



**TC.**

**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK İZOTRETİNOİNİN GÖZYAŞI  
FONKSİYONLARI VE KORNEA ENDOTELİ  
ÜZERİNDEKİ KISA DÖNEM ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. KAMİLE ÖTER**

**TEZ DANIŞMANI**

**DR. ÖĞR. ÜYESİ FEYZAHAN UZUN**

**RİZE 2019**



**TC.**

**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK İZOTRETİNOİNİN GÖZYAŞI  
FONKSİYONLARI VE KORNEA ENDOTELİ  
ÜZERİNDEKİ KISA DÖNEM ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. KAMİLE ÖTER**

**TEZ DANIŞMANI**

**DR. ÖĞR. ÜYESİ FEYZAHAN UZUN**

**RİZE 2019**

## ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesindeki desteklerinden ötürü başta tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Feyzahan Uzun'a, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Fındık'a Dermatoloji Kliniği ailesinden Uzm. Dr. Mahmure Şehirli Kara'ya ve Uzm. Dr. Büşra Acar Mantar'a, klinik sekreterlerimizden Recai Tural Yağcı'ya ve çalışmanın istatistiksel analizi aşamasındaki emeklerinden ötürü Doç. Dr. Hakkı Uzun'a teşekkür ederim.

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

**‘Sistemik izotretinoinin gözyaşı fonksiyonları ve kornea endoteli üzerine olan kısa dönem etkileri’** başlıklı bu tezi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

**Dr. Kamile ÖTER**

## ÖZET

**Amaç:** Sistemik izotretinoin kullanan hastalarda gözyaşı fonksiyonlarındaki ve kornea endotelindeki kısa dönem değişiklikleri incelemek

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Akne vulgaris tanısı ile sistemik izotretinoin (0.5-1.0 mg/kg/gün) başlanan 38 hastanın (23 kadın, 15 erkek) 38 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara tedavi öncesinde ve tedavinin 1. ve 3. ayında detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Hastaların subjektif yakınmaları oküler yüzey hastalık indeksi (OYHI) ile sorgulandı. Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı (NIGKZ), Schirmer I testi ve meibografi ölçümleri ile gözyaşı fonksiyonları; temassız speküler mikroskopi ölçümü ile de kornea endoteli değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $19.29 \pm 2.83$  yılı. Hastaların OYHI skorları tedavi öncesi  $12.18 \pm 12.75$ , tedavinin 1. ayında  $13.66 \pm 12.40$ , 3. ayında  $26.98 \pm 22.09$  olarak tespit edildi ve tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında 3. ay ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ( $p < 0.001$ ). NIGKZ, tedavi öncesi  $13.03 \pm 5.29$  sn iken, tedavinin 1. ayında  $9.60 \pm 6.18$  sn, 3. ayında  $10.95 \pm 5.20$  sn olarak saptandı. Tedavinin 1. ayında NIGKZ'de görülen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Meibomian kayıp yüzdesi tedavi öncesi  $10.59 \pm 6.42$ , 1. ayda  $12.71 \pm 7.67$  ve 3. ayda  $15.58 \pm 8.3$  olarak tespit edildi. 3. ay değerlerinde 1. ay ve tedavi öncesine göre anlamlı artış mevcuttu ( $p < 0.001$ ). 1. ay sonuçları da tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmıştı ( $p < 0.05$ ). Ortalama Schirmer testi değerleri sırasıyla  $22.37 \pm 8.52$  mm,  $24.56 \pm 7.99$  mm,  $22.97 \pm 10.74$  mm olarak ölçüldü. Değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların speküler mikroskopi ölçümleri ile kornea endotel tabakası ve santral kornea kalınlığı değerlendirildi. Santral kornea kalınlığı (SKK) tedavi öncesi, 1. ay ve 3. ay değerleri sırasıyla  $536.53 \pm 38.38$   $\mu$ m,  $531.73 \pm 33.63$   $\mu$ m,  $532.77 \pm 37.14$   $\mu$ m olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ve tedavi süresince ölçümler arasında anlamlı fark saptanmadı. Endotel hücre sayısı (CD) sırasıyla  $2768.79 \pm 244.50$  hücre/mm<sup>2</sup>,

2580.37±224.44 hücre/mm<sup>2</sup>, 2558.61±291.15 hücre/mm<sup>2</sup> idi. Hücre alanının değişkenlik katsayısı (CV) sırasıyla 37.55±4.76, 43.29±6.96, 44.16±7.24 idi. Hekzagonal hücre oranı (6A) sırasıyla 47.81±8.18 (%), 40.65±9 (%), 39.89±9.63 (%) olarak ölçüldü. 3. ay ve 1. ay CD, CV, 6A ölçümlerinde tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik izlendi ( $p<0.001$ ). Ancak 3. ay ve 1. ay karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunamadı. Ortalama hücre alanı (AVG) tedavi öncesinde 364.03±33.47  $\mu\text{m}^2$  tedavinin 1. ayında 390.37±33.94  $\mu\text{m}^2$ , tedavinin 3. ayında 388.61±75.60  $\mu\text{m}^2$  olarak ölçüldü. Tedavinin 1. ay ölçümlerinde tedavi öncesine göre anlamlı artış mevcuttu ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada; sistemik izotretinoinin gözyaşı stabilitesini bozduğu, meibomian bezinde atrofiye neden olduğu ve hastalarda semptomatik şikayetlere sebep olduğu belirlendi. Gözyaşı hacminde değişiklik gözlenmedi. Kornea speküler mikroskopisi ile değerlendirildiğinde tedavinin 1. ayından itibaren endotel hücre sayısında azalma, hücre alanı değişkenlik katsayısında artma (polimegatizm), hekzagonal hücre sayısında azalmaya (polimorfizm) ve ortalama hücre alanında artma izlendi.

**Anahtar Kelimeler:** endotel, gözyaşı, izotretinoin, kornea, meibomian bezi

## ABSTRACT

**Aim:** The study aims to investigate the short term changes in tear function and corneal endothelium in patients using systemic isotretinoin.

**Materials and Methods:** The study was conducted at Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology. The study included 38 eyes of 38 patients (23 female and 15 male) who treated with systemic isotretinoin (0.5-1.0 mg/kg/day) after the diagnosis of acne vulgaris. All patients underwent a detailed ophthalmologic examination at baseline and at the 1st and 3rd month of treatment. The subjective complaints of the patients were examined by ocular surface disease index (OSDI). Tear functions were assessed by non-invasive tear break up time (NIBUT), Schirmer I test and meibography measurements and corneal endothelium was evaluated by non-contact specular microscopy.

**Results:** The mean age of the patients was  $19.29 \pm 2.83$  years. OSDI values of patients were  $12.18 \pm 12.75$  at baseline,  $13.66 \pm 12.40$  at the 1st and  $26.98 \pm 22.09$  at the 3rd month of the treatment. A statistically significant increase was determined in the 3rd month measurements when compared to the pre-treatment values ( $p < 0.001$ ). Mean NIBUT was  $13.03 \pm 5.29$  sec. at the baseline,  $9.60 \pm 6.18$  sec. at the 1st month and  $10.95 \pm 5.20$  sec. at the 3rd month of the treatment. At the 1st month of the treatment, the decrease in NIBUT was statistically significant ( $p < 0.05$ ). The percentage of loss of Meibomian glands was  $10.59 \pm 6.42$  at the baseline,  $12.71 \pm 7.67$  at the 1st and  $15.58 \pm 8.3$  at the 3rd month. In the 3rd month, there was a significant increase compared to the 1st month and pre-treatment period ( $p < 0.001$ ). The results belonging to the 1st month also significantly increased compared to pre-treatment ( $p < 0.05$ ). The mean Schirmer test values were calculated as  $22.37 \pm 8.52$  mm,  $24.56 \pm 7.99$  mm and  $22.97 \pm 10.74$  mm, respectively. No statistically significant difference was found between the values. The corneal endothelial layer and central corneal thickness (CCT) were evaluated by specular microscopy. CCT was measured as  $536.53 \pm 38.38$   $\mu\text{m}$ ,  $531.73 \pm 33.63$

$\mu\text{m}$  and  $532.77\pm 37.14 \mu\text{m}$ , respectively. No significant difference was observed between the measurements before and during the treatment. The endothelial cell count (CD) was  $2768.79\pm 244.50 \text{ cells/mm}^2$ ,  $2580.37\pm 224.44 \text{ cells/mm}^2$ ,  $2558.61\pm 291.15 \text{ cells/mm}^2$ , respectively. The variability coefficient (CV) of the cell area was  $37.55\pm 4.76$ ,  $43.29\pm 6.96$ ,  $44.16\pm 7.24$ , respectively. The hexagonal cell ratio (6A) was measured as  $47.81\pm 8.18 (\%)$ ,  $40.65\pm 9 (\%)$ ,  $39.89\pm 9.63 (\%)$ , respectively. CD, CV, 6A measurements at the 1st and 3rd months showed a significant change compared to the pre-treatment ( $p<0.001$ ). However, there was not any significant difference between the 3rd and the 1st month. The mean cell area (AVG) was calculated as  $364.03\pm 33.47 \mu\text{m}^2$  before the treatment,  $390.37\pm 33.94 \mu\text{m}^2$  in the 1st month of the treatment and  $388.61\pm 75.60 \mu\text{m}^2$  in the 3rd month of the treatment. There was a significant increase at the 1st month of the treatment compared to the pre-treatment ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** In this study, it was determined that systemic isotretinoin disrupted tear stability, caused atrophy in the meibomian glands and led to symptomatic complaints in patients. Any changes in tear volume were not observed. When the cornea was evaluated with specular microscopy, a decrease in endothelial cell count, an increase in cell area variability coefficient (polymegathism), a decrease in hexagonal cell number (polymorphism) and an increase in average cell area was observed.

**Key Words:** Cornea, Endothelium, Isotretinoin, Meibomian gland, Tear.



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AKT</b>	: Protein kinaz B
<b>ASA</b>	: Asetil salisilik asit
<b>DEWS</b>	: Dry Eye Workshop
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FGKZ</b>	: Flöroseinli gözyaşı kırılma zamanı
<b>FoxO</b>	: Forkhead box O transkripsiyon faktörü
<b>GKZ</b>	: Gözyaşı kırılma zamanı
<b>IBH</b>	: İnflamatuar barsak hastalığı
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IVKM</b>	: İn vivo konfokal mikroskopi
<b>JAAD</b>	: Journal of the Academy of Dermatology
<b>KL</b>	: Kontakt lens
<b>LFÜ</b>	: Lakrimal fonksiyonel ünite
<b>LIPCOF</b>	: Lid parallel conjunctival folds
<b>MAP</b>	: Mitojen aktive edici protein
<b>MBD</b>	: Meibomian bez disfonksiyonu
<b>MMP</b>	: Matrix Metalloproteinaz
<b>MUC</b>	: Müsin
<b>NFκB</b>	: Nükleer faktör kappa B
<b>NIGKZ</b>	: Noninvaziv gözyaşı kırılma zamanı
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç
<b>OSDİ</b>	: Ocular surface disease index
<b>OYHİ</b>	: Oküler yüzey hastalık indeksi
<b><i>P. acnes</i></b>	: <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>RA</b>	: Retinoik asit
<b>RARs</b>	: Retinoik asit reseptör kompleksi

<b>RXRs</b>	: Retinoik X reseptör kompleksi
<b>SAI</b>	: Yüzeysel asimetri indeksi
<b>SimK</b>	: Simüle keratometri değeri
<b>SM</b>	: Speküler mikroskopi
<b>SSRI</b>	: Seçici reseptör geri alım inhibitörleri
<b>TFOS</b>	: Tear Film and Ocular Surface
<b>TLR</b>	: Toll like reseptör
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör



## TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Kuru göz hastalığı risk faktörleri

Tablo 2.2. Kuru göz hastalığının olası nedenleri

Tablo 2.3. İatrojenik kuru göz hastalığı sınıflandırılması

Tablo 4.1. Gözyaşı fonksiyon testleri sonuçları ve istatistiksel analiz sonuçları

Tablo 4.2. Speküler mikroskopi bulgularının sonuçları ve istatistiksel analiz sonuçları

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Speküler mikroskobik ölçüm örneği

Şekil 3.1. Meibografi ölçümü

Şekil 3.2. OYHI anketi ve skorlama

Şekil 3.3. Temassız speküler mikroskopi



## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET .....	iii
SUMMARY .....	v
KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
İÇİNDEKİLER .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. İzotretinoin .....	3
2.2. Akne Vulgaris .....	4
2.3. Akne Vulgaris Tedavisinde İzotretinoin .....	5
2.4. İzotretinoinin Yan Etkileri .....	7
2.5. Lakrimal Fonksiyonel Ünite ve Oküler Yüzey .....	10
2.6. Kuru Göz .....	15
2.7. İatrojenik Kuru Göz Hastalığı .....	19
2.8. Kuru Göz Hastalığının Tanısında Kullanılan Yöntemler .....	23
2.9. Speküler Mikroskopi .....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	34
4. BULGULAR .....	40
4.1. OYHİ Skorlarının Değerlendirme Sonuçları .....	40
4.2. Non-invaziv Gözyaşı Kırılma Zamanı Sonuçları .....	40
4.3. Meibografi Değerlendirme Sonuçları .....	40
4.4. Schirmer I Testi Sonuçları .....	41
4.5. Speküler Mikroskopi Bulguları Sonuçları .....	41
5. TARTIŞMA .....	43
6. SONUÇ .....	50
7. KAYNAKLAR .....	51

## 1.GİRİŞ

İzotretinoin (13-*cis*-retinoik asit) birinci jenerasyon non-aromatik sentetik retinoid grubu bir ilaçtır.<sup>1</sup> A vitamini benzer kimyasal ve moleküler yapıdadır. İzotretinoin yaklaşık 40 yıldır akne vulgaris tedavisinde kullanılan en etkin ilaçtır. Şiddetli akne vulgaris ve kombine tedavilere yanıtızsız akne vulgaris hastalarında tercih edilir.

Akne vulgarisin epidemiyolojik çalışmalarında tüm dünyada %9.4 oranında görüldüğü ve tüm dünya popülasyonunu etkileyen 8. yaygın hastalık olduğu tespit edilmiştir.<sup>2</sup> Sıklıkla adölesan ve genç erişkin hasta grubunu etkilemektedir. İzotretinoinin tedavi seçeneği olarak kullanımı çevresel faktörlerin (hazır gıda tüketimi, stres vb.) akne vulgaris şiddetini artırıcı etkisi ve estetik nedenlerle her geçen gün artmaktadır. Ayrıca farklı dermatolojik hastalık tablolarında sistemik tedavi olarak ve yaşlanma karşıtı kozmetik ürünlerde topikal olarak kullanımı da mevcuttur. Akne vulgaris tedavisinde yerini ve önemini koruyan ayrıca estetik nedenlerle günden güne daha sık kullanılan izotretinoinin etki mekanizmalarını ve yan etki skalasını çok iyi tespit etmek ve gerekli koruyucu önlemleri almak önem arz etmektedir.

İzotretinoin akne vulgarisin patogenezindeki tüm basamaklarda etki gösterir. İzotretinoin kullanımına bağlı başta deri ve mukoza olmak üzere oküler sistem, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, hematolojik sistem, kas-iskelet sistemi gibi pek çok sistemi ilgilendiren doz bağımlı ya da bağımsız yan etkiler görülmektedir.

Oküler yan etkiler orta sıklıkla karşılaşılan sorunlardandır. Oküler yan etkiler içinde blefarokonjonktivit, kuru göz hastalığı ve şalazyon daha sık görülmüştür. Diğer yan etkiler ise meibomit, meibomian bez disfonksiyonu, meibomian bez atrofisi, kontakt lens intoleransı, myopi, korneal opasite, fotofobi, görmede bulanıklık, gözyaşı ozmolaritesinde azalma, karanlık adaptasyonunda azalma, oküler ağrıdır.<sup>3</sup>

İzotretinoin, lakrimal bez tarafından gözyaşı içinde salgılanır ve meibomian bezlerinin atrofisine yol açarak, lipid sekresyonunda, gözyaşı osmolaritesinde ve gözyaşı filmi stabilitesinde değişikliklere neden olabilir.<sup>4,5</sup>

İzotretinoine sekonder kuru göz hastalığının mekanizmasını açıklamak için lakrimal bezler, meibomian bezi, kornea ve konjonktivayı da kapsayan pek çok oküler yüzey elemanı hedef doku olarak incelenmiştir. İzotretinoin meibomian bezinde atrofi, düşük meibum kalitesi, azalmış gözyaşı filmi kırılma zamanı, artmış gözyaşı osmolaritesi ve kuru göz semptomlarına neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Bu çalışma ile sistemik izotretinoin kullanımının gözyaşı fonksiyonları ve kornea endotel tabakası üzerindeki kısa dönem etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. İzotretinoin

İzotretinoin (13-*cis*-retinoik asit) birinci jenerasyon non-aromatik sentetik retinoid grubu bir ilaçtır.<sup>1</sup> Sentetik retinoidler dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiştir. A vitaminine benzer kimyasal ve moleküler yapıdadırlar.

