullanan 24 hasta ve günlük 5mg/kgdan az kullanan 25 hastayı kullandıkları doza göre karşılaştırmış ve grupların 90 günlük tedavisi süresince GKZlarında anlamlı azalma olduğunu (p=0.007), ancak bu azalmanın iki grup arasında anlamlı fark oluşturmadığını (p=0.35) bulmuştur.¹³³ Büyükbaş ve ark. yaptığı çalışmada günlük en az 6 saat bilgisayar kullanan bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre GKZ'nın azalmış olduğu bulunmuştur (p<0.001).⁴² Çalışmamızda GKZ değerleri ortalaması sırasıyla grup 1 ve grup 2 de 10±4 ve 9,3±4 olarak bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,34).

Schirmer testi gözyaşı üretimini nicel olarak gösteren bir testtir. Lokal anestezi ile uygulanan schirmer testi bazal sekresyonu değerlendirir. Oküler yüzeyi etkileyen birçok durum, hastalık ilaç kullanımı gözyaşının bazal ve refleks sekresyonu etkilenmektedir. Silva ve ark. yaptığı çalışmada en az 3 yıldır kokain bağımlısı olan 22 hastanın kokain kullanımı 24 saat kesildikten sonra schirmer testi yapılmış; kokain inhale ettirildikten sonra schirmer testi tekrarlanmış ve ortalama olarak schirmer testi değerlerinde yaklaşık %27 azalma tespit edilmiş (p=0.002), 22 hastanın 17sinde kokain maruziyeti sonrası schirmer değerlerinde azalma izlenmiştir.¹³⁴ ancak bu çalışmada GKZ ve impresyon sitolojisi gibi gözyaşı fonksiyonları ve oküler yüzey sağlığını değerlendiren incelemeler yapılmamıştır. Osei ve ark. kafeinin gözyaşı sekresyonu üzerine etkilerini araştırmış; 45 gönüllü bireyi 1hafta süre ile kafein maruziyetinden uzak tuttukten sonra 2 gruba ayırmış, schirmer testi yaptıktan sonra 1. gruba 5mg/kg olacak şekilde kafein tablet ve 200 cc su 2. gruba ise plasebo olarak sadece 200 cc su verip 45,90,135 ve 180. dakikalarda schirmer testini tekrarlamıştır. 1. Grupta schirmer testi değrleri artmış olarak bulunmuştur ancak sadece 45 ve 90. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış gözlenmiştir (sırasıyla p<0.0001, p=0.021), plasebo grubunda schirmer testi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Gözyaşı sekresyonundaki 45 ve

90 dakikalarda daha belirgin görülen artışın kafeinin yarılma süresinin 2-5 saat olması ile ilgili olduğu düşünülmektedir ayrıca kafeinin göz yaşı sekresyonunu artırıcı etkisinin diğer metilksantinler gibi adenozin reseptörleri üzerinden parasempatik yolda asetil kolin nörotransmitterini artırmasına bağlamışlardır.¹³⁵ Daha önceden bahsi geçen Metindoğan'ın çalışmasında izetretionin kullanımına bağlı olarak gözyaşı bazal sekresyonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur ($p<0,05$).³⁸ Cumurcu'nun Akne vulgaris nedeniyle izetretionin kullanan 2 grubu karşılaştırdığı çalışmasında ise izetretionin kullanımıyla schirmer testi sonucunda anlamlı azalma olduğu ($p=0.001$), ancak bu azalmanın iki grup arasında anlamlı fark oluşturmadığı ($p=0.48$) bulunmuştur.¹³³ Karalezli ve ark. 50 hasta üzerinde yaptığı çalışmada da benzer şekilde Schirmer değerlerinde azalma bulunmuştur.¹³⁶ Büyükbaş ve ark. yaptığı çalışmada günlük en az 6 saat bilgisayar kullanan bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre Schirmer değerlerinde azalma bulunmuştur.⁴² Kliğimizde Cumurcu ve ark. tarafından, 35 alkol bağımlısı birey ve 35 sağlıklı birey üzerinde yapılan çalışmada, alkol bağımlısı bireylerde Schirmer testi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olarak bulunmuştur ($p=0.0001$).² Çalışmamızda ortalama Schirmer testi sonuçları bağımlı bireylerde $9,7\pm 3,9$ ve sağlıklı gönüllülerde $8,4\pm 4$ olarak bulundu; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,9$).