İzotretinoin ilk defa 1955 yılında sentezlenmiştir.<sup>7</sup> 1973 yılına kadar Avrupa'da sadece psöriazis tedavisinde kullanılmıştır. 1982 yılında şiddetli akne tedavisinde kullanılması için FDA onayı almıştır.<sup>1</sup> Otuz yılı aşkın zamandır akne vulgarisin en etkin ve en popüler tedavisi olmaya devam etmektedir.<sup>8</sup> Akne vulgaris tedavisi dışında; rozasea, seboreik dermatit, sarkoidoz, jeneralize granüloma anulare, follikülit, liken planus, hidradenitis süpürativa, aktinik keratoz, lökoplaki gibi geniş bir dermatolojik hastalık grubunun tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>9,10</sup>

A vitamininin metabolik ürünü olan izotretinoinin (13-*cis*-retinoik asit) oral biyoyararlanımı %25'tir. Yemeklerden sonra alınırsa 1-2 kat daha fazla dolaşıma girer.<sup>11</sup> İlaç oral alımdan 30 dakika sonra kanda tespit edilebilir. 2-4 saat içinde de maksimum konsantrasyona ulaşmaktadır. Lipofilik yapıda olan izotretinoin %99 oranında plazma albüminine bağlanarak hedef dokulara ulaşır. İzotretinoinin yarılanma ömrü 7-37 saattir. Metabolitlerinin yarılanma ömrü 1-50 saatir.<sup>12</sup> Proteine bağlı taşınması ve lipofilik olması nedeniyle plasental bariyeri geçerek plasenta dolaşımına katılır. İzotretinoinin teratojenik etkisi tedavi sonrası 14 gün daha devam etmektedir.<sup>13</sup> İlacın artık ürünleri idrar ve feçesle atılır.<sup>12</sup>

İzotretinoinin de içinde olduğu tüm retinoidler etkilerini nükleer reseptörleri aktive ederek gösterir. Retinoik asit reseptör (RARs) ve retinoik X reseptör (RXRs) komplekslerine bağlanarak gen transkripsiyonunu direk ya da indirek yoldan değiştirirler.<sup>14</sup> Diğer retinoid grubu ilaçların aksine izotretinoinin nükleer reseptörlere bağlanma afinitesi düşüktür ya da hiç yoktur. Yapılan çalışmalar izotretinoinin ön ilaç olduğunu ve hücre içinde aktif metabolitlerine dönüşerek etki ettiğini göstermiştir.<sup>15</sup> İzotretinoinin biyolojik olarak etkili 5 metaboliti vardır; all-*trans*-retinoik asit (tretinoin), 9-*cis*-retinoik asit, 13-*cis*-4-*oxo*-retinoik



asit (4-oxo-izotretinoin), all-*trans*-4-oxo-retinoik asit (4-oxo-tretinoin), 9-*cis*-oxo-retinoik asit. Bu metabolitlerin plazma konsantrasyonlarındaki farklılıklar izotretinoine terapötik yanıtın değişkenliğinin ve ilaca bağlı yan etki şiddetindeki farklılığın sebebi olabilir.<sup>8</sup>

Retinoidler hücre büyümesini ve farklılaşmasını değiştirir, DNA transkripsiyonu üzerindeki etkilerinden dolayı immünmodülatör ve anti-tümör özelliklerine sahiptir. Epidermal hücreler üzerinde herhangi bir etki göstermeden sebositlerin apoptozunu indükledikleri gösterilmiştir. Sebositlerin apoptozu sebositlerin kök hücrelerini ve yağ bezlerinin prekürsör hücrelerini ortadan kaldırır. Bu nedenle, bu ilaçların etkileri uzun süreli veya hatta kalıcıdır. Ek olarak, retinoidler keratinositlerin olgunlaşmasını etkiler, anjiyogenez ve kollajen sentezini uyarırlar.<sup>16</sup>

## 2.2. Akne Vulgaris

Akne vulgaris, kıl yağ bezi biriminin kronik, multifaktöriyel, inflamatuvar bir hastalıdır. Klinik olarak yüz ve gövdeyi tutan komedon, papül, püstül, nodül, kist ya da hipertrofik skarlarla seyreden, kendi kendini sınırlayabilen bir hastalıdır.<sup>17</sup>

Akne vulgaris 12-24 yaş arasındaki nüfusun yaklaşık %85'ini etkileyen; en sık görülen dermatolojik patolojilerden biridir. Adölesan çağın hastalığı olarak bilinse de tüm yaş gruplarında görülebilmektedir.<sup>18</sup> Son on yılda 25 yaş üzeri hasta popülasyonunda görülme sıklığının arttığı saptanmıştır.<sup>19</sup> Kadınları ve erkekleri eşit oranda etkilemesine rağmen erkeklerde daha ağır seyreder.<sup>17</sup>

Akne vulgarisin etyopatogenezinde internal ve eksternal birçok faktör etkilidir;

1) Aknenin patogenezindeki ilk basamak anormal folliküler farklılaşma ve mikrokomedon oluşumudur.<sup>20</sup>

2) Patogenezde ikinci basamakta sebum üretimindeki artış ve sebumun lipid içeriğindeki değişiklikler bulunmaktadır. Sebum üretiminin miktarı ile akne şiddeti arasında korelasyon mevcuttur. Sebumun komedojenik olduğu ve inflamasyona neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca sebum artışı bakterilerin üremesine de uygun bir ortam hazırlar.<sup>21</sup>

3) Akne vulgaris oluşumunda rol oynayan bir diğer etken ise follikülde yerleşen *Propionibacterium acnes*'in varlığıdır. *P. acnes* Toll benzeri reseptör-2 (TLR-2) aktivasyonu aracılığı ile doğal bağışıklık sistemini uyarmakta ve böylelikle hem erken (mikrokomedojenik) hem de geç (inflamatuvar) akne lezyonlarının oluşumunda rol oynamaktadır. Ayrıca *P. acnes* proinflamatuvar sitokin salınımını ve antimikrobiyal peptid ekspresyonunu da tetikler.<sup>22</sup>

4) Aknenin patogenezinde yer alan inflamasyonun başlatılması ve devamında rol oynayan mekanizmalar çok karmaşıktır ve tam olarak bilinmemektedir. *P. acnes* ile oluşan inflamasyonda hem T-helper-1 hem de T-helper-2 hücrelerin rolü olduğu bilinmektedir. Ayrıca çeşitli inflamatuvar mediatörler ve sitokinler, defensinler, peptidazlar, serum lipidleri ve nöropeptidler gibi hedef reseptörler de inflamasyonda rol almaktadır.<sup>22</sup>

5) Diğer faktörler: Hormonlar, nöropeptidler, sitokinler, stres, diyet, genetik nedenler ve benzeri sebeplerin akne vulgaris patogenezinde etkili olduğu anlaşılmıştır.<sup>23</sup>

### **2.3. Akne Vulgaris Tedavisinde İzotretinoin**

Akne vulgaris, akne türü, akne şiddeti, akne lezyonlarının sayısı, akne lezyonlarının anatomik lokalizasyonu<sup>24</sup>, psikososyal faktörlerin varlığı dikkate alınarak sınıflandırılabilir.<sup>25</sup> Hafiften orta dereceye kadar olan akne açık veya kapalı komedonların, papüllerin ve püstüllerin baskın olması; nodül ya da kistin az ya da hiç olmaması ile karakterizedir. Orta dereceden şiddetli dereceye kadar olan akne inflamatuvar lezyonları, şiddetli kist ya da nodül lezyonları ve akne skarları olan hastaları kapsar.<sup>26</sup> Akne vulgarisin patogenezindeki mekanizmalar hedeflenerek farklı tedavi seçenekleri oluşturulmuştur. JAAD' 2016 akne vulgaris tedavi kılavuzunda hafif formlara topikal tedavi; orta dereceli olanlara topikal tedavi ve oral antibiyotik tedavisi; şiddetli akne vulgarise ise oral izotretinoin önerilmiştir.<sup>27</sup>

İzotretinoin sebace bezlerden sebum yapımını ve sebace bezlerin boyutlarını azaltır. Foliküler keratinizasyonu normalleştirirken yeni komedon oluşumunu engeller. Sebum üretimini azaltarak foliküler mikroyüzeylerde değişiklik yapar ve indirekt olarak *P. acnes* sayısını azaltır.<sup>28</sup> İzotretinoin

nötrofillerin deriye göçünü ve hareketlerini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir. Ayrıca matriks metalloproteinaz (MMP) 1, 2, 13 ve pro-MMP2 ve 9'u azaltır.<sup>29</sup> İzotretinoinin son yıllarda ortaya çıkarılan diğer etkileri; RA reseptörlerinden bağımsız bir mekanizmayla sebosit apoptozunu indüklemesi, reaktif oksijen radikallerini azaltması ve doğal ve immün regülasyonu etkilemesidir.<sup>30</sup> Yapılan bir çalışmada akne tedavisinde kullanılan izotretinoinin TNF, IL-4, IL-7, IFN- $\gamma$  seviyelerini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.<sup>31</sup>

İzotretinoinin yeni tespit edilen önemli bir etki mekanizması da Forkhead box O (FoxO) transkripsiyon faktörü aracılığıyla yaptığı etkilerdir. FoxO transkripsiyon faktörü, hücre siklusu kontrolü, DNA hasar ve tamiri, apoptoz, hücre farklılaşması, oksidatif stres, glukoz metabolizması, inflamasyon, immün fonksiyonlar ve kök hücre homeostazisinin regülasyonunda gen ekspresyonu transformasyonunu sağlayan önemli proteinlerdir. FoxO transkripsiyon faktörün pek çok farklı organ ve dokuda bulunduğu gösterilmiştir. Aknede FoxO1 seviyesinin düşük olduğu ve izotretinoin kullanımının FoxO1 seviyesini arttırdığı görülmüştür. İzotretinoinin sebosit apoptozu, sebosit lipogenezi ve reaktif oksijen radikallerini azaltıcı etkisini FoxO transkripsiyon faktörlerinin nükleer seviyelerini artırarak yaptığı öne sürülmektedir. İzotretinoinin yan etkilerinin ve tedavi edici etkilerinin de FoxO aracılığıyla proapoptotik sinyale bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>32</sup>

Akne vulgarisin birinci basamak tedavisinde ve 12 yaşın altındaki hasta grubunda izotretinoinin kullanılması önerilmemektedir.<sup>8</sup> İzotretinoin şiddetli akne vulgaris tedavisinde genellikle 0.5 mg/kg/gün dozunda başlanır. 1 ay aynı dozda kullanılır ve hastanın ilacı iyi tolere ettiği görülürse ilaç dozu 1 mg/kg/gün olarak artırılır. Hedef kümülatif doz ise 120-150 mg/kg'dır. Yapılan araştırmalarda <120 mg/kg kümülatif dozun altında ya da <1 mg/kg/gün dozlarında yapılan tedavilerde nüks miktarının daha fazla olduğu ve ilaca maruziyetin daha uzun olduğu görülmüştür. İnflamatuvar tiplerde tedaviye steroid (0.5-1.0 mg/kg) 4-6 hafta süresince eklenebilir.<sup>27</sup> Yüksek doz tedavilerin başlangıcında 3-6 hafta içinde akne alevlenmeleri görülebilir ve sebace hücre apoptozu ile ilişkilidir.<sup>33</sup>

Tedaviye dirençli ya da erken nüksle seyreden orta dereceli akne vulgaris tedavisinde düşük doz (0.25-0.4 mg/kg/gün) izotretinoin tedavi rejimleri

kullanılmaktadır. Düşük doz tedavide ilaca bağlı yan etkiler daha az görülmekte ve buna bağlı olarak hasta memnuniyeti daha fazla olmaktadır. Aralıklı doz tedavi rejimleri ise yüksek relaps oranı ve daha az etki nedeniyle önerilmemektedir.<sup>27</sup>

İzotretinoin lipofilik olduğundan yemeklerle birlikte alındığında yüksek oranlarda absorbe edilir. Bu yüzden yemeklerle birlikte ikiye bölünmüş dozlarda kullanımı önerilmektedir. Tedavi süresi en az 6 aydır. Cevabın yetersiz olduğu durumlarda tedavi süresi uzatılabilir. Tedaviye yanıtın yetersiz olduğu vakalarda sebep %70 oranında makrokomedon varlığıdır. Ayrıca hiperandrojenizmde rol oynamaktadır. İzotretinoin sonrası erken alevlenme, zayıf emilim, reseptör duyarlılığındaki farklılık, *S. aureus* kolonizasyonu varlığı, şiddetli ve atipik akne vulgaris varlığı zayıf yanıtın %25 sebebidir. %5 sebep ise bilinmemektedir.<sup>8</sup>

#### **2.4. İzotretinoinin Yan Etkileri**

Akne vulgaris tedavisinde uzun yıllardır kullanılan izotretinoinin yan etkileri hakkında kapsamlı çalışmalar yapılmış ve detaylı bir şekilde ortaya konulmuştur. Başta deri ve mukoza olmak üzere oküler sistem, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, hematolojik sistem, kas-iskelet sistemi gibi pek çok sistemi ilgilendiren doz bağımlı ya da bağımsız yan etkiler görülmektedir.

#### **Teratojenite**

En önemli ve en ciddi yan etki teratojenitedir. İzotretinoin FDA gebelik sınıflamasına göre X grubunda yer alır ve gebelikte kullanımı kesin kontrendikedir.<sup>34</sup> Retinoid embriyopatisinde görülen defektler; santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, görme, işitme, timüs bezi ve kraniofasiyal sistem bozukluklarıdır. İzotretinoin kullanan hasta grubunun genç yaş hasta grubu olması nedeniyle teratojenite yan etkisinin önlenmesi için farklı ülkelerde çeşitli risk yönetim programları oluşturulmuştur. Hastalara en az 2 yöntemle kontrasepsiyon sağlanması önerilmektedir. Hastalara etkili kontrasepsiyon yöntemlerinden birini - rahim içi araç ya da hormonal implant - kullanmaları önerilmektedir.<sup>35</sup> Tüm bu önlemlere rağmen %100 başarı sağlanamamaktadır.

### **Deri ve Mukoza Yan etkileri**

En sık görülen yan etkilerdir. Sebum üretiminin azalması, stratum korneum kalınlığının incilmesi ve derinin bariyer fonksiyonunun bozulması mukokutanöz değişikliklerin başlıca sebepleridir.<sup>34</sup> Bu etkiler doz bağımlıdır ve semptomatik tedavi ya da doz regülasyonu ile kontrol edilebilirler.<sup>8</sup> Keilit, mukoza kuruluğu, kserozis, pruritus, palmar peeling, dermatit, fasiyal eritem, burun ve kulakta kanama gibi pek çok etkiye yol açabilirler. Daha nadir olarak lokalize ya da diffüz saç kaybı, tırnak bozukluklarına sebep olabilir. Hastalara laser, peeling ve epilasyon gibi işlemlerin tedavi bitiminden 6 ay sonrasına kadar yapılmaması önerilir.<sup>36</sup> İzotretinoin kullanımında *S. aureus* kolonizasyonu ve deri enfeksiyonlarında artış gözlenebilir.<sup>34</sup>

### **Oküler Yan Etkiler**

Dünya Sağlık Örgütü'nün ilaç yan etkileri sınıflamasına göre kesinliği kanıtlanmış oküler yan etkiler; blefarokonjonktivit, meibomit, kuru göz hastalığı, meibomian bez disfonksiyonu, meibomian bez atrofi, kontakt lens intoleransı, myopi, korneal opasite, fotofobi, görmede bulanıklık, gözyaşı ozmolaritesinde azalma, karanlık adaptasyonunda azalma ve oküler ağrıdır.<sup>3</sup>

İzotretinoin gözyaşından salgılanır ve irritatif konjonktivit, punktat keratit, süperfisial korneada ilaç birikintilerine sebep olabilir. Korneal opasiteler ön stromada beyazdan griye değişen renklerde farklı boyutlarda görülebilir.<sup>37</sup> Kuru göz hastalığı hafif formdan şiddetli forma kadar görülebilir. Işığa karşı hassasiyet kapak hastalığı olanlarda daha fazla hissedilir.<sup>5</sup>

Brzesinski ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada izotretinoin tedavisi (0.2-0.5 mg/kg/gün) alan 3525 hastada oküler yan etkilerinin sıklığı %8.96 ve en sık yan etki olarak kuru göz hastalığı (%5.7) bulunmuştur.<sup>38</sup> Yapılan diğer çalışmalarda ilaç kullanımının 3-4. haftasında şikayetlerin başladığı tedavi bitiminden 1 ay sonrasında kaybolduğu görülmüştür.<sup>39,40</sup> Tek bir olgu sunumunda korneal opasitenin kalıcı olduğu (6 yıl), 16 hastada da kuru göz hastalığının devam ettiği bildirilmiştir.<sup>41,42</sup>

### **Kas ve İskelet sistemi Yan Etkileri**

İzotretinoin kullanan hastalarda kemik ağrısı şikâyeti sıkça duyulabilen bir yakınmadır. Genellikle bir hastalığın göstergesi olmamakla birlikte omurganın

diffüz hiperosteoza ve özellikle tendon bağlantı yerlerinde ve ligamanlarında kalsifikasyonlar bildirilmiştir.<sup>34,43</sup> Yapılan bir çalışmada 3 aylık izotretinoin tedavisi sonrası 25-Hidroksi Vitamin D ve kalsiyum seviyelerinde azalma tespit edilmiştir.<sup>44</sup>

Çocuklarda en önemli yan etki erken epifiz kapanmasıdır. Bu irreversibl yan etki, keratinizasyon bozukluklarında yüksek dozda ve en az 1 yıllık kullanımlarda bildirilmiştir. İzotretinoin kullanan ve fiziksel aktivitesi yüksek bireylerde kas ağrısı ve kramplar sıktır, nadiren kreatin kinaz düzeylerinde artış gözlenebilir.<sup>45</sup>

### **Santral Sinir Sistemi ve Psikiyatrik Yan Etkileri**

Baş ağrısı, bulantı, kusma gibi intrakranial basınç artışı ile ilgili bulgular görülmekle birlikte psödotümör serebri çok nadirdir.<sup>34,43</sup> İntrakranial basınç artışı yapabilen diğer ilaçlarla kullanımı (tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin) psödotümör serebri gelişimi için majör risk faktörüdür.

İzotretinoin kullanan hastalarda depresyon gibi duygu-durum değişiklikleri, intihar düşünceleri, intihar girişimi de dahil olmak üzere bazı psikiyatrik bozukluklar rapor edilmiştir. Son dönemde psikiyatrik etkilerine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak izotretinoin kullanımı ile depresyon, anksiyete gibi duygu durum değişikliklerini ilişkilendirecek kanıta dayalı bir çalışma ortaya çıkarılamamıştır. Tam tersine, çoğu çalışma izotretinoinin ruh hali, bellek, dikkat ya da yürütücü işlevler üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığını ya da etkilemediğini göstermiştir. Bununla birlikte depresyon, anksiyete, intihar girişimi gibi psikiyatrik hastalıkların adolesan hasta grubundaki prevalansı düşünüldüğünde ve bu hasta grubunun izotretinoin tedavisi için aday olduğu göz önüne alındığında tedavi veren hekimin daha dikkatli izlem yapması ve hastayı bilgilendirmesi gereklidir.<sup>27,46</sup>

### **Gastrointestinal Sistem Yan Etkiler**

İzotretinoin nadiren bulantı, kusma, karın ağrısı, pankreatit, hepatit, apandisit, özefajit, kolit, rektal kanama ve ileit yapabilmektedir. Son dönemin tartışmalı konularından biri de izotretinoinin inflamatuvar barsak hastalığı yan etkisi ile ilgilidir. İnflamatuvar barsak hastalığı ülseratif kolit ve Chron hastalığından oluşmaktadır. Vaka kontrollü 2 büyük popülasyon kaynaklı

çalışmada izotretinoin ve İBH arasındaki ilişkiyi destekleyen veya reddeden kanıtların yetersiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır. <sup>47,48</sup>

### **Endokrinolojik Yan etkiler**

Santral sinir sisteminde retinoid reseptörleriyle tiroid hormon reseptörü ve dopamin reseptörü arasında etkileşim olabilmektedir.<sup>49</sup> İzotretinoin kullanımı santral dopaminerjik etkiyi arttırarak prolaktin ve growth hormon seviyesinde azalmaya yol açmaktadır.<sup>50</sup> Yapılan az sayıda çalışmada izotretinoinin growth hormon metabolizmasını ve ön hipofiz hormonlarını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca izotretinoin tiroid hormonunu suprese etmektedir. <sup>51</sup>

### **Hepatotoksosite**

Oral retinoidler psödoalerjik hepatit ve düşük dereceli farmakolojik hepatotoksosite olmak üzere iki farklı mekanizma ile hepatotoksik etkiye neden olurlar. Serum transaminazlarında geçici anormal yükselmeler görülmektedir. Genellikle tedavinin 2. ve 8. haftaları arasında ortaya çıkar ve takip eden 2 ile 4 hafta arasında normale döner. Şiddetli ya da persistan hepatotoksik reaksiyon %1'in altında görülür.<sup>51</sup>

İlaça bağlı en sık görülen biyokimyasal etki ise trigliserid yüksekliğidir. <sup>52</sup> Beraberinde total kolesterol, LDL, VLDL artışı da görülür. Tedavi sonrası erken dönemde trigliserid yüksekliği görülmüşse, hasta hiperlipidemi ve metabolik sendroma genetik yatkınlık açısından bilgilendirilmelidir.<sup>53</sup> Transaminaz ve serum lipid değerlerinde 3-5 kat artış varsa doz azaltılmalı ve artışın devam ettiği durumlarda ilaç kesilmelidir.<sup>34</sup>

## **2.5. Lakrimal Fonksiyonel Ünite ve Oküler Yüzey**

Lakrimal fonksiyonel ünite (LFÜ); lakrimal bez (ana ve yardımcı gözyaşı bezleri), oküler yüzey, motor ve duyu sinirlerinden oluşur. Bu fonksiyonel ünite devamlı olarak çevresel, hormonal ve kortikal etkiler içinde olup, ana görevi korneanın transparan özelliğini ve gözyaşının stabilitesini sürdürmek ve bu suretle retina üzerine düşen imajların netliğini sağlamaktır. <sup>54</sup>

Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı (DEWS) II raporlarında oküler yüzey; kornea, konjonktiva, göz kapakları, kirpikler, gözyaşı filmi, ana ve aksesuar lakrimal bezler, meibomian bezi de dahil göz ve adneks yapılarını içerecek şekilde

tanımlanmıştır. Böylece oküler yüzeyin bir parçası olarak gözyaşı filmi ve gözyaşı film oluşturan komponentlerinin üretim yerleri de tanıma dahil edilmiştir.<sup>55</sup> Meibomian ve lakrimal bezlerin bu sistemin bir parçası olarak gösterilmelerinin en önemli nedeni her iki bez epitelinin de oküler yüzey epiteli ile aynı embriyolojik kökene sahip olması ve oküler yüzey invajinasyonu sonucu gelişmiş olmaları gösterilebilir.<sup>54</sup>

LFÜ'nün hücre sel yapısı, moleküler yapısı ve fonksiyonlarının bir ya da birden fazla faktörün etkisiyle bozulması, gözyaşı içeriğini ve miktarını etkileyerek oküler yüzey inflamasyonu oluşturur. Oluşan oküler yüzey inflamasyonu da kuru göz semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur.<sup>56</sup>

### **Kornea**

Kornea göz küresinin ön kısmında yer alan ve tüm kürenin 1/6'sını oluşturan saydam avasküler bir yapıdır. Horizontal çapı ortalama 12.6 mm, vertikal çapı 11.7 mm'dir. Korneanın ön yüzeyinin kırma gücü 48 diyoptri, arka yüzeyinin kırma gücü -5.8 diyoptri, net kırma gücü ise 43 diyoptridir. Santralde en ince olup periferde gittikçe kalınlaşır. Kornea histolojik olarak 5 tabakadan oluşur: epitel, Bowman tabakası, stroma, Descemet membranı, endotel.

Epitel tabakası: Kornea kalınlığının %10'unu oluşturur. Mikroorganizma, yabancı cisim, solüsyon ve ilaçlara karşı bir bariyer oluşturmak, saydam, düzgün bir optik yüzey oluşturmak gibi fonksiyonları vardır. Üç tip epitel hücresi içerir: bazal kolumnar hücreler, kanat hücreleri, yüzeyel hücreler. Yüzeyel hücreler 2-3 sıra uzun ve ince poligonal hücrelerden oluşur. Üst sıradaki hücrelerde yer alan mikropilika ve mikrovilluslarla kornea yüzey alanı genişletilir ki bu da müsinin yapışmasını artırır. Epitel bazal hücreleri altında epitel bazal membranı yer alır.

Bowman tabakası: Stromanın yüzeyel kısmı Bowman tabakasını oluşturur. Aselüler yapıda olup 8-10 µm kalınlığındadır. Hasara uğradığında yenilenemez. Ön kısmında epitel bazal membranı yer alır. Bazal membran hemidesmozomlar ve birleştirici fibriller sayesinde epitel hücrelerinin stromaya yapışmasını sağlar.

Stroma: Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. Yaklaşık 500 µm kalınlığındadır. Keratositler (kollajeni üreten fibroblastlar), kollajen fibriller ve ekstraselüler matriksten oluşur. Yaklaşık %78'i sudur. Korneanın kuru ağırlığının %80'ini kollajen lifler oluşturur. 200-300 adet kollajen lif üniform yapıdadır ve



korneanın tüm çapını kaplar. Kornea yüzeyine paralel olarak düzenli bir şekilde sıralanmıştır.

Descemet membranı: İnce kollajen fibrillerden oluşan 10 µm kalınlığında bazal bir laminadır. Stromadan farklı olarak tip IV kollajene sahiptir. Descemet membranı stromadan kolaylıkla ayrılabilir ve travma sonrası rejenere olabilir. Bazı patolojik durumlarda metalik maddeler depolanabilir. Dua tarafından kornea stroması ve Descemet membranı arasında yer alan 6. tabaka 2013 yılında tanımlanmıştır. 15 µm kalınlığında ve çok güçlü yapıdadır.

Endotel: Tek sıralı yassı ve poligonal hücrelerden oluşur. Arka yüzleri altıgen şeklindedir. Hücre zarları birbirine geçme gösterir. Endotel hücre yüksekliği 4-6 µm, genişliği 20 µm' dir. Hücre yoğunluğu 1400-4000 hücre/mm<sup>2</sup> olup toplam sayısı 400-500 bin civarındadır.

Endotel hücrelerinin arasında sıkı bağlar, içe bakan yüzlerinde ise mikrovilluslar vardır. Bu hücreler hem bariyer etkisiyle hem de bir aktif transport mekanizmasıyla korneanın hidrasyonunu kontrol ederler. Kornea saydamlığının korunmasında çok önemlidir. Bu hücrelerde yüksek metabolik aktivite vardır. Yaşla rejenere olma özelliği olmadığı için endotel hücreleri yaşla azalır, çevre hücreler genişleyerek boşluğu doldurur.

Kornea damarsız bir yapıya sahiptir. Konjonktiva ve skleranın ön siliyer arterlerinden köken alan kapiller kan damarları kornea çevresinde sonlanırlar. Kornea hem bu kapillerlerden hem de aköz sıvıdan difüzyonla beslenir. Korneanın oksijen ihtiyacı ise santralde, gözyaşında çözülmüş olan oksijenden, çevresel kısımlarda ise difüzyonla ön siliyer kan damarlarından sağlanır.

Kornea trigeminal sinirin 1. dalından kaynaklanan çok zengin bir sensöryel sinir ağına sahiptir. Sinir pleksusları subepitelyal ve stromal tabakada yer alır. Kornea duyarlılığı santralde periferde göre çok daha fazladır. Kornea patolojilerinde sinir uçlarının açıkta kalması direkt uyarıya ve buna bağlı ağrı ve refleks stimülasyon sonucu göz yaşarması ve fotofobiye neden olur.

### **Konjonktiva**

Göz kapaklarının arka yüzlerini ve göz küresinin göz dışında ön dış yüzeyini örten mukoza yapısında bir tabakadır. Kapak serbest kenarında mukokutanöz sınırdan başlayan konjonktiva, kapak arka yüzüne sıkıca yapışarak

üst kapakta yukarı, alt kapakta aşağı doğru uzanır ve kendi üzerinde kıvrılarak üst ve alt forniksi oluşturur. Ekvatorun biraz önünden göz küresi üzerine geçerek sklerayı örter ve limbusta sonlanır. Forniks ve skleraya gevşek tutunur.

Anatomik olarak üç kısma ayrılır. Göz küresini örten kısmına bulber konjonktiva, kapak arka yüzeyini örten kısmına palpebral konjonktiva, kendi üzerinde cep oluşturarak kıvrılan kısmına fornix denilir.

Konjonktiva diğer mukozal yapılar gibi iki tabakadan oluşur: epitel ve stroma (lamina propria). Kapak kenarından 2-3 mm mesafedeki kısım keratinleşmemiş silindirik epitel diğer kısımlar ise keratinleşmemiş yassı epitel ile örtülüdür. Konjonktiva epitel tabakasında epitel hücreleri dışında melanositler, yardımcı göz yaşı bezleri ve Langerhans hücreleri bulunur. Ayrıca epitel hücreleri arasında müsin salgılayan Goblet hücreleri bulunur. Apokrin salgı hücre ailesinden olan Goblet hücreleri müsin tiplerinden MUC5AC, MUC1, MUC4, MUC16' nın salgılanmasında görevlidir. Müsin salgısı gözyaşı tabakasının konjontivaya tutunmasını kolaylaştırır.

### **Gözyaşı**

Gözyaşı bulber konjonktiva ve kornea yüzeyini kaplayan ince sıvı bir film tabakasıdır. Stabil bir preoküler gözyaşı filmi, büyük ölçüde görsel sisteme giren ışık için ana kırılma yüzeyini oluşturduğu, korneayı koruduğu ve nemlendirdiği için, oküler sağlığın ayırt edici bir göstergesidir<sup>57</sup>. Gözyaşı filmi, oksijen, metabolitler ve elektrolitlere ek olarak oküler yüzeyi enfeksiyondan koruyan antimikrobiyal peptitler, proteinler ve çözünür immünglobulinleri içerir. Modern proteomik tekniklerinin duyarlılığı gözyaşındaki 1500'den fazla proteinin ve bu proteinlerden oluşturulan 200'den fazla peptidin tanımlanmasını sağlamıştır<sup>58,59</sup>. Bu proteinlerin ve peptitlerin büyük çoğunluğunun varlığı, gözyaşı film tabakasının aynı zamanda oküler epitelyal hücrelerin yenilenmesi sırasında ortaya çıkan hücre kalıntılarının giderilmesi için bir mekanizma olduğunu yansıtır. Ayrıca, duyarlı lipid çalışmaları gözyaşının meibomian lipitlere benzer bir lipid profili içerdiğini, ancak göreceli olarak bol miktarda fosfolipit içerdiğini göstermektedir<sup>60</sup>. Gözün dış yüzeyindeki toplam gözyaşı hacmi 10 µl'dir.<sup>61</sup> Prekorneal gözyaşı tabakası kalınlığı 2-5.5 µm olup olağanüstü inceliktedir. Bu ölçümler interferometri teknikleri kullanılarak teyit edilmiştir.<sup>62</sup>

Gözyaşının 3 tabakalı yapısı basit ve anlaşılır olduğundan hala kullanılmaktadır. Bu 3 yapı tabakada gözyaşı müsin tabaka, aköz tabaka ve lipid tabaka olarak sınıflandırılmıştır.<sup>57</sup>

**Müsin tabaka:** Çoğunluğu goblet hücrelerinden salgılanan müsinler hidrofilik özellikte glikoproteinlerdir. Kornea epitelinin hidrofobikliğini azaltarak gözyaşının oküler yüzeyde dağılmasını sağlar. Ayrıca dökülen epitel hücreleri ve yabancı maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar.