Altınörs ve ark. en az 5 yıldır yoğun sigara tüketen (1 paket/gün), 60 sigara bağımlısı ve 34 sağlıklı bireyden oluşan çalışma grubunda oküler yüzey parametrelerini incelemişler. Bu çalışmaya göre, sigara bağımlılarında ortalama schirmer 1 testi sonuçları 10.23 mm, kontrol grubunda 10.63 mm olarak ölçülmüş, arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). GKZ sigara bağımlılarında ortalama olarak 5.41 sn, kontrol grubunda ise 11.20 sn olarak ölçülmüş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). İmpresyon sitolojileri sonuçları iki grup arasında karşılaştırıldığında Nelson skorları ve goblet hücre yoğunlukları açısından iki grup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). DR-1 gözyaşı lipid katmanı interferometre çalışmalarında Yokoinin tariflediği evreleme sistemine göre tüm bağımlılar evre 3-4 ile skorlanırken, kontrol grubunun evre 1-2 ile skorlandığı bulunmuştur.¹³⁷ Matsumoto ve ark. en az 20 yıldır yoğun sigara tüketen (1 paket/gün), 19 sigara bağımlısı ve 20 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada Altınörs ve ark. ile impresyon sitoloji skorları hariç örtüşen sonuçlar bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre, sigara bağımlılarında ortalama schirmer 1 testi sonuçları 13.3 mm, kontrol grubunda 17.1 mm olarak ölçülmüş, arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). GKZ sigara bağımlılarında ortalama olarak 3.2 sn, kontrol grubunda ise 14.2 sn olarak ölçülmüş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$). DR-1 gözyaşı lipid katmanı

interferometre çalışmalarında sigara kullanıcılarında ortalama evre 2.5, kontrol grubunda 1.2 olarak değerlendirilmiş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$). İmpresyon sitolojileri açısından iki grup arasında karşılaştırıldığında sigara kullanıcılarında squamöz metaplazi daha fazla izlenirken ve goblet hücre yoğunlukları azalmış olarak bulunmuştur ($p<0.0001$).¹³⁸ Bu iki çalışmada sonuç olarak yoğun sigara kullanımının lipid katmanı etkileyerek gözyaşı film tabakasının yapısını bozduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda benzer şekilde schirmer testinde anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte GKZ değerleri açısından farklılık mevcuttu. Sigaranın iskemik etkisinin ve içerisinde bulunan birçok kimyasal maddeden bir veya birkaçının GKZ'nin sigara kullanıcılarında belirgin şekilde azalmasına ve squamöz metaplaziye yatkınlık oluşturduğuna neden olduğunu düşünmekteyiz.

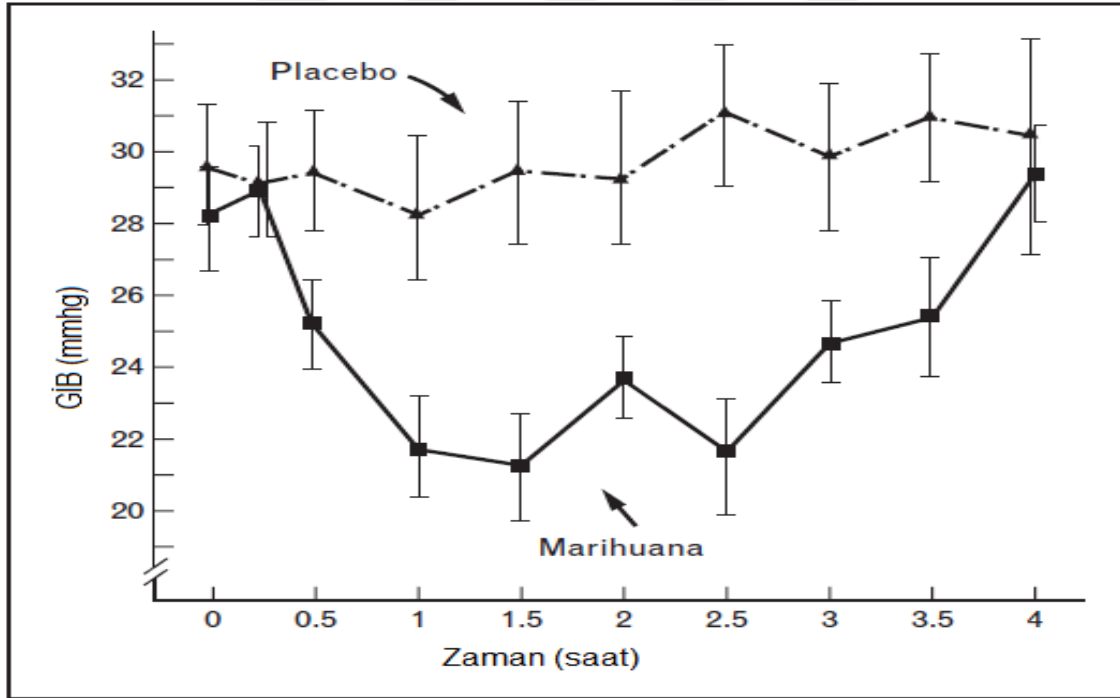
Murube ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kuru göz kliniğine başvuran 143 hasta şikayetleri ve klinik bulgularına göre, kendi belirledikleri evrelendirme sistemine göre değerlendirilerek evre 0 normal grup olmak üzere 6 klinik gruba ayrılmıştır. Kliniğin ilerlemesi ile birlikte oküler yüzeydeki goblet hücre sayısı, konjonktiva epitel hücrelerinin nükleus/sitoplazma oranları ve nükleusların kromatin içerikleri gibi morfolojik ve morfolojik parametrelerin ilerlediği ve squamöz metaplazinin artma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Kliniğin ilerlemesi ile birlikte GKZ, schirmer testi ve gözyaşı osmolarite parametrelerinde bozulmanın arttığı izlenmiştir. Bu çalışmada kuru gözün ilerlemesi ile impresyon sitolojisindeki parametrelerin artarak değişim gösterdiği bulunmuş, impresyon sitolojisinin kuru gözü değerlendirmede güvenilir bir test olduğunu göstermektedir.¹³⁹ Çalışmamızda iki grup arasında kuru göz açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ancak iki grup içerisinde kuru gözü şiddetli olan olguların impresyon sitolojileri, Nelson skorları, GKZ ve schirmer parametreleri bozulmuş olarak gözlendi.

İmpresyon sitolojisi oküler yüzeyin büyük kısmını oluşturan konjonktiva epitelini ve hücre içeriğini sitolojik boyutta değerlendiren bir testtir. Nelson tarafından yapılan skalada epitel hücrelerinin şekilleri, nükleus sitoplazma oranları, goblet hücre sayısı ve şekilleri değerlendirilerek skorlama yapılır.¹¹³ Oküler yüzeyi etkileyerek kuru göze sebep olan birçok durum, hastalık ilaç kullanımı Nelson skorunu artırmaktadır. Kliğimizde Cumurcu ve ark. tarafından, 35 alkol bağımlısı birey ve 35 sağlıklı birey üzerinde yapılan çalışmada, alkol bağımlısı bireylerde Nelson skorları alkol bağımlısı bireylerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuştur ($p=0.0001$).² Çalışmamızda ortalama Nelson skorları

bağımlı bireylerde $1,5 \pm 1$ ve sağlıklı gönüllülerde $1,25 \pm 1$ olarak bulundu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,34$).

Canabis ve marihuananın GİB azaltan etkisi daha önce farklı çalışmalarda sağlıklı gönüllü bireyler ve açık açılı glokom hastaları üzerinde gösterilmiştir. ^{20,21} Ancak GİB'ni hangi mekanizma ile azalttığı kesin olarak anlaşılamamıştır. Tavşanlarda intravenöz uygulanan Tetrahidrocannabinoid (THC) nin total dışa akımı artırdığı basınç – perfüzyon metodu ile gösterilmiştir. ^{22,23} Topikal uygulanan $\Delta 9$ -THC oküler basınç üzerinde etkili olmamıştır. ²⁴ CB1 Reseptörleri immünoflorosan çalışmalarla rat, sığır ve insanların silier epitelinde ve trabeküler ağında gösterilmiştir. Bu bilgi ışığında cannabinoidlerin aköz üretimin azaltarak ve/veya trabeküler dışa akımı artırarak GİB'ni düşürebileceği öne sürülmüştür. ²⁵⁻²⁷ (Şekil 7)

Çalışmamızda yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak GİB değerleri istatistiksel olarak esrar bağımlısı bireylerde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.007$, $p<0.05$). GİB değerlerinde tespit edilen bu anlamlı yükselmenin rehabilitasyon sürecinde, madde kullanımının kesilmesine bağlı olarak rebound bir artış olabileceğini düşünmekteyiz.