**Aköz tabaka:** Lakrimal bez ve yardımcı gözyaşı bezlerinden salgılanan ve göz yaşı film tabakasının en kalın kısmını oluşturan tabakadır. İçeriğinde elektrolitler, proteinler, peptid büyüme faktörleri, immunglobulinler, sitokinler, vitaminler, antimikrobiyaller ve lakrimal bezden salgılanan hormonlar bulunur. Oküler yüzeyin beslenmesini ve korunmasını sağlar.<sup>63</sup>

**Lipid tabaka:** Gözyaşı film tabakasının en dış kısmını oluşturur. Esas olarak meibomian bezlerinden salgılanmakla birlikte Zeiss ve Moll bezlerinden de az miktarda salgılanır. Üstte non-polar lipitlerden oluşan oldukça kalın bir tabaka, altta temel olarak fosfolipidlerden oluşan ince bir polar tabaka bulunmaktadır. Polar faz hidrofilik aköz-müsin tabakasıyla etkileşimi kolaylaştırır ve non-polar fazın üzerine yaslanabileceği yapısal bir bölüm oluşturur. Lipid tabakası gözyaşının buharlaşmaya karşı dayanıklılığını sağlar. Gözyaşı filminin stabilitesini sağlar. Kornea için düzgün bir yüzey oluşturur. Yabancı elemanlara karşı engel görevi görür. Gözyaşının kapak cildine taşmasını önler.<sup>63</sup>

### **Meibomian Bezi**

Kapakların iç yüzünde sarı çizgiler olarak görülürler. Üst kapakta 30-40, alt kapakta 20-30 adet tek sıra halinde meibomian bezi bulunmaktadır. Meibomian bezlerinin ağızları kapak kenarının arka sınırının hemen önünde bulunurlar. Bu ağızlar deri ile konjonktiva arasındaki sınırı belirler.<sup>64</sup>

Meibomian bezleri modifiye sebace bezlerdir. Holokrin yapıları vardır. Salgı sırasında tüm hücre dağılarak yenilenmektedir. Bu bezler her biri büyük bir merkezi kanala bağlı 10-15 lob veya asinustan oluşur. Merkezi kanal göz kapağına dikey olarak uzanır. Asinuslar bir sıra myoepitel hücresi ile sarılmıştır. İçinde aktif olarak bölünen hücreler yer alır. Bu hücreler büyürler; çok yüzlü bir şekil alırlar ve yağ granülleriyle dolarlar. Sonra çekirdek küçülmeye başlar, hücre

duvarı bozulur ve hücre dağılır. Bozulan hücreler meibomian bezi ağzına doğru hareket eder. Meibomian bezleri daha çok parasempatik sistemden inervasyon alırlar.<sup>64</sup>

## 2.6. Kuru Göz

Kuru göz hastalığı her yaş, cinsiyet ve ırkta görülebilen, farklı nedenlere bağlı gelişebilen, yaşam kalitesini etkileyen ve iş verimliliğini azaltan kronik bir hastalıktır. Uluslararası bir çalışma grubu olan Gözyaşı Filmi ve Oküler Yüzey (Tear film and Ocular Surface-TFOS) Kuru Göz Çalışma Grubu (Dry Eye Workshop-DEWS) raporları, kuru göz hastalığının yönetiminde başvurulan en önemli kılavuz haline gelmiştir. Kuru göz hastalığı ile ilgili yapılan tüm güncel çalışmaların ışığında 2017 yılında yenilenmiş ve DEWS II yayınlanmıştır. Yenilenmiş tanıma göre kuru göz hastalığı, gözyaşı filmi instabilitesi, hiperozmolarite, oküler yüzey inflamasyonu ile hasarı ve nörosensöryel anormalliklerin etyolojik rol oynadığı, oküler semptomların eşlik ettiği, gözyaşı filminin homeostaz kaybı ile karakterize, oküler yüzeyin çok faktörlü bir hastalığı olarak tanımlanmıştır.<sup>55</sup>

Kuru göz hastalığının epidemiyolojisi hakkında tek bir sonuca varmak mümkün görünmemektedir. Bunun nedeni tüm dünyada kabul görmüş ve uygulanan bir tanı koyma sisteminin olmamasıdır. Öte yandan yapılan prevalans çalışmalarının bazılarında semptom ve klinik bulgular birlikte değerlendirilirken bazılarında sadece klinik bulgular ya da sadece semptomlar değerlendirilmiştir.<sup>65</sup> Bu bilgiler ışığında 437 çalışmanın değerlendirildiği DEWS II raporunda kuru göz prevalansı %5-50 olarak ifade edilmiştir. Semptom ve klinik bulguların birlikte değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmalarda kuru göz hastalığı prevalansı %8.7-30.1 arasında bulunmuştur.<sup>66</sup>

Kuru göz hastalığı her iki cinsiyette de görülmesine rağmen kadınlarda prevalansın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>66</sup> Özellikle menopoz sonrası kadınlarda kuru göz hastalığı görülme oranları artmaktadır.<sup>67</sup> Yaşlanma da kuru göz hastalığı için bir risk faktörüdür. İlerleyen yaş ve artan klinik bulgular arasındaki korelasyon bir çok çalışma tarafından gösterilmiştir.<sup>68</sup> Genç hasta popülasyonunda yapılan prevalans çalışmalarındaki sonuçların daha düşük

çıkması bu durumu kanıtlar niteliktedir. Aynı teşhis kriterleri ve benzer yaş aralığında; Asyalı'lardaki gözyaşı instabilitesi ve oküler yüzey boyanma prevalansı Kafkasyalı'lara göre daha yüksek bulunmuştur. <sup>66</sup>

**Tablo 2.1** Kuru göz hastalığı risk faktörleri<sup>66</sup>

	<b>Kesin/Tutarlı</b>	<b>Olası/Muhtemel</b>	<b>Şüpheli</b>
<b>Modifiye edilemez</b>	Yaşlanma Kadın cinsiyeti Asya ırkı Meibomian bez hastalığı Bağ dokusu hastalıkları	Diyabet Rozasea Viral enfeksiyon Tiroid hastalığı Psikiyatrik hastalıklar	Hispanik etnik tipi Menopoz Akne Sarkoidoz
	Sjögren sendromu	Pterijium	
<b>Modifiye edilebilir</b>	Androjen eksikliği Bilgisayar kullanımı Kontakt lens kullanımı Hormon replasman tedavisi Hematopoetik kök hücre nakli Çevresel: hava kirliliği ve düşük nem		
	İlaçlar : antihistaminikler, antidepresanlar, anksiyolitikler, izotretinoin	İlaçlar: antikolinergikler, diüretikler, beta blokörler	İlaçlar: Multivitaminler Oral kontraseptifler

Kuru göz hastalığı patofizyolojik olarak iki ana gruba ayrılır:

- 1) Aköz yetersizliğe sekonder gelişen kuru göz hastalığı
- 2) Buharlaşmaya sekonder gelişen kuru göz hastalığı

Her iki tip hastalık grubunda da patofizyolojideki temel mekanizma hiperozmolariteye bağlanmıştır. Buharlaşmaya bağlı kuru göz hastalığında normal lakrimal bez fonksiyonu olmasına rağmen lipid tabakadaki yetersizlik nedeniyle artmış buharlaşmaya sekonder hiperozmolarite görülür. Aköz yetersizliğe bağlı kuru göz hastalığında ise normal buharlaşma fonksiyonuna rağmen azalmış lakrimal bez fonksiyonuna bağlı yetersiz aköz sentezinden dolayı hiperozmolarite görülür. Meibomian bez disfonksiyonu buharlaşmaya bağlı gelişen kuru göz hastalığının; yaşa bağlı gözyaşı disfonksiyonu da aköz yetmezliğe bağlı gelişen

kuru göz hastalığının tipik örnekleridir. İlave olarak hem aköz eksiklik hem de buharlaşmanın artması ile birlikte giden hibrid kuru göz hastalığı en yaygın formu oluşturur. <sup>69</sup> Örneğin ciddi bir buharlaşmaya bağlı gelişen kuru göz hastalığına bağlı gelişen korneal duyarlılık kaybında lakrimal fonksiyonun kompanzatuvar mekanizması çalışmaz ve aköz yetmezlik de meydana gelir. <sup>70</sup>

Gözyaşında oluşan bu hiperozmolarite hem doğrudan hem de dolaylı olarak, inflamatuvar olaylardan oluşan bir kaskad ile oküler yüzey hasarına neden olmaktadır. Hiperozmolarite ilk olarak oküler yüzey epitel hücrelerindeki MAP kinaz ve NFκB sinyal yollarını aktive ederek<sup>71</sup>, inflamatuvar sitokinler ( IL-1α, IL-1β, TNF-α) ve MMP9 gibi proteazların oluşunu sağlamaktadır.<sup>72</sup> Bunlar da oküler yüzeyde daha çok inflamatuvar mediyatörün toplanmasına sebep olarak inflamasyonu daha da arttırmaktadır.<sup>73</sup> Sonuçta hiperozmolar inflamatuvar ortam, gözyaşı instabilitesiyle sonuçlanacak olan korneal, konjonktival epitel hücrelerinde ve goblet hücrelerinde apoptozise neden olur.<sup>74</sup> Hiperozmolarite başka mekanizmalarla da kornea epitel hücre ölümünü indükler.<sup>75</sup> Goblet hücre kaybı, kuru göz hastalığının her formunda görülür<sup>76</sup> ve MUC5AC eksikliğiyle karakterizedir.<sup>77,78</sup> Değişen glikokaliks mürin ekspresyonu, kuru göz hastalığında değişen oküler boyanma için bir temel oluşturur. Oküler yüzey ıslanmasını bozarak erken gözyaşı film parçalanmasına neden olur.<sup>69</sup>

Gözyaşı film instabilitesi ve hiperozmolarite ile indüklenen inflamasyon, aynı zamanda nörojenik kronik inflamasyona ve artmış hastalık şiddetine de katkıda bulunur.<sup>79</sup> Azalan oküler yüzey ıslaklığı, gözyaşı filminin erken parçalanmasına yol açarak oluşan kısır döngü; hiperozmolaritenin daha da artmasına neden olur. <sup>69</sup>

Sonuç olarak kuru göz hastalığının bütün formlarında hiperozmolaritenin olduğunu ve bunun içinde buharlaşma artışının olması gerekliliğini söylemek gerekir. Bazı kişisel ve çevresel faktörler; nem, sıcaklık, rüzgâr hızı gibi dış etkenler, göz kırpma hızı, göz kapağı açıklığı, bakış pozisyonu, kullanılan sistemik ilaçlar gibi kişisel durumlar da hiperozmolariteye neden olurlar. <sup>66</sup>

**Tablo 2.2** Kuru göz hastalığının olası nedenleri<sup>69</sup>

Aköz yetmezliğe sekonder	Buharlaşımaya sekonder
<b>Sjögren Sendromu</b> <b>-Primer</b> <b>-Sekonder (sistemik hastalık)</b> Romatoid artrit Poliarteritis nodoza Sistemik lupus eritematoz Wegener eritematoz Sistemik skleroz Primer biliyer siroz Mikst bağ dokusu hastalığı <b>Non-Sjögren Sendromu</b> <b>-Lakrimal bez eksikliği</b> <b>-Yaşa bağlı aköz yetmezlik</b> <b>-İnflamatuvar ve diğer lakrimal bez infiltrasyonu</b> Sarkoidoz Lenfoma Viral enfeksiyonlar Radyasyon tedavisi <b>-Lakrimal Bezde Tıkanıklığa Giden</b> <b>Skatrisyel Konjonktivitler</b> Graft versus host hastalığı Stevens-Johnson sendromu Müköz membran pemfigoid Skatrisyel pemfigoid Pemfigus Trahom Kimyasal yanıklar <b>-Hiposekretuar Durumlar</b> Refleks afferent blok Topikal anestezi Trigeminal sinir hasarı ○ Refraktif cerrahi ○ Nörotrofik keratit Sekretemotor blok ○ Parasempatik hasar ○ Farmokolojik inhibisyon Kombine blok -Diğer Diyabet Psödoeksfolyasyon	<b>Meibomian Bez Disfonksiyonu</b> <b>-Primer</b> Meibomian sebore Obstruktif Skatrisyel/Skatrisyel olmayan <b>-Sekonder (lokal hastalık)</b> Ön blefarit Oküler yüzey inflamasyonu Kontakt lens kullanımı <b>-Sekonder (sistemik dermatoz)</b> Rozasea Seboraik dermatit Atopik dermatit İktiyozis Psöriazis <b>-Sekonder (kimyasal maruziyet)</b> İzotretinoin Anti-androjenler <b>Genetik Meibomian Bez Hastalıkları</b> Meibomian bez agenezisi Anhidrotik ektodermal displazi Ektrodaktili sendromu Epidermolizis bülloza İktiyozis follikülaris Turner sendromu <b>Kapak Aralığı Hastalıkları</b> Parkinson hastalığı <b>Oküler Yüzey İlişkili Buharlaşma</b> Alerjik göz hastalığı Vitamin A eksikliği Kısa göz yaşı kırılma zamanı İatrojenik

Gözyaşı ozmolaritesi aköz üretiminin düzenlenmesi ile dar bir aralıkta tutulmaya çalışılır. Gözyaşı homeostazisi; oküler yüzey, sekreteruar uzantıları ve

inervasyon sağlayan sinir yapılarından oluşan lakrimal fonksiyonel birim tarafından refleks olarak sağlanmaktadır.<sup>80</sup> Kornea, konjonktiva ve kapak kenarlarını örten oküler yüzey epitelinin trigeminal innervasyonu, geri besleme döngüsünün afferent ayağını sağlarken; lakrimal bez (ana, palpebral ve aksesuar), meibomian bezleri ve konjonktival goblet hücreleri de dahil olmak üzere oküler uzantıların parasempatik, sekretomotor inervasyonu da bu döngünün efferent ayağını sağlamaktadır.<sup>81</sup> Bu lakrimal fonksiyonel birimde meydana gelen aksaklıklar kuru göz oluşumunda son derece önemli rol oynamaktadır. Örneğin, lakrimal bez akut (radyasyona maruziyet sonrası) ya da kronik (Sjögren sendromu veya otoimmün hastalıklar) olarak hasar gördüğünde, lakrimal bez lenfositler ve diğer immün hücreler tarafından infiltre edilir.<sup>82</sup> Bu da lakrimal bezde hem apopitoz hem de otofajiyle asiner, duktal ve myoepitelyal hücrelerin kaybına yol açarak, gözyaşı üretimini ciddi bir şekilde azalmasına yol açar.<sup>69</sup>

Kuru göz hastalığının patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar aynı zamanda hastaların oküler semptomlarının da temelini oluşurmaktadır. Gözde ağrı şikâyeti; gözyaşı hiperozmolaritesi, kayganlık kaybı, inflamatuvar mediyatörler ve nörosensöryel faktörlerden kaynaklanırken, görsel semptomlar ise gözyaşı ve oküler yüzey düzensizliğinden kaynaklanmaktadır. Özellikle hastalığın ileri evrelerinde artan sürtünme, kapaklarda ve oküler yüzeyde hasar (noktasal epitelial keratit, filamentöz keratit, konjonktivaşalazis ve süperior limbik keratokonjonktivit) oluşumuna neden olmaktadır.<sup>69</sup>

## **2.7. İatrojenik Kuru Göz Hastalığı**

İatrojenik hastalık sağlık çalışanının medikal tedavisi sonrası ortaya çıkan klinik bir durumdur. Tüm dünyada üretilen ve tüketilen ilaç sayısının artması, kozmetik göz bakımı prosedürlerinin ve cerrahilerinin artması ile iatrojenik kuru göz hastalığının önemi artmıştır.<sup>83</sup>

Topikal ilaçlar; oküler yüzeyde alerjik, toksik ve immüno-inflamatuvar etkiler ile kuru göz hastalığına neden olabilir. Benzalkonyum klorür gibi koruyucular kuru göz hastalığını daha da şiddetlendirebilir. Çeşitli sistemik ilaçlar, çoklu mekanizmalara bağlı kuru göz hastalığını indükleyebilir. Ayrıca kontakt lens kullanımı kuru göz hastalığı ile ilişkilidir. Bununla birlikte en



sembolik durumlardan biri, kornea refraktif cerrahisi ve keratoplasti gibi cerrahi prosedürlerden sonra gelişen veya postoperatif topikal ilaçların kullanımının neden olduğu kuru göz hastalığıdır. Katarakt cerrahisi, kapak ameliyatları, botulinum toksin uygulaması ve kozmetik prosedürler hasta memnuniyetsizliğine, görme bozukluğuna ve kötü cerrahi sonuçlara neden olabilirken aynı zamanda iatrojenik kuru göz hastalığı için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.<sup>83</sup>

**Tablo 2.3.** İatrojenik kuru göz hastalığı sınıflandırılması<sup>83</sup>

<b>İlaça Bağlı</b>
1. Sistemik 2. Topikal
<b>Kontakt Lens Kullanımı</b>
<b>Oftalmik Cerrahiler</b>
1. Refraktif cerrahi 2. Keratoplasti 3. Katarakt cerrahisi 4. Kapak cerrahisi 5. Diğer <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konjonktiva cerrahisi</li> <li>• Glokom cerrahileri</li> <li>• Vitreoretinal cerrahiler</li> <li>• Strabismus cerrahiler</li> <li>• İntrastromal korneal halka implantasyon</li> <li>• Diğer</li> </ul>
<b>Sistemik (göz dışı) Durumlar</b>
1. Graft-versus-host-hastalığı (GVHH)
2. Diğer

### **Sistemik İlaçlara Bağlı Kuru Göz hastalığı**

ABD’de 2009 yılında yapılan bir araştırmada en sık kullanılan 100 sistemik ilaçtan 22 tanesinin göz kuruluğu yaptığı gösterilmiştir. Gözyaşı filmine salgılanan 9 ilaçtan 8’inin kuruluğa neden olduğu ortaya konmuştur.<sup>84</sup> Genel olarak, sistemik ilaçlar, gözyaşı üretiminin azalmasına, değişmiş sinirsel uyarıma ve refleks sekresyonuna, sekretuar bezler üzerinde inflamatuvar etkilere veya sekresyon yoluyla gözyaşına doğrudan irritasyon etkilerine bağlı olarak kuru göze neden olabilir.<sup>85</sup> Bununla birlikte, her ilaç aslında oküler yüzey elemanlarına ulaşmaz. İlaçların moleküler ağırlık, yağda çözünürlük, iyonik durum, plazma

proteinlerine bağlanma, total kan konsantrasyonu gibi moleküler özellikleri oküler penetrasyonlarını tanımlamada ve değerlendirmede önemlidir.<sup>86</sup>