Şekil 7: Glokom Hastalarında Marihuana ve Plasebo İçimi Sonrası Ortalama GİB Karşılaştırması²¹

6.SONUÇ

Bu çalışmada THC bağımlılığının oküler yüzey üzerine etkileri Schirmer, GKZ, impresyon sitolojisi yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız oküler yüzeyin ve etkileşim içerisinde olduğu sistemlerin yapı ve işlevlerinin THC maruziyetine bağlı olarak bozulmadığını göstermiştir. THC bağımlılığının rehabilitasyon sürecinde ilk 24 saat içerisinde GİB'nı istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı bulunmuştur. Literatüre tezat oluşturan bu sonucun THC'e maruziyetin kesilmesiyle birlikte ilk 24 saat içerisinde rebound bir artıştan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.



ÖZET

TETRAHİDROKANABİNOİD (ESRAR) BAĞIMLILIĞININ OKÜLER YÜZEY ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Tetrahydrocannabinoid (THC) bağımlılığı olanlarda gözyaşı film tabakasını değerlendirmek ve oküler yüzey değişikliklerini incelemek.

Giriş: Esrarın etken maddesi THC'dir. Kliniğimizde daha önce madde bağımlılığının bir türü olan alkol bağımlılığı üzerine yapmış olduğumuz çalışmada kronik alkol bağımlılığı tanısı almış bireylerin Schirmer, Gözyaşı Kırılma Zamanı (GKZ) parametrelerinin ve impresyon sitolojisi skorlarının normal popülasyona göre azalmış olduğunu bulunmuştu. Literatürü araştırdığımızda THC'nin göz içi basıncı (GİB) üzerine etkilerinin çalışıldığının ancak, gözyaşı işlevleri ve oküler yüzey arasındaki ilişkinin daha önceden çalışılmamış olduğunu gözlemledik.

Materyal Metod: Bu prospektif vaka kontrol çalışmasında 2015 Temmuz, 2015 Aralık ayları arasında hastanemiz psikiatri servisine THC bağımlılığı ile başvurmuş 51 erkek hastanın sağ gözü değerlendirildi. Yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri benzer olan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Tüm hastaların görme keskinliği, sferik ekivalanı, GKZ, Schirmer, göz içi basınç değerleri ve impresyon sitolojisi sonuçları kayıt altına alınarak spss v16.0 ile analiz edildi. Veriler Mann-Whitney U, Willcoxon W ve Z testleri ile analiz edildi. Kolmogorow Simirnow test istatistiğine göre veriler normal dağılıma uygun olmadığında ($p < 0.05$) non parametrik istatistiklerinden iki grubu karşılaştırmak için Mann-Whitney U test istatistiği kullanılmıştır.

Bulgular Schirmer değerleri ortalaması sırasıyla grup 1 ve grup 2 de $9,7 \pm 3.9$ ve $8,4 \pm 4$ olarak bulundu. GKZ değerleri ortalaması sırasıyla grup 1 ve grup 2 de 10 ± 4 ve $9,3 \pm 4$ olarak bulundu. Nelson skorları ortalaması sırasıyla grup 1 ve grup 2 de $1,5 \pm 1$ ve $1,25 \pm 1$ olarak bulundu. Schirmer değerleri ($p=0,9$), GKZ ($p=0,34$), Nelson skorları ($p=0,25$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı izlenmiştir ($p > 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda THC bağımlısı bireylerin Schirmer, GKZ ve impresyon sitolojisi parametrelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı olmadığı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Tetrahydrocannabinoid bağımlılığı, impresyon sitolojisi, oküler yüzey parametreleri, gözyaşı işlevleri.

SUMMARY

OCULAR SURFACE EFFECTS IN TETRA HÍDRO CANNABIÓID (MARIHUANA) ADDICTS

PURPOSE: To evaluate the tear film function and ocular surface changes in Tetrahydrocannabinoid (THC) addicts.

MATERIALS- METHODS: This prospective case-control study involved right eye of 51 male subjects with heavy alcohol consumption (group 1) and 51 age- and sex-matched control subjects (group 2). Best-corrected visual acuity measurement, slit-lamp examination, Schirmer test, tear film breakup time (BUT) measurement, and conjunctival impression cytology were performed in all subjects. The results were compared between the 2 groups.

The statistical analysis was made by using SPSS v.16.0 (Statistical Package for Social Science) program. Mann-Whitney U and Wilcoxon W and Z tests are used for data analysis. When data didn't coherent according to Kolmogorov-Smirnov test statics normal variance ($p < 0.05$), Mann-Whitney U test statistics is used for compare non parametric two groups. $P < 0.05$ value is statistical significant.