50 yaş ve üzeri yaşlı popülasyon değerlendirildiğinde kuru göz gelişiminin %62'sinin sıkça kullanılan hipertansiyon ilaçları, prostat ilaçları, asetil salisilik asit (ASA), non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), diüretik, vazodilatatörler, antidepresan, antihistaminikler gibi ilaçlara bağlı olduğu saptanmıştır.<sup>87</sup> 50 yaş sonrası erkeklerde antidepresan, prostat, antihipertansif ilaçların kullanımı kuru göz hastalığı insidansını arttırmaktadır.<sup>88</sup> Postmenopozal veya infertilite tedavisi alan hastalarda; sistemik hormon tedavisi ile göz kuruluğu sıklığı %71'e kadar yükselebilmektedir. Son dönemde çok popüler olan multivitamin kullanımının bile kuru göz semptomları ile ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>89</sup> Çoklu ilaç kullanımının da göz kuruluğu oranını arttırdığı kabul edilmektedir.<sup>84</sup>

Farklı ilaçlar farklı mekanizmalarla göz kuruluğuna sebep olmaktadır. Örneğin, antikolinergik etki gösteren ilaçlar; lakrimal bez ve konjonktivada müköz üreten hücrelerdeki G protein muskarinik reseptörlerin etkilenmesi yolu ile<sup>90</sup>, adrenerjik ilaçlar;  $\beta$  blokörler ve  $\alpha$  agonistler, gözyaşı üretimi ve kalitesinde değişikliklere neden olarak kuru göz oluşmasına yol açmaktadırlar<sup>91</sup>. Kullanım sıklığı gittikçe artan antidepresan ilaçlar özellikle trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin re-uptake inhibitörlerinin (SSRI) muskarinik reseptörler üzerinde antagonist etki ile lakrimal sekresyonu azaltarak iatrojenik kuru göz gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir.<sup>92</sup>

Anti-androjen etkili ilaç kullanan hastalarda ise meibomian bez ağızlarında gelişen metaplazik değişiklikler ve sekresyon kalitesinde azalma; gözyaşı lipid profilinde bozulmaya yol açmaktadır. Sonuç olarak androjen eksikliği meibomian bez yetmezliğine neden olarak göz kuruluğunun ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamaktadır.<sup>93</sup>

Diğer taraftan bazı sistemik ilaçlar ve alkol gözyaşına geçer. Gerek direk mekanik iritasyon etkisiyle gerekse buharlaşmayı arttırarak göz kuruluğuna neden olabilir. Alkol gözyaşı hiperozmolaritesine neden olarak da göz kuruluğu yapar.<sup>94</sup> Kemoterapi ilaçlarının da gözyaşı üretimini ve kalitesini etkilediği gösterilmiştir.<sup>95</sup>

Vitamin A, korneal epitelyal diferansiyasyon, korneal yara iyileşmesi ve kornea ve konjonktiva epitelinin keratinizasyonunu azaltmak için gereklidir.<sup>96</sup> Bununla birlikte, şiddetli akne, kanser kemoterapisi ve yaşlanmayı önlemek için kullanılan sentetik vitamin A türevi izotretinoin, kuru göz ve blefarite neden olabilir. İzotretinoin, lakrimal bez tarafından gözyaşı içinde salgılanır ve meibomian bezlerinin atrofisine, lipid sekresyonunda, gözyaşı osmolaritesinde ve gözyaşı filmi stabilitesinde değişikliklere neden olabilir.<sup>4,5</sup>

İzotretinoine sekonder kuru göz hastalığının mekanizmasını açıklamak için lakrimal bezler, meibomian bezi, kornea ve konjonktivayı da kapsayan pek çok oküler yüzey elemanı hedef doku olarak gösterilmiştir. İzotretinoin meibomian bezinde atrofi, düşük meibum kalitesi, azalmış gözyaşı filmi kırılma zamanı, artmış gözyaşı ozmolaritesi ve kuru göz semptomlarına neden olur.<sup>6</sup> Erişkin hayvan meibomian bezlerinde doku nekrozunu ve keratinizasyonunu indükler.<sup>97</sup> Doğum öncesi gelişim döneminde verildiği zaman meibomian bezinin gelişimini bozar.<sup>98</sup> Moleküler ve hücresel düzeyde, izotretinoin meibomian bezinin epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe eder, hücre ölümünü artırır, IL-1 $\beta$  ve matris metalloproteinaz 9 (MMP-9) dahil olmak üzere 6000'den fazla genin ekspresyonunu değiştirir ve hücre için önemli olan AKT sinyal yolunu inaktive eder.<sup>99</sup> Benzer şekilde, izotretinoin fare lakrimal bezi epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe eder ve androjen reseptörlerini azaltır.<sup>100,101</sup> Bununla birlikte, izotretinoinin insan lakrimal bezi salgısını klinik olarak etkilediği gösterilmemiştir. Bir çalışmada Schirmer testi puanlarının izotretinoin tedavisinden önce veya sonra anlamlı olarak farklı olmadığı, azalmış GKZ, artmış blefarit ve subjektif kuruluk, kaşıntı ve KL intoleransının tedaviden sonra anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.<sup>102</sup> Bu çalışma, izotretinoin tarafından indüklenen göz kuruluğunun, lakrimal bez salgısını azaltmasından ziyade meibomian bez disfonksiyonuna bağlı olduğunu gösterir. İzotretinoinin lakrimal bezler üzerindeki etkisine ilişkin klinik verilerin hayvan ve hücre deney verilerinden farklılıklar gösterdiği açık değildir. Bununla birlikte, MBD'nin insan, hayvan ve hücre kültürü çalışmalarında izotretinoin ile indüklenen kuru gözün ana mekanizması olduğu görülmektedir. Kornea ve konjonktiva açısından, izotretinoin, korneal yara iyileşmesini desteklemek ve konjonktiva keratinizasyonunu azaltmak için

kullanılmıştır. Bu dokular izotretinoinin yüksek seviyelerine oldukça toleranslı gözükmektedir ve bu nedenle izotretinoin tarafından indüklenen kuru göze katkıda bulunmazlar.<sup>96</sup>

## **2.8. Kuru Göz Hastalığının Tanısında Kullanılan Yöntemler**

### **Semptomları değerlendiren soru anketleri**

Hastaların semptomlarını standardize etmek ve objektif bir değerlendirme yapabilmek için birtakım soru anketleri oluşturulmuştur. Bu anketler, kuru göz hastalığı ile ilişkili oküler yüzey rahatsızlığı ya da görme semptomlarını, kuru göz hastalığının günlük işlev üzerindeki etkisini ya da yaşam kalitesini ölçer.<sup>103</sup>

Genel olarak, Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OYHİ), kuru göz hastalığı klinik değerlendirmesi için en yaygın kullanılan ankettir. OYHİ semptomların sıklığını, çevresel tetikleyicileri ve görme ile ilgili yaşam kalitesini ölçer. Diğer birçok anket, son yayınlarda OYHİ'ye eş zamanlı geçerlilik sağlamıştır. DEWS II raporunda geniş kullanım alanı nedeniyle OYHİ, kısa olması ve ayırt etme gücü nedeniyle Kuru Göz Anketinin kullanımı önerilmektedir.<sup>103</sup>

Oküler Yüzey Hastalık İndeksi: Türkçe validasyonu da yapılmış OYHİ, görme bozukluğu ya da görsel işlev ile ilgili 6 soru içermektedir: okuma, gece sürüş, bilgisayar üzerinde çalışma ya da televizyon seyretme sorunları. Bu anket için 13 ve üzeri değerler anlamlı kabul edilmiştir.<sup>103</sup>

Kuru Göz Anketi: Görme ve göz ile ilgili şikayetler, bu şikayetlerin gün içinde dalgalı seyretmesi, gündüz ve gece arasında fark olup olmadığı gibi ayrıntıların sorgulandığı bir ankettir. Genellikle gün içindeki yoğunluğa bağlı açık göz koşullarının uzamasıyla semptomların ilerlediği düşünülmektedir.<sup>104</sup> 5 sorudan oluşup oldukça kısa ve kolay yanıtlanabilirliği nedeniyle pratikte tercih edilebilecek niteliktedir. 6 ve üzeri skorlar kuru göz varlığı için yeterlidir.<sup>103</sup>

Kuru gözün gündelik yaşam üzerine etkisi: Kişinin bulanık görme veya ışığa, parıltıya ve/veya rüzgara karşı duyarlılık ile ne kadar rahatsız olduğu da dahil olmak üzere görsel rahatsızlık ile ilgili 2 madde vardır.<sup>105</sup>

Ulusal göz enstitüsünün görsel fonksiyon anketi: Genel görme, uzak görüş, periferik görme, sürüş, yakın görme, renk görme ve oküler ağrı gibi yedi görsel alana sahip genel bir görsel fonksiyon anketidir.<sup>106</sup>

Kuru göz ile ilgili yaşam kalitesi puanı: Japonya’da geliştirilen anket Ulusal Göz Enstitüsünün anketi ile güçlü korelasyon gösterir.<sup>107</sup>

### **Gözyaşı Filmi Stabilitesi**

Kuru göz hastalığı tanımında geçen ‘bozulmuş gözyaşı homeostazisi’ varlığını değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biri gözyaşı film stabilitesini ölçmektir.<sup>55</sup> Klinik pratikte kullanılan en sık gözyaşı filmi stabilite testi, gözyaşı filmi kırılma zamanıdır (GKZ). Bu tam bir göz kırpma sonrası gözyaşı filmindeki ilk kırılmanın ortaya çıkmasına kadar geçen zaman aralığıdır.<sup>108</sup>

*Flöreseimli Gözyaşı Kırılma Zamanı (FGKZ):* Gözyaşı filminin görünürlüğünü arttırmak için sodyum flöresein uygulanabilir. Flöresein gözyaşı filminin stabilitesini azaltır, bu nedenle ölçüm mevcut durumun doğru bir yansıması olmayabilir.<sup>109</sup> Flöresein, mikropipet veya daha yaygın olarak emdirilmiş şeritler halindeki kağıtlar kullanılarak değişen hacimlerde ve konsantrasyonlarda uygulanabilir.<sup>110</sup> Uygulama genellikle doğal olarak üç kez göz kırpmak ve daha sonra talimat verilene kadar göz kırpmayı bırakmak şeklinde yapılır.<sup>110</sup> Flöresein kullanıldığında kuru göz hastalığı tanısı için referans değer ilk kırılmanın 10 saniyeden önce olmasıdır. Bununla birlikte, hafif ve orta derecede kuru göz hastaları geniş bir FGKZ değeri aralığına sahiptir ve bunun kuru göz hastaları için tanısal değeri daha az belirgindir.<sup>111</sup> FGKZ'un ölçümünün önemli bir dezavantajı; gözlemcinin subjektif değerlendirmesine bağımlılığıdır.<sup>112</sup> Ölçümü otomatize ederek daha objektif hale getirmek için girişimlerde bulunulmuştur. Gözyaşı filmi stabilitesini değerlendirmek için flöresein kullanmanın sakıncalarına rağmen, FGKZ klinik uygulamada kuru göz hastalığı için hala en sık kullanılan tanı testlerinden biridir.<sup>113,114</sup>

*Non-invasiv Gözyaşı Kırılma Zamanı (NIGKZ):* Gözyaşı filmi stabilitesi flöresan, sıcaklık, nem ve hava dolaşımından etkilenebileceğinden; invaziv olmayan kırılma zamanı (NIGKZ) ölçümleri hem klinik pratikte hem de bilimsel araştırmalarda daha popüler hale gelmiştir. Bu tekniklerin birçoğu, ışıklı ızgara modelinin gözyaşı filminden<sup>115</sup> spekül yansımasının gözlemlenmesini içerir ve bunlar, tipik olarak, flöresan instilasyonunu içeren stabilite değerlendirme tekniklerinden daha uzun zamanın ölçülmesiyle sonuçlanır.<sup>109,116</sup> NIGKZ ayrıca,

günümüzde pazarlanan korneal topografi sistemlerinin birçoğu ile anterior oküler yüzeyden yansıyan plasido disk görüntülerinin değerlendirilmesiyle de ölçülebilir.<sup>117</sup> Yüzey düzensizlikleri ve gözyaşı filminin parçalanması gibi korneal güçte lokalize değişiklikleri değerlendirmek için spesifik bir yazılım geliştirilmiştir. NIGKZ ölçümleri benzer şekilde standart bir yöntemle yapılır; üç kez doğal olarak göz kırpma ve daha sonra tekrar göz kırpma talimatı verilinceye kadar kırpmayı kesmek.<sup>110</sup>

NIGKZ'un duyarlılığı ve özgüllüğü, kullanılan spesifik tekniğe göre değişmektedir. %82-84 duyarlılık ve %76-94 özgüllük değerleri bildirilmiştir.<sup>116,118</sup> Kırılma zamanı için mutlak değerlerin, invaziv olmayan teknikler için daha uzun olduğu bildirilmiştir; ortalama 3.7 sn'lik bir farklılık bildirilmiştir.<sup>119</sup> Bununla birlikte, ayrılma süreleri kısaldığında, iki teknik arasındaki farklılıkların daha küçük olduğu bildirilmiştir.<sup>120</sup>

*Termografi:* Gözyaşı filminin buharlaşması, oküler yüzeyin soğumasına neden olur<sup>121</sup>, bu nedenle, ara göz kırpma periyodu sırasında mutlak sıcaklığı ve sıcaklıktaki uzamsal ve zamansal değişimleri ölçmek, gözyaşı filmi stabilitesinin bir endeksi olarak kullanılabilir. Kızılötesi termografi, oküler yüzeyin sıcaklığını invazif olmayan bir şekilde ölçebilir ve objektif, kantitatif bir sonuç sağlayabilir.<sup>122</sup> Purslow ve Wolffsohn, infrared termografi kullanılarak ölçülen oküler yüzey sıcaklığının esas olarak gözyaşı filmiyle ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>123</sup> Literatürdeki kanıtlar, kuru göz hastalarında oküler yüzeyin soğutma hızının normal gözlere göre daha hızlı olduğunu göstermektedir ki bu da daha büyük oranda gözyaşı filmi buharlaşmasının bir sonucu olarak kabul edilmektedir.<sup>121,124</sup>

Enstrümantasyondaki ilerlemeler, oküler yüzey sıcaklığının, artan doğruluk, çözünürlük ve hız ile ölçülmesine izin vermiştir.<sup>124,125</sup> Son zamanlarda, farklı etyolojilerden oluşan kuru göz hastalığını ayırt etmek için termografi kullanılmıştır.<sup>126</sup>

*Gözyaşı Ozmolaritesi:* Gözyaşı ozmolaritesinin klinik kuru göz testlerinin hastalık şiddeti ile en yüksek korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>127</sup> Kuru göz hastalığını teşhis etmek ve sınıflandırmak için en iyi tek ölçüm olarak bildirilmiştir.<sup>128,129</sup> Bununla birlikte, diğer çalışmalar mevcut ölçüm tekniklerinin

oldukça değişken olduğunu göstermiştir.<sup>130</sup> Ozmolarite genellikle hastalık şiddetini sınıflandırırken, normal olarak (302.2±8.3 mOsm/L), hafif-orta (315.0±11.4 mOsm/L) ve şiddetli (336.4±22.3 mOsm/L) şeklinde kullanılır.<sup>127</sup> Her iki göz arasındaki ölçüm farkının 8 mOsm/L'nin üzerinde olması da pozitif sonuç sayılmıştır ve direk ölçüme kıyasla iki göz ölçümü arasındaki fark daha özgün bulunmuştur.<sup>131</sup>

### **Gözyaşı Hacmi**

Kuru göz hastalığı tanımında gözyaşı hacminden bahsedilmese de oküler yüzey sağlığı için önemlidir. Özellikle kuru göz hastalığının etyopatolojisine yönelik ipuçları verebilir.<sup>103</sup>

*Meniskometri:* Gözyaşı menisküsünün değerlendirilmesini tanımlar ve bir yükseklik veya kesitsel bir hacim ölçümü denilebilir. Gözyaşı menisküsü, rezervuar görevi görür ve prekorneal gözyaşı filmine gözyaşı verir.<sup>132</sup> Gözyaşı sıvısının çoğunluğu, bulbar konjonktivanın birleşim yerlerinde yer alan gözyaşları ve hem üst hem de alt göz kapaklarının kenarları tarafından oluşturulan meniski<sup>133</sup> içinde yer alır. Gözyaşı menisküsünün kantitatif değerlendirmesi, günümüzde gözyaşı film hacmini incelemek için en doğrudan yaklaşımdır. Yarık lamba tekniği ile yapılan menisküs yüksekliği, eğriliği, kesit alanı ölçümleri klinik pratikte en yaygın kullanılan yöntemdir ve iyi tanısal doğruluk ve diğer kuru göz testleriyle korelasyon göstermektedir.<sup>134,135</sup> Bununla birlikte, bu yaklaşım uygulayıcıya bağımlıdır ve kullanılan flöreseinin gözyaşı karakterine olumsuz etkileri klinik pratikte uygulanışını engelleyen durumlardır. Menisküs yüksekliğinin değişken yarık lamba huzmesi yüksekliğine göre ölçülmesine dayanan en basit tipte yarık lamba meniskometresinin tekrarlanabilirlik özelliği kötüdür.<sup>136</sup> Meniskometri, göz kırpması, ölçüm aralığı boyunca kapak marjı, zaman, sıcaklık, nem, hava hızı ve aydınlatmadan etkilenebilir.<sup>137,110</sup>

*Schirmer Testi:* Schirmer kâğıt şeridinin (5×35 mm) çentikte katlanması ve katlanmış ucun alt kapak kenarının dış üçte birlik kısmına yerleştirilmesi ile gerçekleştirilir. Skor, 5 dakikalık bir süre sonra çentikten itibaren ıslanan kâğıt uzunluğunun ölçümüdür. <5mm/5dk ile <10mm/5dk arasındaki farklı değerler tanısal kabul edilmiştir. Anestezisi içermeyen Schirmer testi, uyarılmış refleks gözyaşı akışının bir tahminini sağlayan iyi standardize bir testtir. Bazı yazarlar,

topikal anestezi veya nazal stimölasyon ile Schirmer testinin kuru göz hastalığı tespiti için daha objektif ve güvenilir olabileceğini bildirmiş olsa da<sup>138,139</sup> bu yaklaşımlar için tekrarlanabilirlik, duyarlılık ve özgüllük üzerine yüksek düzeyde kanıt eksikliği vardır.<sup>136</sup> Testin hastanın gözleri kapalıyken yapılması, sonuçların değişkenliğini en aza indirebilir,<sup>140</sup> dikey bakış pozisyonunun<sup>141</sup> ve yatay göz hareketlerinin etkisini azaltır.<sup>142</sup>

Anestezi içermeyen Schirmer testi, şiddetli aköz yetmezliği (Sjögren sendromunda olduğu gibi) doğrulamak için önerilen bir tanısal testtir.<sup>143</sup> Ancak değişkenliği ve invazivitesi, gözyaşı hacminin değerlendirilmesinde rutin tanısal bir test olarak kullanılmasını engeller. Miktardan ziyade gözyaşı kalitesinin baskın olarak etkilendiği meibomian bez disfonksiyonuna bağlı buharlaşmaya sekonder gelişen kuru göz olgularında Schirmer testi yapılırken refleks gözyaşı salınımı tetiklenip gerçek sonuçları maskeleyebilir.<sup>103</sup>

### **Gözyaşı Kalitesi**

*Gözyaşı Ferning Testi:* Gözyaşının oda ısısında buharlaşırken eğrelti otu şeklinde dallanmalar göstermesi olarak tanımlanabilir. Isı ve nemin artması ferning fenomenini azaltır.

Gözyaşı cam bir yüzeye alınır. Oda sıcaklığında ve oda neminde 7-10 dk bekletilir. Periferdeki iyonların buharlaşması ile süper doygunluğa ulaşır ve nükleus oluşumu ile kristalizasyon başlar.<sup>144</sup> Sağlıklı gözyaşı örnekleri, kompakt, yoğun eğreltiotu desenleri üretir, kuru göz örneklerinde ise parça parçadır veya yoktur.<sup>145</sup> Mikroskop altında oluşan dallanma formunun şekline göre sınıflandırılır.

### **Oküler Yüzeyde Hasar**

*Oküler Yüzey Boyanması:* Oküler yüzeyin punktat boyanması birçok oküler hastalığın özelliğidir ve özel boyalar kullanılarak değerlendirilir. Kuru göz hastalığının tanı ve tedavi yönetiminde yardımcıdır. Punktat boyanmanın dağılımı etiyolojik bir ipucu sağlayabilir.<sup>146</sup> En sık kullanılan boyalar sodyum flöresein, rose bengal ve lissamin yeşildir. Flöresein boyamanın klinik görünümü, yüzeyel hücre sıkı bağlantılarında ya da glikokaliks yapıdaki defektler nedeniyle oluşan hücreler arası boşluklar sonucu ortaya çıkar.<sup>146,147</sup> Rose bengal, ölü veya dejenere olmuş hücrelerin yanı sıra müsin ve glikokaliks tarafından korunmayan oküler



yüzey epitel hücrelerini de boyar.<sup>148,149</sup> Yüzeysel iritasyona sebep olur ve refleks gözyaşı yapımını arttırır. Ayrıca, insan kornea epitel hücre canlılığını in vitro baskıladığı gösterilmiştir.<sup>150</sup> Lissamin yeşili oküler yüzeye daha az toksiktir ve sonuç olarak flöresein kadar iyi tolere edilir.<sup>151</sup> Musin varlığından bağımsız olarak hücre zarının hasar görmesi halinde epitelyal hücreleri boyar, oysa rose bengal, normal çoğalan kornea epitel hücrelerini de boyar.<sup>152</sup> Bu nedenle lissamin yeşili, oküler yüzey bozukluklarının değerlendirilmesinde büyük ölçüde rose bengalin yerini almıştır.<sup>128,153</sup> Kornea ve konjonktivanın eş zamanlı boyanması için bu boyaların karışımlarını kullanan çeşitli çalışmalar da mevcuttur.<sup>151,154,155</sup> %2 flöresein ve %1 lissamin yeşili içeren bir çözeltinin, konfor ve boyanma etkinliği açısından optimal olduğu bulunmuştur, fakat ticari olarak mevcut değildir.<sup>151</sup> Korneal ve konjonktival boyanmanın şiddetli kuru gözde hastalık şiddeti hakkında bilgilendirici belirteçler olduğu gösterilmiştir, ancak hafif/orta kuru göz hastalığında oküler yüzeyin boyanması hastalık şiddeti ile zayıf korelasyon göstermiştir.<sup>127</sup>

*İmpresyon Sitolojisi:* Kuru göz hastalığı, limbal kök hücre eksikliği, oküler yüzey neoplazisi ve spesifik viral enfeksiyonlar gibi oküler yüzey bozukluklarının tanısında kullanılan nispeten basit ve pratik bir tekniktir.<sup>156</sup> Geçtiğimiz on yıl boyunca, kuru göz hastalığı tanısı ve takibinde konjonktivanın skuamöz metaplazi ve goblet hücre yoğunluğunun araştırılması için kullanılmıştır.<sup>157</sup> Selüloz asetat filtre kağıtlarının kullanımı ile epitelyumun en yüzeysel katmanlarından hücreler alınır ve hücreler daha sonra mikroskopi, immünohistokimya, immüno blot analizi, polimeraz zincir reaksiyonu ve flow sitometrisi dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerle analiz edilebilir.<sup>158</sup> Konjonktival impresyon sitolojisini analiz etmek için, kalitatif veya kantitatif sitolojik kriterlere dayanan birkaç skuam metaplazi derecelendirme sistemi uygulanır. Bunlar arasında yaygın olarak kullanılan Nelson sınıflama sisteminde, konjonktival epitelyal ve goblet hücrelerinin yoğunluğu, morfolojisi, sitoplazmik boyanma eğilimi ve nükleus/sitoplazma oranı dikkate alınmaktadır.<sup>159</sup>

*Kapağa Paralel Konjonktiva Katlantısı (LIPCOF):* Bulbar konjonktivanın alt kapak kenarına paralel olan temporal ve alt kadrındaki katlantılarıdır. Kapak temporalinde karşıya bakışta görülen kapağa paralel konjonktiva katlantıları

kapak ve konjonktiva arasında artmış sürtünmenin sonucunda oluşur. LIPCOF, konjonktivaşalazisin ilk hafif evrelerini temsil edebilir ve bu nedenle aynı etiyolojiyi paylaşabilir,<sup>160</sup> fakat klinik olarak biraz farklı özellikler gösterir. LIPCOF'un kesit alanı konjonktivaşalazise göre daha küçüktür.<sup>161,162</sup> LIPCOF, konjonktivoşalazis gibi merkezi olarak ortaya çıkmaz ve yaşla ilişki göstermez.<sup>163</sup> Azalmış musin üretimi LIPCOF'un şiddeti ile ilişkilidir.<sup>164</sup> Bir çalışma, bir algoritma kullanarak nazal LIPCOF ve NIGKZ'nın birleştirilmesinin en öngörülebilir kuru göz test kombinasyonu olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>165</sup>

*In Vivo Konfokal Görüntüleme:* In vivo konfokal mikroskopi (IVKM), hücre düzeyinde oküler yüzey hasarı bulgularının değerlendirilmesine izin veren non-invaziv bir tekniktir.<sup>166,167</sup> Korneal ve konjonktival epitelyal hücre yoğunluğu,<sup>168,169,170</sup> konjonktival skuamöz metaplazi<sup>171</sup> ve korneal sinir değişiklikleri<sup>172</sup> ile ilgili bilgiler verir.

### **Oküler Yüzey İnflamasyonu**

Oküler yüzey inflamasyonu kuru göz hastalığının patofizyolojisinde bir basamak olarak tanımlanmıştır<sup>55</sup> ve kuru göz hastalığının şiddetini göstermede stabil bir belirteç olmaya adaydır.<sup>173</sup> Bununla birlikte inflamasyon kuru göz hastalığına özgü değildir ve diğer oküler veya sistemik hastalıklarda da ortaya çıkabilir.<sup>174</sup>

*Oküler/Konjonktival Kızarıklık:* Oküler yüzey inflamasyonunu düşündürülen en sık görülen klinik bulgu konjonktival kızarıklıktır.<sup>175</sup> Bu, konjonktival vasküler dilatasyonun ve patolojik uyaranlara karşı reaktif değişimin bir işaretidir. Sadece kuru göz değil, örneğin kimyasal yaralanmaya, enfektif konjonktivit veya alerjik konjonktivite yanıt olarak ortaya çıkabilir. Oküler kızarıklık bir ışık kalemi veya standart yarık lamba biyomikroskopik muayene ile kolayca tespit edilebilir.<sup>103</sup>

*Matriks Metalloproteinazlar:* MMP gözyaşına salgılanan birçok proteaz grubundan biridir.<sup>176</sup> MMP'ler oküler yüzeyin bariyer fonksiyonunun kaybını yansıtır, çünkü MMP'ler oküler yüzey epitelyumundaki sıkı bağlantıları yok edebilir. MMP'ler inaktif proenzimler olarak üretilir ve aktif enzimler haline gelerek fonksiyon gösterirler. Bu nedenle, sadece toplam protein miktarını değil, enzim aktivitesini saptamak önemlidir.<sup>103</sup>

## **Göz Kapağı Özellikleri**

Meibografi, meibom bezinin morfolojik yapısının gözlemlenmesine izin veren bir yöntemdir. Özgün teknik, siyah-beyaz film,<sup>177</sup> infrared film<sup>178,179</sup> ve infrared şarj-bağlı video kamera<sup>180</sup> gibi yöntemlerle deriden dışa dönük göz kapaklarının beyaz ışık transluminasyonu ile görüntülenmesini içerir. Teknolojideki son gelişmeler sayesinde daha önceki meibografi sistemleriyle elde edilenlere benzer kalitede video ve görüntülerin yakalanmasını sağlayan infrared kameralara sabitlenmiş kızılötesi ışık yayan diyotlar (LED'ler) ile çeşitli mobil, el tipi, kalem şekilli ve çok fonksiyonlu sistemler geliştirilmiştir.<sup>181,182</sup>

Meiboskor gibi farklı skorlama ölçekleri meibografinin değerlendirilmesi için önerilmiştir.<sup>183</sup> Ayrıca meibografi ile görüntülenen meibomian bez alanının kantitatif değerlendirmesi yapılmıştır.<sup>184</sup> Bu niceliksel değerlendirme, meibomian bez disfonksiyonu tanısında<sup>185</sup> ve tedavinin etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.<sup>186</sup> Tek başına meibografi, meibomian bez disfonksiyonu tanısı için yeterli değildir, diğer klinik parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir.<sup>187</sup>

Meibografi ölçekleri yüksek oranda tekrarlanabilirdir.<sup>188</sup> Meibografide meibom morfolojisindeki değişikliklerin aköz yetmezliğine bağlı kuru göz hastalığında buharlaşmaya bağlı kuru göz hastalığına göre daha az olduğu gösterilmiştir.<sup>189</sup> Kuru göz semptomlarından şikayet eden kontakt lens kullanıcılarında sıklıkla meibografi ölçümlerinde azalma saptanmıştır.<sup>190</sup> Kuru göz hastalığında meibografinin tanısal değerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## **2.9. Speküler Mikroskopi**

Speküler mikroskopi (SM), kornea endotelinin yapısını değerlendirmek için geliştirilen non-invaziv bir tekniktir. Kornea endoteli ilk olarak 1918'de Vogt tarafından görüntülenmiştir. Klinik kullanımdaki speküler mikroskoplar 1968'de Maurice tarafından kornea endotelinden speküler yansıyan ışığın yüksek büyütme bir görüntüsünü elde etmek için tasarladığı laboratuvar mikroskobundan geliştirilmiştir.<sup>191</sup>

Speküler refle iki farklı refraktif indisli ortama ait düzgün bir ara yüzde gelen ışığın açısına eşit refleksiyon açısında yansıma ile oluşur. SM korneanın

epitel ve endotel tabakalarına odaklanır.<sup>192</sup> Bu tabakalardan yeterli çözünürlük ve kontrast elde edilebilir, çünkü yansıyan ışığın yoğunluğu, odak noktasının önündeki ve gerisindeki yapılardan yansıyan ışığın yoğunluğundan fazladır. Örneğin; endotel hücrelerin refraktif indisi aköz humörünkünden büyük olduğu için gelen ışığın %0.022'si yansır ve görüntü alınabilir. Ancak epitel ve endotel arasındaki yapılar hakkında bilgi vermemektedir.<sup>193</sup>

Speküler refleksin yüzey alanı, yansıtan yüzeyin kurtatür yarıçapına ve yansıtıcı epitel ve endotel yüzeylerinin birbirine yakınlığına bağlıdır. Stromadaki keratositler ve kollajen lamellerden saçılan ışık görüntü kontrastını engeller. Skar ve ödem gibi patolojiler endotel görüntüsünü kapatır. İristen gelen ışık yansımaları da endotel mozayikliğini kapatabilir o yüzden pupil dilatasyonu sonrası daha iyi görüntü alınabilir.<sup>193</sup>

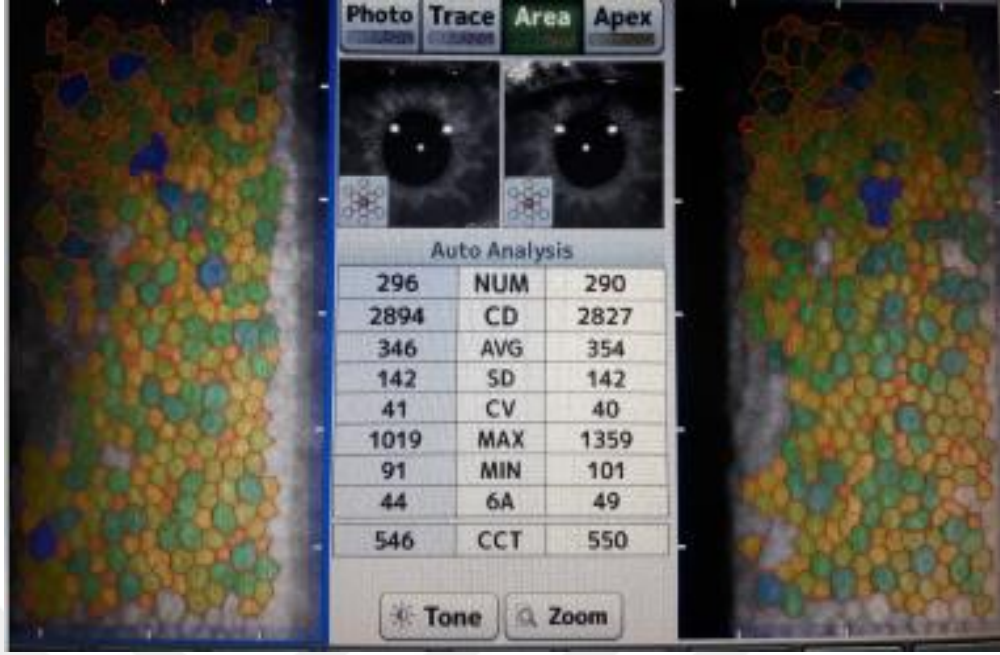
Endotel hücre sayımı için farklı yöntemler vardır. Sabit çerçeve yönteminde belli bir alan içindeki tüm hücreler sayılır. Değişken çerçeve yönteminde bilgisayar yazılımı ile incelenecek hücre grubunun sınırları belirlenir ve sayım yapılır. Bu yöntem sabit çerçeve yönteminden daha güvenilirdir. Mukayeseli yöntemde ise, incelenecek hücre mozayikli bölümü bilinen bir hücre alanı ile karşılaştırılır ve sübjektif ölçümler yapılır.<sup>193</sup>