FINDINGS: The mean Schirmer test results in group 1 and group 2 were $9,7 \pm 3,9$ and $8,4 \pm 4$ mm, respectively, and the mean BUT values were 10 ± 4 and $9,3 \pm 4$ seconds, respectively. The mean impression cytology scores in group 1 and group 2 were $1,5 \pm 1$ and $1,25 \pm 1$, respectively. There isn't statistically significant difference between study and control groups for The mean Schirmer results ($p = 0,9$), BUT ($p = 0,34$) and grading of cytological changes ($p = 0,25$).

RESULTS: Our data showed that THC addicts have similar tear production, tear film stability, and the ocular surface epithelium with normal subjects.

KeyWords: Addiction of Tetrahydrocannabinoid, Impression Cytology, Ocular Surface, Tear Film Functions

KAYNAKLAR

1. E I. *Erişkinlerde Klinik Psikofarmakoloji*. İstanbul: Golden Medya Baskı; 2007.
2. Cumurcu T, Gunduz A, Cumurcu BE, Gul IG, Akpolat N, Karlidag R. The changes in tear film parameters and impression cytology in heavily drinking men. *Cornea*. 2013;32(3):237-241.
3. Gunduz G, Gunduz A, Polat N, Cumurcu BE, Yakupogullari Y. The Effect of Chronic Alcoholism on the Conjunctival Flora. *Curr Eye Res*. 2015:1-6.
4. Steinmetz AB, Edwards CR, Vollmer JM, et al. Examining the effects of former cannabis use on cerebellum-dependent eyeblink conditioning in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;221(1):133-141.
5. Aydın POd, Akova YA. *Temel göz hastalıkları*. Güneş Tıp Kitabevleri; 2011.
6. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol*. 1977;84(6):798-801.
7. Thatcher RW, Darougar S, Jones BR. Conjunctival impression cytology. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(4):678-681.
8. ÖZDEN S. *Uyuşturucu Madde Bağımlılığı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.
9. Prof. Dr. Berna ULUĞ UDŞCG. ESRAR (KANNABİS) KULLANIMINA BAĞLI RUHSAL VE DAVRANIŞSAL BOZUKLUKLAR. *MADDE BAĞIMLILIĞI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU EL KİTABI*2012:141-145.
10. Davidson C. New psychoactive substances. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;39(2):219-220.
11. Evren C BM. Sentetik Kannabinoidler: Son Yılların Krizi. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2013;26:1-11.
12. Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry*. 2001;178:107-115.
13. Hilderbrand RL. High-performance sport, marijuana, and cannabimimetics. *J Anal Toxicol*. 2011;35(9):624-637.
14. Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Mol Neurobiol*. 2007;36(1):45-59.
15. Pertwee RG. Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. *Br J Pharmacol*. 2009;156(3):397-411.
16. Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1607):3353-3363.
17. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001;103(23):2805-2809.
18. Polen MR, Sidney S, Tekawa IS, Sadler M, Friedman GD. Health care use by frequent marijuana smokers who do not smoke tobacco. *West J Med*. 1993;158(6):596-601.
19. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004;184:110-117.
20. Hepler RS, Frank IR. Marijuana smoking and intraocular pressure. *JAMA*. 1971;217(10):1392.
21. Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, Anduze AL, Gelbart SS. Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology*. 1980;87(3):222-228.
22. Green K, Podos SM. Antagonism of arachidonic acid-induced ocular effects by delta1-tetrahydrocannabinol. *Invest Ophthalmol*. 1974;13(6):422-429.
23. Green K, Pederson JE. Effect of 1-tetrahydrocannabinol on aqueous dynamics and ciliary body permeability in the rabbit. *Exp Eye Res*. 1973;15(4):499-507.
24. Merritt JC, Perry DD, Russell DN, Jones BF. Topical delta 9-tetrahydrocannabinol and aqueous dynamics in glaucoma. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(8-9 Suppl):467S-471S.
25. Porcella A, Casellas P, Gessa GL, Pani L. Cannabinoid receptor CB1 mRNA is highly expressed in the rat ciliary body: implications for the antiglaucoma properties of marijuana. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998;58(1-2):240-245.

26. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L. The human eye expresses high levels of CB1 cannabinoid receptor mRNA and protein. *Eur J Neurosci.* 2000;12(3):1123-1127.
27. Stamer WD, Golightly SF, Hosohata Y, et al. Cannabinoid CB(1) receptor expression, activation and detection of endogenous ligand in trabecular meshwork and ciliary process tissues. *Eur J Pharmacol.* 2001;431(3):277-286.
28. Thomas H. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend.* 1996;42(3):201-207.
29. Strang J, Witton J, Hall W. Improving the quality of the cannabis debate: defining the different domains. *BMJ.* 2000;320(7227):108-110.
30. Swift W, Hall W, Copeland J. Characteristics of long-term cannabis users in Sydney, Australia. *Eur Addict Res.* 1998;4(4):190-197.
31. Johns A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry.* 2001;178:116-122.
32. Ogel K, Corapcioglu A, Sir A, et al. [Tobacco, alcohol and substance use prevalence among elementary and secondary school students in nine cities of Turkey]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2004;15(2):112-118.
33. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Desemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology.* 2013;120(9):1778-1785.
34. American Academy of Ophthalmology. *Fundamentals and principles of ophthalmology.* San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2012.
35. Aydın P, Akova YA. *Temel göz hastalıkları.* [Güncellenmiş] 2. baskı. ed. Ankara: Güneş Tıp; 2011.
36. Derneği TO. Kornea. In: Tamçelik N, ed. İstanbul: Epsilon Reklamcılık Yayıncılık Bilgisayar San ve Tic. Ltd. Şti.; 2009.
37. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical ophthalmology: a systematic approach.* Elsevier Health Sciences; 2011.
38. Metindoğan S. *İzotretinoin kullanılan olgularda oküler yüzey değişiklikleri ve konfokal mikroskopi bulguları* [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
39. Kanski JJ, Bowling B, Nischal KK, Pearson A, Akova YA. *Klinik oftalmoloji : sistematik yaklaşım.* Ankara: Güneş Tıp; 2013.
40. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Progress in retinal and eye research.* 1998;17(4):565-596.
41. Dilly PN. Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol.* 1994;350:239-247.
42. Büyükbaş Z, Gündüz MK, Bozkurt B, Zengin N. Bilgisayar Kullanıcılarında Görülen Oküler Yüzey Değişikliklerinin Değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol.* 2012;42:190-196.
43. Bengisu Ü. *Göz hastalıkları.* Yeniden yazılmış 4. bs. ed. Ankara: Palme; 1998.
44. Chao CC, Vergnes JP, Freeman IL, Brown SI. Biosynthesis and partial characterization of tear film glycoproteins. Incorporation of radioactive precursors by human lacrimal gland explants in vitro. *Exp Eye Res.* 1980;30(4):411-425.
45. Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(9):1818-1827.
46. Pflugfelder SC, Liu Z, Monroy D, et al. Detection of sialomucin complex (MUC4) in human ocular surface epithelium and tear fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(6):1316-1326.
47. Corrales RM, Galarreta DJ, Herreras JM, Calonge M, Chaves FJ. [Normal human conjunctival epithelium expresses MUC13, MUC15, MUC16 and MUC17 mucin genes]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2003;78(7):375-381.
48. Corfield AP, Carrington SD, Hicks SJ, Berry M, Ellingham R. Ocular mucins: Purification, metabolism and functions. *Progress in Retinal and Eye Research.* 1997;16(4):627-656.
49. Carraway KL, 3rd, Rossi EA, Komatsu M, et al. An intramembrane modulator of the ErbB2 receptor tyrosine kinase that potentiates neuregulin signaling. *J Biol Chem.* 1999;274(9):5263-5266.