SM ile endotel hücrelerinin kalitatif, kantitatif ve morfometrik ölçümleri yapılır. Endotel hücre morfoloji analizinde ortalama hücre alanı ( $\mu\text{m}^2/\text{hücre}$ ), hücre yoğunluğu ( $\text{hücre}/\text{mm}^2$ ), polimegatizm ve polimorfizm ölçümleri yapılır. Polimegatizm, bireysel hücre alanındaki varyasyon olarak tanımlanır. Ortalama hücre alanının standart sapması arttıkça hücre yoğunluğu tahmininin doğruluğu azalır. Varyasyon katsayısındaki ( $\text{hücre alanı standart sapması}/\text{ortalama hücre alanı}$ ,  $\text{m}^2$ ) artış, ortalama hücre alanının doğruluğunda da azalmaya neden olur. Pleomorfizm ise, hücre şeklindeki varyasyonun bir ölçümüdür. Tek başına hücre yoğunluğu değeri ile anlaşılabilen hücre kaybı, polimegatizm ve pleomorfizm değerlerinin ölçümü ile daha hassas bir biçimde ortaya konulabilir. Örneğin; yüz hücre arasından bir altıgen hücre eksilirse ortalama hücre yoğunluğu %1 oranında azalır. En az iki (%2) en fazla altı (%6) arasında hücre bu boşluğu kapatmaya çalışır. Bu durumda polimegatizm ve polimorfizm %2-6 oranında değişir. Sağlıklı bir korneada, endotel hücrelerinin en az %60'ı hegzagonal olmalıdır. İncelenen

hücre kümesinde hegzagonal hücrelerin %50'den az olması ve varyasyon katsayısının 0.40'dan yüksek olması durumunda, kornea endotel tabakasının anormal olduğu ve katarakt cerrahi sonrası korneal ödem riskinin yüksek olduğu sonucuna varılır. Kornea ödeminin olduğu eşik endotel hücre yoğunluğunun 300-700 arasında değişebileceği bildirilmiştir. Herhangi bir göz içi cerrahide endotel hücre kaybının %30'a kadar varabileceği varsayımına göre preoperatif endotel hücre yoğunluğunun en az 1000-1200 hücre/mm<sup>2</sup> olması kornea ödemi gelişmemesi için gereklidir. Ancak 70 yaş üzeri hastalarda endotel hücre yoğunluğunun en az 2000 hücre/mm<sup>2</sup> olması istenir. İki göz arasındaki endotel hücre yoğunluğu farkının 280 hücre/mm<sup>2</sup> üzerinde olması anlamlı kabul edilmiştir.<sup>193</sup>

Hücre yoğunluğu 3-6 yaş arasında 3500-4000 hücre/mm<sup>2</sup> civarındadır. Sağlıklı bir erişkinde hücre yoğunluğu ortalama 2700-2900 hücre/mm<sup>2</sup> 'dir. Yirmi ile elli yaşları arasında endotel hücre yoğunluğu sabit kalır. Genç erişkinlerde varyasyon katsayısı ortalama 0.27'dir.<sup>193</sup>

Günümüzde SM farklı cerrahi yöntemlerin endotele verdiği hasarların kıyaslanması daha az travmatik maddenin ve cerrahi yöntemin veya uygun donör gözün seçimi gibi klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Ayrıca kornea ve özellikle endotelyal distrofiler, herpes nüksünün erken tanısı ve izlenmesi ile uzun süreli kontakt lens uygulamalarının, lokal ilaçların, ön kamarada kullanılan sıvıların ve intraoküler implantların endotele etkileri araştırılabilmektedir.<sup>193</sup>



Şekil 2.1. Speküler mikroskopi ölçüm örneği

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 27.04.2018 tarihli 2018/90 karar numaralı etik kurul izni alındı.

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından akne vulgaris tanısı ile takip edilen ve 0.5-1.0 mg/kg sistemik izotretinoin tedavisi başlanan 38 hastanın 38 gözü çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya katılan tüm hastaların izotretinoin kullanmalarına engel durumlarının olup olmadığı, rutin tetkikler (karaciğer fonksiyon testleri, kan lipit seviyeleri, böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı) ve anamnez ile değerlendirildi. Konjonktiva ve kornea hastalıkları varlığı, oküler cerrahi geçirme öyküsü, kontakt lens kullanımı, oküler travma öyküsü, diyabet, karaciğer hastalığı, hiperkolesterolemi, böbrek yetmezliği, gebelik, sistemik ya da topikal ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar olası yan etkiler konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirildi.

Çalışmaya katılan tüm olgulara tedavi öncesi, tedavinin 1. ay ve 3. ayında düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, biyomikroskopik ön segment ve fundus muayenesini içeren oftalmolojik muayene yapıldı. Muayeneye başlamadan önce hastaların ayrıntılı oküler anamnezleri alındı. Gözde subjektif yakınmalar oküler yüzey hastalık indeksi (OYHI) skorlaması ile sorgulandı. Ayrıca bütün hastalara topikal anestezişiz Schirmer testi, non-invasiv gözyaşı kırılma zamanı, meibografi, speküler mikroskopi ölçümünü içeren detaylı oftalmolojik inceleme yapıldı.

#### **OYHI Anketi**

Oküler yüzey hastalık indeksi skorlamasında İrkeç ve ark. tarafından Türkçe validasyonu yapılan OSDI (Ocular Surface Disease Index) skorlama sistemi ile, kuru göz ile uyumlu oküler irritasyon semptomlarının subjektif değerlendirilmesi yapıldı. OYHI skorlama sistemi 12 sorudan ve üç bölümden oluşur. Bunlar oküler semptomlar, görme ile ilgili fonksiyonları ve çevresel

tetikleyici faktörleri içerir. İlk bölümde 5, ikinci bölümde 4, üçüncü bölümde ise 3 soru yöneltildi. Her bölümdeki oküler semptomlar, sıklığına göre 0-4 arası puanlandırıldı (0=hiçbir zaman, 4=her zaman). Görme ile ilgili fonksiyonları ve çevresel tetikleyici faktörleri içeren, ikinci ve üçüncü bölümde, semptomu tetikleyen durum ile karşılaşılmadı ise cevap geçersiz sayıldı. Skorlama, OYHİ anketinde geçerli cevaplar, alınan soru sayısı üzerinden yapıldı. [Toplam puan x 25 / geçerli soru sayısı] işlemi ile 0-100 arası değişen OSDI skoru elde edildi.





### Şekil 3.1. OYHİ anketi ve skora

Geçen hafta boyunca aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?

	Her zaman	Çoğunlukla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir Zaman
1- Gözlerde ışığa hassasiyet					
2- Gözlerde batma hissi					
3- Gözlerde ağrı ya da sızlama					
4- Bulanık görme					
5- Az görme					

(4) (3) (2) (1) (0)

1–5 nolu sorulara verilen cevapların toplamı: (A)

Geçen hafta boyunca gözünüzdeki problemler aşağıdaki aktivitenizi engelledi mi?

	Her zaman	Çoğunlukla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
6- Okuma						N/A
7- Gece araba kullanma						N/A
8-Bilgisayarda çalışma						N/A
9- Televizyon izleme						N/A

(4) (3) (2) (1) (0)

N/A: Herhangi bir gözlem olmadığında işaretlenmelidir

6–9 nolu sorulara verilen cevapların toplamı: (B)

Geçen hafta boyunca aşağıdaki durumlarda gözünüzde rahatsızlık hissettiniz mi?

	Her zaman	Çoğunlukla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
10- Rüzgârda						N/A
11- Düşük nemli (çok kuru) Yerlerde						N/A
12- Klimalı yerlerde						N/A

(4) (3) (2) (1) (0)

N/A: Herhangi bir gözlem olmadığında işaretlenmelidir

10–12 nolu sorulara verilen cevapların toplamı: (C)

$$A+B+C = D$$

$$\text{Cevaplanan soru sayısı} = E$$

$$\text{OSDI} = (D \times 25) / E$$

### **Non-invaziv Gözyaşı Kırılma Zamanı**

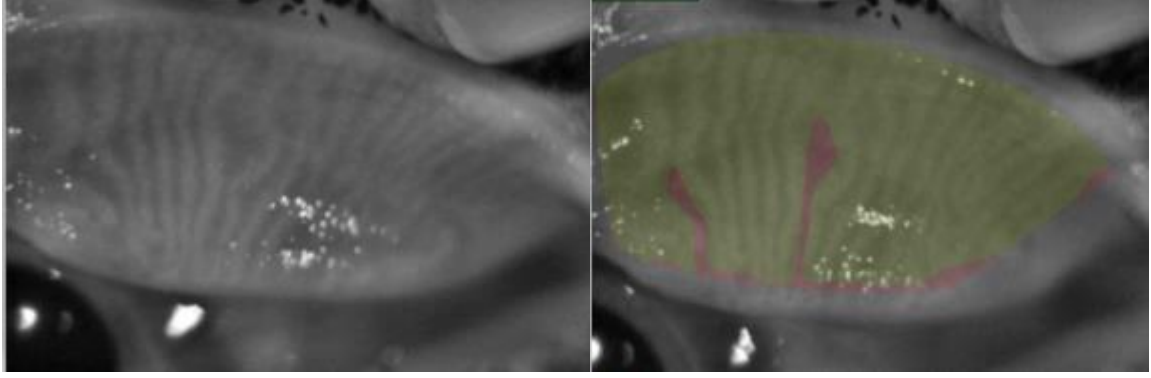
Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı ölçümü Sirius Tomografi ve Korneal Topografi (C.S.O, Floransa, İtalya; bon Optic, Lübeck, Almanya) cihazı ile yapıldı. Bu cihaz, 360 derece rotasyon yapan Scheimpflug kamera sistemi ve onunla kombine edilmiş 22 halkalı Placido-disk'e sahip bir cihazdır. Öncelikle hastaya ölçümün yapılış şekli ile ilgili bilgi verildi. Ardından hastanın baş kısmına uygun pozisyon verildi. Hastaya karşıda gördüğü halkalara bakması ve gözünü hareket ettirmemesi söylendi. Oküler yüzeye yansıyan placido-disk halkaları net olunca hastaya gözünü iki kez kırpması ve sonrasında mümkün olduğunca kırpmaması söylendi. İki kez kırpma sonrası cihaz otomatik olarak kayıt almaya başladı. Yansıyan halka reflexindeki bozulma zamanlarını kaydederek ilk kırılma zamanı ve ortalama kırılma zamanı ölçümlerini otomatik olarak yaptı. 10 sn altındaki ölçümler kuru göz lehine değerlendirildi.

### **Meibografi**

Meibomian bezler; Sirius Tomografi ve Korneal Topografi (C.S.O, Floransa, İtalya; bon Optic, Lübeck, Almanya) cihazı ile değerlendirildi. Cihazda ek olarak bulunan yüksek çözünürlüklü kızılötesi ışık ve kamera-kayıt sistemi ile meibomian bezleri görüntülendi.

Ölçüm alınırken, öncelikle hastalara uygun pozisyon verildi. Çene ve alın kısmının baş desteği bölümüne tam teması sağlandı ve hastalara halkaların tam ortasına bakmaları söylendi. Sonra üst kapak (tüm tarsal doku görünecek şekilde) pamuk aplikatör yardımı ile evertte edildi ve tüm kapaktaki meibomian bezlerin en fazla ve net şekilde görüldüğü alandan çoklu görüntüler alındı.

Görüntüler, cihazda yüklü olan Phoenix yazılım programı ile değerlendirildi. Analizler en net ve en fazla sayıda meibomian bez içeren görüntü seçilerek yapıldı. Analiz ekranında öncelikle üst kapak seçildi. Daha sonra meibomian bezlerinin net görüldüğü tarsal sınırlar dört nokta manuel işaretlenerek belirlendi. Cihaz otomatik olarak dört noktayı birleştirdi. Sınırları belirlenen alanda meibomian bezlerinin çevresi devamlı işaretleyici ile çizildi. Çizim tamamlanınca cihaz özel bir program ile kayıp alanı yüzde olarak hesapladı. Belirlenen kayıp yüzdesine göre meiboskala ile kayıp derecesi ekrana geldi.



**Şekil 3.1.** Meibografi ölçümü

### **Schirmer Testi**

Hastaya topikal anestezi uygulanmadan yapılan Schirmer I testi ile refleks sekresyon değerlendirildi. 5x35 mm boyutlarındaki filtre kağıtları (Whatman filtre kâğıdı, Optitect) hastanın alt kapağının dış 1/3'lük kısmındaki konjonktival fornikse yerleştirildi. Hastaya 5 dk boyunca gözlerini kapatmaması isterse kırpabileceği söylendi. 5 dakika sonra ıslaklık miktarı ölçülerek değerlendirildi. 10 mm'nin altındaki değerler aköz gözyaşı yetersizliği lehine değerlendirildi.

### **Speküler mikroskopi**

Temassız speküler mikroskobik ölçüm Tomey (EM-4000) cihazı ile yapıldı. Hastaya uygun baş pozisyonu verildi. Dokunmatik ekranı ile cihaz korneaya yaklaştırıldı. Cihaz otomatik olarak korneaya odaklandı ve ölçümü yaptı. En kaliteli görüntünün alınmış olduğuna dikkat edildi. Yapılan ölçüm ile endotel hücre yoğunluğu (ECD), hücre alanının değişkenlik katsayısı (CV), hegzagonal hücre oranı (6A), ortalama hücre alanı (AVG), santral kornea kalınlığı (SKK) hesaplandı.



**Şekil 3.3.** Temassız spekülör mikroskopi

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Tüm istatistiksel analizler için SPSS versiyon 23.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanıldı. Ölçümsel veriler ortalama ve standart deviasyon olarak rapor edildi. Asıl amaç izotretinoin tedavisi öncesi ve sonrası ölçümler arasındaki farklılıkları tespit etmektir. Her bir parametre için üç ölçüm arasındaki istatistiksel anlamlılık one-way ANOVA testi sonrasında Bonferroni post-hoc testi ile araştırıldı. Mauchly'nin sferisite testi ile anlamlı sonuçlar elde edilmesi durumunda, Greenhouse-Geisser yöntemi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın 23'ü kadın 15'i erkek olup yaş ortalaması  $19.29 \pm 2.83$  yıldır. Tüm hastalar izotretinoin tedavisinin öncesi, tedavinin 1. ayı ve 3. ayı muayene bulguları ile değerlendirildi.

### 4.1. OYHI Skorlarının Değerlendirme Sonuçları

Çalışmaya alınan hastaların OYHI skorları incelendiğinde ortalama OYHI değerleri tedavi öncesi  $12.18 \pm 12.75$ , 1. ayda  $13.66 \pm 12.40$  ve 3. ayda  $26.98 \pm 22.09$  olarak hesaplandı. Tedavinin 1. ay ve 3. ay sonuçları tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında 3. ay skorlarında tedavi öncesine göre anlamlı artış vardı ( $p < 0.001$ ). Tedavinin 1. ay skorları ile tedavi öncesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yoktu ( $p > 0.05$ ). Ayrıca 3. ay değerlerinde 1. aya göre anlamlı artış vardı.

### 4.2. Non-invaziv Gözyaşı Kırılma Zamanı Sonuçları

NIGKZ tedavi öncesi  $13.03 \pm 5.29$  sn iken, izotretinoin ile tedavinin 1. ayında  $9.60 \pm 6.18$  sn, 3. ayında  $10.95 \pm 5.20$  sn olarak saptandı. Tedavinin 1. ay NIGKZ değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı azalma mevcuttu ( $p < 0.05$ ). Ancak tedavinin 3. ay değerleri ile 1. ay ve tedavi öncesi karşılaştırmalarında anlamlı fark görülmedi ( $p > 0.05$ ).

### 4.3. Meibografi Değerlendirme Sonuçları

Meibografik ölçümlerle belirlenen meibomian bezinde kayıp miktarı (%) değerlerinde tedavi öncesine göre 1. ay ve 3. ay değerlerinde anlamlı artış görüldü. Hastaların ölçülen meibomian bez kayıp yüzdesi tedavi öncesi  $10.59 \pm 6.42$ , 1. ayda  $12.71 \pm 7.67$ , 3. ayda  $15.58 \pm 8.30$  idi. Tedavinin 3. ay değerleri tedavinin 1. ay ve tedavi öncesi değerleri ile kıyaslandığında 3. ay değerleri istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu ( $p < 0.001$ ). Tedavinin 1. ay değerleri ile tedavi öncesi değerleri arasında da anlamlı fark vardı ( $p < 0.05$ ).