50. Chandler JW, Gillette TE. Immunologic defense mechanisms of the ocular surface. *Ophthalmology*. 1983;90(6):585-591.
51. Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Zhan Q, Feldman ST, Gipson IK. Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(8):1684-1692.
52. Jumblatt MM, McKenzie RW, Jumblatt JE. MUC5AC mucin is a component of the human precorneal tear film. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(1):43-49.
53. Jumblatt MM, McKenzie RW, Steele PS, Emberts CG, Jumblatt JE. MUC7 expression in the human lacrimal gland and conjunctiva. *Cornea*. 2003;22(1):41-45.
54. McKenzie RW, Jumblatt JE, Jumblatt MM. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):703-708.
55. Tiffany JM. Composition and biophysical properties of the tear film: knowledge and uncertainty. *Adv Exp Med Biol*. 1994;350:231-238.
56. Nguyen DH, Beuerman RW, Meneray MA, Maitchouk D. Sensory denervation leads to deregulated protein synthesis in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:55-62.
57. Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, Tolls DB, Toda I, Dana MR. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(6):1261-1265.
58. Gilbard JP, Carter JB, Sang DN, Refojo MF, Hanninen LA, Kenyon KR. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology*. 1984;91(10):1205-1212.
59. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(4):348-355.
60. Gachon AM, Verrelle P, Betail G, Dastugue B. Immunological and electrophoretic studies of human tear proteins. *Exp Eye Res*. 1979;29(5):539-553.
61. McGill JI, Liakos GM, Goulding N, Seal DV. Normal tear protein profiles and age-related changes. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(5):316-320.
62. Burgess TL, Kelly RB. Constitutive and regulated secretion of proteins. *Annu Rev Cell Biol*. 1987;3:243-293.
63. Dartt DA. Signal transduction and control of lacrimal gland protein secretion: a review. *Curr Eye Res*. 1989;8(6):619-636.
64. Fullard RJ, Snyder C. Protein levels in nonstimulated and stimulated tears of normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(6):1119-1126.
65. Sack RA, Beaton A, Sathe S, Morris C, Willcox M, Bogart B. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19(6):649-668.
66. Stuchell RN, Feldman JJ, Farris RL, Mandel ID. The effect of collection technique on tear composition. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(3):374-377.
67. Bron AJ, Mengher LS. The ocular surface in keratoconjunctivitis sicca. *Eye (Lond)*. 1989;3 (Pt 4):428-437.
68. Li Q, Weng J, Mohan RR, et al. Hepatocyte growth factor and hepatocyte growth factor receptor in the lacrimal gland, tears, and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(5):727-739.
69. Nishida K, Sotozono C, Adachi W, Yamamoto S, Yokoi N, Kinoshita S. Transforming growth factor-beta 1, -beta 2 and -beta 3 mRNA expression in human cornea. *Curr Eye Res*. 1995;14(3):235-241.
70. Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Expression of human beta-defensins in conjunctival epithelium: relevance to dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):3795-3801.
71. Meek B, Speijer D, de Jong PT, de Smet MD, Peek R. The ocular humoral immune response in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(3):391-415.
72. Tiffany JM. The lipid secretion of the meibomian glands. *Adv Lipid Res*. 1987;22:1-62.
73. Tomlinson A, Trees GR, Occhipinti JR. Tear production and evaporation in the normal eye. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1991;11(1):44-47.

74. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Survey of ophthalmology*. 1996;40(5):343-367.
75. Greiner J, Glonek T, Korb D, Booth R, Leahy C. Phospholipids in meibomian gland secretion. *Ophthalmic research*. 1996;28(1):44-49.
76. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology*. 1989;96(8):1180-1186.
77. Franck C. Fatty layer of the precorneal film in the 'office eye syndrome'. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69(6):737-743.
78. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev*. 1989;69(2):383-416.
79. Korb DR, Baron DF, Herman JP, et al. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea*. 1994;13(4):354-359.
80. McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1997;95:79-88; discussion 88-93.
81. Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):849-852.
82. Nagyova B, Tiffany JM. Components responsible for the surface tension of human tears. *Curr Eye Res*. 1999;19(1):4-11.
83. Dursun D, Monroy D, Knighton R, et al. The effects of experimental tear film removal on corneal surface regularity and barrier function. *Ophthalmology*. 2000;107(9):1754-1760.
84. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75-92.
85. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea*. 2006;25(8):900-907.
86. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):179-193.
87. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(2):318-326.
88. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615-621.
89. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci*. 1997;74(8):624-631.
90. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health*. 2005;8(2):168-174.
91. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-558.
92. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology*. 1997;104(9):1395-1401.
93. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea*. 2002;21(7):664-670.
94. McMonnies CW, Ho A. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *Journal of the American Optometric Association*. 1987;58(7):588-591.
95. Prydal JI, Franc F, Dilly PN, Kerr Muir MG, Corbett MC, Marshall J. Keratocyte density and size in conscious humans by digital image analysis of confocal images. *Eye (Lond)*. 1998;12 (Pt 3a):337-342.
96. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*. 2004;23(3):272-285.

97. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, Monroy D, Felix C, Reis BL. Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology*. 1997;104(2):223-235.
98. Norn MS. Lissamine green. Vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1973;51(4):483-491.
99. Lemp MA, Hamill JR, Jr. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol*. 1973;89(2):103-105.
100. Guillon JP. Use of the Tearscope Plus and attachments in the routine examination of the marginal dry eye contact lens patient. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:859-867.
101. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-558.
102. Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea*. 1997;16(6):645-648.
103. Chiang B, Asbell P, Franklin B. Phenol-red thread test and Schirmer test for tear production in normal and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29(suppl):337.
104. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res*. 1996;15(6):653-661.
105. Yokoi N, Bron A, Tiffany J, Brown N, Hsuan J, Fowler C. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):92-97.
106. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolality: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(10):4309-4315.
107. White KM, Benjamin WJ, Hill RM. Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993;71(4):524-529.
108. Sullivan B. Clinical resorts of a first generation lab-on-chip nanolitre tear film osmometer. *Ocul Surf*. 2005;5(3).
109. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):367-374.
110. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea*. 1998;17(1):38-56.
111. Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears. *Surv Ophthalmol*. 1981;26(2):84-96.
112. Kijlstra A, Jeurissen SH, Koning KM. Lactoferrin levels in normal human tears. *Br J Ophthalmol*. 1983;67(3):199-202.
113. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea*. 1988;7(1):71-81.
114. Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolality. *CLAO J*. 1990;16(2):109-112.
115. Huang AJ, Belldegrun R, Hanninen L, Kenyon KR, Tseng SC, Refojo MF. Effects of hypertonic solutions on conjunctival epithelium and mucinlike glycoprotein discharge. *Cornea*. 1989;8(1):15-20.
116. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. Effects of conjunctival hyperosmolar challenge in allergic subjects and normal controls. *Int Arch Allergy Immunol*. 1994;104(1):92-96.
117. Abdel-Khalek LM, Williamson J, Lee WR. Morphological changes in the human conjunctival epithelium. II. In keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol*. 1978;62(11):800-806.
118. Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(12):4293-4301.
119. Rolando M, Zierhut M. The Ocular Surface and Tear Film and Their Dysfunction in Dry Eye Disease. *Survey of Ophthalmology*. 45:S203-S210.
120. Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, et al. Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res*. 2003;77(1):17-26.

121. Schafer M, Carter L, Stein C. Interleukin 1 beta and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(10):4219-4223.
122. Hibino SH, Watanabe H. Mucins and ocular surface disease. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506(Pt A):275-281.
123. Dana MR, Zhu SN, Yamada J. Topical modulation of interleukin-1 activity in corneal neovascularization. *Cornea*. 1998;17(4):403-409.
124. Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76(5):521-542.
125. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrosio R, Jr., Hong J, Lee J. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(5):625-637.
126. Nelson J, Wright JC. CONjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Archives of Ophthalmology*. 1984;102(7):1049-1051.
127. Nelson J, Havener VR, Cameron J. Cellulose acetate impressions of the ocular surface: Dry eye states. *Archives of Ophthalmology*. 1983;101(12):1869-1872.
128. Nelson JD. Ocular surface impressions using cellulose acetate filter material. Ocular pemphigoid. *Survey of Ophthalmology*. 1982;27(1):67-69.
129. Tseng SCG. Staging of Conjunctival Squamous Metaplasia by Impression Cytology. *Ophthalmology*. 1985;92(6):728-733.
130. Nicolaidis N, Kaitaranta JK, Rawdah TN, Macy JI, Boswell FM, 3rd, Smith RE. Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20(4):522-536.
131. Saini JS, Rajwanshi A, Dhar S. Clinicopathological correlation of hard contact lens related changes in tarsal conjunctiva by impression cytology. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1990;68(1):65-70.
132. Liu H, Begley CG, Chalmers R, Wilson G, Srinivas SP, Wilkinson JA. Temporal progression and spatial repeatability of tear breakup. *Optometry & Vision Science*. 2006;83(10):723-730.
133. Cumurcu T, Sezer E, Kilic R, Bulut Y. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. *European journal of ophthalmology*. 2009;19(2):196.
134. da Silva CM, de Sousa RA, Baptista AM. Assessment of tear amount in subjects under the effect of (inhaled) cocaine. *Journal of psychoactive drugs*. 2013;45(2):195-198.
135. Osei KA, Oveneri-Ogbomo G, Kyei S, Ntodie M. The effect of caffeine on tear secretion. *Optom Vis Sci*. 2014;91(2):171-177.
136. Karalezli A, Borazan M, Altinors DD, Dursun R, Kiyici H, Akova YA. Conjunctival impression cytology, ocular surface, and tear-film changes in patients treated with systemic isotretinoin. *Cornea*. 2009;28(1):46-50.
137. Altinors DD, Akça S, Akova YA, et al. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(6):1016-1021. e1011.
138. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, et al. Alterations of the tear film and ocular surface health in chronic smokers. *Eye*. 2008;22(7):961-968.
139. Murube J, Rivas L. Impression cytology on conjunctiva and cornea in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity. *European journal of ophthalmology*. 2003;13(2):115-127.