#### 4.4. Schirmer Testi Sonuçları

Tedavinin kısa dönem Schirmer testi değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik görülmedi. Ortalama Schirmer testi değerleri tedavi öncesi  $22.37 \pm 8.52$  mm, 1. ayda  $24.56 \pm 7.99$  mm, 3. ayda  $22.97 \pm 10.74$  mm olarak ölçüldü. Değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4.1.** Gözyaşı fonksiyon testleri sonuçları ve istatistiksel analiz sonuçları

	OYHİ ortalama $\pm$ SS	NIGKZ(sn) ortalama $\pm$ SS	MEİBOGRAFI(%) ortalama $\pm$ SS	SCHİRMER(mm) ortalama $\pm$ SS
<b>T. öncesi (0)</b>	12.18 $\pm$ 12.75	13.03 $\pm$ 5.29	10.59 $\pm$ 6.42	22.37 $\pm$ 8.52
<b>1. Ay (1)</b>	13.66 $\pm$ 12.40	9.60 $\pm$ 6.18	12.71 $\pm$ 7.67	24.56 $\pm$ 7.99
<b>3. Ay (2)</b>	26.98 $\pm$ 22.09	10.95 $\pm$ 5.20	15.58 $\pm$ 8.30	22.97 $\pm$ 10.74
<b>P değeri</b>				
(1-0)	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	
(2-0)	$p < 0.001$	$p = 0.357$	$p < 0.001$	
(2-1)	$p < 0.001$	$p = 0.885$	$p < 0.001$	

#### 4.5. Speküler Mikroskopi Bulgularının Sonuçları

Hastaların speküler mikroskopi ölçümleri ile kornea endotel tabakası ve santral kornea kalınlığı değerlendirildi. Santral kornea kalınlığı tedavi öncesinde  $536.53 \pm 38.38$   $\mu$ m tedavinin 1. ayında  $531.73 \pm 33.63$   $\mu$ m tedavinin 3. ayında  $532.77 \pm 37.14$   $\mu$ m olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak tedavi öncesi ve tedavi süresince ölçümler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Endotel hücre sayısı (CD) tedavi öncesinde  $2768.79 \pm 244.50$  hücre/ $\text{mm}^2$ , 1. ayda  $2580.37 \pm 224.44$  hücre/ $\text{mm}^2$  ve 3. ayda  $2558.61 \pm 291.15$  hücre/ $\text{mm}^2$  idi. Tedavi öncesine göre endotel hücre sayısının 1. ay ve 3. ay ölçümlerinde anlamlı azalma mevcuttu ( $p < 0.001$ ). 3. ay ve 1. ay ölçümleri arasında anlamlı değişiklik yoktu.

Hücre alanının değişkenlik katsayısı (CV) tedavi öncesinde  $37.55 \pm 4.76$  tedavinin 1. ayında  $43.29 \pm 6.96$  tedavinin 3. ayında  $44.16 \pm 7.24$  olarak ölçüldü. 1.

ay ve 3. ay ölçümlerinde tedavi öncesi ölçümlere göre anlamlı artış mevcuttu ( $p<0.001$ ). 3. ay ve 1. ay ölçümleri arasında anlamlı değişiklik yoktu.

Hekzagonal hücre oranı (6A) tedavi öncesinde  $47.81\pm 8.18$  (%) tedavinin 1. ayında  $40.65\pm 9.00$  (%) tedavinin 3. ayında  $39.89\pm 9.63$  (%) idi. 1. ay ve 3. ay ölçümlerinde tedavi öncesi ölçümlere göre anlamlı artış mevcuttu ( $p<0.001$ ). 3. ay ve 1. ay ölçümleri arasında anlamlı değişiklik tespit edilmedi.

Ortalama hücre alanı (AVG) tedavi öncesinde  $364.03\pm 33.47 \mu\text{m}^2$  tedavinin 1. ayında  $390.37\pm 33.94 \mu\text{m}^2$  tedavinin 3. ayında  $388.61\pm 75.60 \mu\text{m}^2$  olarak ölçüldü. Tedavinin 1. ay ölçümlerinde tedavi öncesine göre anlamlı artış saptandı ( $p<0.001$ ). Tedavinin 3. ay ölçümlerinde 1. ay ve tedavi öncesine göre anlamlı fark bulunamadı.

**Tablo 4.2.** Speküler mikroskopik bulguların sonuçları ve istatistiksel analiz sonuçları

	CD (hücre/ $\text{m}^2$ ) ortalama $\pm$ SS	CV ortalama $\pm$ SS	6A (%) ortalama $\pm$ SS	AVG ( $\mu\text{m}^2$ ) ortalama $\pm$ SS	SKK ( $\mu\text{m}$ ) ortalama $\pm$ SS
<b>T. öncesi (0)</b>	2768.79 $\pm$ 244.50	37.55 $\pm$ 4.76	47.81 $\pm$ 8.18	364.03 $\pm$ 33.47	536.53 $\pm$ 38.38
<b>1. Ay (1)</b>	2580.37 $\pm$ 224.44	43.29 $\pm$ 6.96	40.65 $\pm$ 9	390.37 $\pm$ 33.94	531.73 $\pm$ 33.63
<b>3. Ay (2)</b>	2558.61 $\pm$ 291.15	44.16 $\pm$ 7.24	39.89 $\pm$ 9.63	388.61 $\pm$ 75.60	532.77 $\pm$ 37.14
<b>P değeri</b>					
(1-0)	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p=0.232$
(2-0)	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p>0.05$	$p=0.781$
(2-1)	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$

## 5. TARTIŞMA

İzotretinoin yaklaşık 40 yıldır akne vulgaris tedavisinde kullanılan en etkin ilaçtır. Şiddetli akne vulgaris ve kombine tedavilere yanıtızsız akne vulgaris hastalarında tercih edilir. Akne vulgarisin epidemiyolojik çalışmalarında tüm dünyada %9.4 oranında görüldüğü ve tüm dünya popülasyonunu etkileyen 8. yaygın hastalık olduğu tespit edilmiştir.<sup>2</sup> Sıklıkla adölesan ve genç erişkin hasta grubunu etkilemektedir. Ülkemizde yapılan bir prevalans çalışmasında 3957 pediatrik hastanın %26.35'inde akne vulgaris olduğu görülmüştür.<sup>194</sup> İzotretinoinin tedavi seçeneği olarak kullanımı çevresel faktörlerin (hazır gıda tüketimi, stres vb.) akne vulgaris şiddetini arttırıcı etkisi ve estetik nedenlerle her geçen gün artmaktadır. Ayrıca farklı dermatolojik hastalık tablolarında sistemik tedavi olarak ve yaşlanma karşıtı kozmetik ürünlerde topikal olarak kullanımı da mevcuttur. Akne vulgaris tedavisinde yerini ve önemini koruyan ayrıca estetik nedenlerle günden güne daha sık kullanılan izotretinoinin etki mekanizmalarını ve yan etki skalasını çok iyi tespit etmek ve gerekli koruyucu önlemleri almak önem arz etmektedir.

İzotretinoin akne vulgarisin patogenezindeki tüm basamaklarda etki gösterir ancak bununla beraber pek çok sistem ve organda yan etkilere sebep olur. Oküler yan etkiler orta sıklıkla karşılaşılan sorunlardandır. Neudorfer ve ark. oküler yan etkileri izotretinoin tedavisi alan akne vulgaris hastaları (%13.8), izotretinoin kullanmayan akne vulgaris hastaları (%9.6) ve akne vulgaris olmayan hasta gruplarında (%7.1) karşılaştırmış izotretinoin kullanan grupta anlamlı yükseklik tespit etmiştir.<sup>195</sup> Benzer bir çalışmada Vallerand ve ark. oküler yan etkilerin tüm yan etkiler içinde %7.2 sıklıkta görüldüğünü ve kontrol grubuna göre iki kat fazla olduğunu göstermiştir.<sup>196</sup> Brzezinski ve ark. izotretinoin (0.2-0.5 mg/kg/gün) tedavisi alan 3525 hastada %8.96 oranında oküler yan etkinin görüldüğünü ve bunun %5.7'sinin kuru göz hastalığı olduğunu tespit etmiştir.<sup>38</sup> Oküler yan etkiler içinde blefarokonjonktivit, kuru göz hastalığı ve şalazyon daha sık görülmüştür. Kesinliği kanıtlanmış diğer yan etkiler ise meibomit, meibomian bez disfonksiyonu, meibomian bez atrofisi, kontakt lens intoleransı, myopi, korneal opasite, fotofobi, görmede bulanıklık, gözyaşı ozmolaritesinde azalma,



karanlık adaptasyonunda azalma, oküler ağrıdır. Literatürde bu etkilerin dolaylı ya da direk olarak gösterildiği pek çok yayın mevcuttur.

Kuru göz hastalığı tanısı koymada DEWS II'de birinci basamak tanısıl işlem olarak önerilen<sup>103</sup> anket çalışmaları izotretinoin kullanan hasta grubunda da değerlendirilmiştir. Çağlar ve ark. 60 hastanın 120 gözünde tedavi öncesi ve 120-150 mg/kg kümülatif doza ulaştıklarında yaptıkları OYHİ anketi skorunda anlamlı artış göstermiştir.<sup>197</sup> Karalezli ve ark. izotretinoin (0.8 mg/kg/gün) alan 50 hastanın tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 4. ayı ile tedaviden 1 ay sonra uyguladıkları OYHİ anketinde tedavinin 1. ve 4. ayı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ve tedavi öncesi ve sonrası değerlerinde benzerlik görmüşlerdir.<sup>198</sup> Bu da şikayetlerin tedavi sonrası ortadan kalktığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda tedavi süresince hastalarda kuru göz şikayetleri artış gösterdi. Tedavinin 3. ayında 13 hastada 33 ve üzeri skorların (en yüksek 77.88) olduğu görüldü. Ortalama OYHİ skorları tedavi öncesi 12.18±12.75, izotretinoin tedavisinin 1. ayında 13.66±12.40 ve 3. ayında 26.98±22.09 olarak hesaplandı. OYHİ skorları incelendiğinde tedavinin 1. ayı görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) ancak 3. ay skorları tedavi öncesi ve 1. aya göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ( $p<0.001$ ).

Gözyaşı fonksiyonlarını değerlendirmede ve kuru göz hastalığı tanısında ikinci basamak tetkiklerinden birisi gözyaşı kırılma zamanıdır. Klinik pratikte en sık kullanılan gözyaşı filmi stabilite testi, gözyaşı filmi kırılma zamanının (GKZ) ölçülmesidir. Literatürde izotretinoin kullanan hastalarda FGKZ testinin yapıldığı görülmüştür. Ancak FGKZ testinin subjektif olması, invaziv olması ve çevresel koşullardan daha çok etkilenmesi nedeniyle özellikle bilimsel çalışmalarda NIGKZ testi öne çıkmaktadır. Biz de çalışmamızda NIGKZ testi ile izotretinoin kullanan hastaların gözyaşı homeostazisinde değişiklik olup olmadığını değerlendirdik. Hastaların ortalama GKZ ölçümleri tedavi öncesi 13.03±5.29 sn, 1. ayda 9.60±6.18 sn ve 3. ayda 10.95±5.20 sn olarak ölçüldü. Tedavinin 1. ayında yapılan ölçümlerde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavinin 3. ay ölçümlerinde ise tedavi öncesine ve 1. ay değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi. Yıldırım ve ark. 54 hastada izotretinoin tedavisinin (0.8 mg/kg/gün) öncesi, 1, 3, 6. ayı ve tedavinin sonlanmasından 6 ay sonrasında

yaptıkları FGKZ testinde 1, 3 ve 6. ay değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı azalma görmüştür. Tedavi sonrası değerler ise tedavi öncesi değerler ile benzer bulunmuştur.<sup>40</sup> Benzer şekilde Bozkurt ve ark. 40 hastada<sup>102</sup>, Karalezli ve ark. 50 hastada<sup>198</sup>, Çağlar ve ark. 60 hastada<sup>197</sup> tedavi sırasında GKZ'nda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da geçerli olmak üzere literatürde yapılan pek çok çalışmada izotretinoin kullanan kişilerde tedavinin 1. ayında gözyaşı stabilitesinin bozulmaya başladığı görülmüştür. Diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda 3. ay değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi. 1. ay ölçümlerinde 23 hastanın GKZ<10 sn olmasına rağmen 3. ay ölçümlerinde 17 hastada 10 sn'nin altındaydı. Bu durumu kompanzatuvar mekanizmaların gelişmesi ile açıklayabiliriz.

Sistemik izotretinoin kullanımının sebep olduğu kuru göz hastalığının etyopatogenezini anlamak için alt grup gözyaşı tetkiklerini değerlendirmek gerekir. Gözyaşı film hacminin ölçülmesi gözyaşının refleks ve bazal sekresyonu hakkında bilgi verir. Rismondo ve ark. tavşanlara 5 ay boyunca tedavi dozundan 5-10 kat fazla izotretinoin uygulamış; Schirmer testi ile yapılan gözyaşı miktarı ölçümlerinde tedavi almayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark görmemiştir. Aynı çalışmada histolojik olarak değerlendirilen lakrimal bez morfolojisinde anlamlı değişiklik görülmemiştir.<sup>199</sup> Başka bir çalışmada Rismondo ve Ubels tavşan ve hayvan deneklerinde izotretinoin tedavisi sırasında gözyaşından salgılanan izotretinoin miktarını ölçmüştür. 1, 2, 3 ve 4. ayda yapılan ölçümlerde izotretinoin seviyelerinin sabit kaldığı görülmüştür. Lakrimal bezden salgılanan izotretinoinin tedavinin 3. gününde maksimum seviyeye ulaştığı ve etkisinin sınırlı miktarda olduğu anlaşılmıştır.<sup>200</sup>

Literatürde karşılaştığımız klinik çalışmalarda da deneysel çalışmalara benzer sonuçlar mevcuttu. Karalezli ve ark. tedavinin 1 ve 4. ayında<sup>198</sup>, Öner ve ark. 2. ayda<sup>201</sup> yapılan Schirmer I testlerinde tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik görmemiştir. Yıldırım ve ark. izotretinoin alan 54 hastaya tedavi öncesi, 1, 3, 6. ayda ve tedavi bitiminden 6 ay sonra Schirmer I ve topikal anestezi Schirmer testi uygulamış; Schirmer I testinde anlamlı değişiklik görülmemiş, topikal anestezi Schirmer testinde tedavi sırasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Bizim çalışmamızda ortalama

Schirmer I testi sonuçlarımız tedavi öncesi  $22.37 \pm 8.52$  mm, 1. ay  $24.56 \pm 7.99$  mm ve 3. ay  $22.97 \pm 10.74$  mm olarak hesaplandı. Üç değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Yapılan klinik çalışmalar izotretinoinin aköz yetmezliğe neden olmadığını; lakrimal bez fonksiyonlarında değişiklik olmadığını dolaylı yoldan göstermektedir.

İzotretinoinin sebase bezlerdeki etkisine benzer bir mekanizmayla meibomian bezi fonksiyonlarını etkilediği genel görüşü mevcuttur. Bu genel görüşün dayandırıldığı nokta ise izotretinoinin FoxO transkripsiyon faktörünü arttırmasıdır. Sebosit lipit sentezi inhibisyonundan, sebosit proliferasyonunda azalmadan ve sebosit apoptozunu arttırmadan sorumlu tutulan FoxO gen faktörünün meibomian bezinde de benzer etki ile meibomian bez disfonksiyonuna sebep olacağı düşünülmektedir.<sup>97</sup> Ding ve ark. izotretinoinin sebep olduğu meibomian bez disfonksiyonunun mekanizmasını açıklamak için in vitro şartlarda canlı meibomian bez epitel hücrelerini izotretinoine maruz bırakarak birtakım sonuçlara ulaşmışlardır. Yapılan çalışma ile meibomian bez hücre proliferasyonunda dozdan bağımsız azalma, geç apoptoz/nekroz düzeylerinde artma görülmüştür. Ayrıca izotretinoinin 6726 gen ekspresyonunu istatistiksel olarak anlamlı şekilde değiştirdiği anlaşılmıştır. Özellikle inflamatuvar medyatörler (IL-8, IL-1 $\beta$  vb.) ve proteazlarla (MMP-9 vb.) ilgili gen ekspresyonlarında arttırıcı; tirozin kinaz sinyal yolları ve hücre bölünmesi ile ilgili gen ekspresyonlarında azaltıcı etkisi gösterilmiştir.<sup>99</sup>

İzotretinoinin meibomian bezindeki etkisini direk olarak gösterebilecek klinik çalışmalar yetersizdir. Mathers ve ark. 11 hasta ile izotretinoinin tedavisi öncesi ve tedavinin 4. ayında yapılan değerlendirmelerde hastaların alt kapak merkezinde bulunan meibomian bez yapılarını kızılötesi ışınlar yardımı ile görüntülemiş, görüntüler sonrasında aynı kişi tarafından değerlendirilmiştir. Hastalarda tedavinin 4. ayında meibomian bezinde atrofi ve hücre yoğunluğunda azalma tespit edilmiştir. Meibomian bez disfonksiyonuna sebep olan blefarit, rozasea hastalıklarında meibomian bezlerinde yer yer atrofik alanlar görülmekte iken izotretinoin kullanan hastalarda tüm bölgeler eşit derece etkilenmiş olarak bulunmuştur.<sup>5</sup> Biz de hastalarımızın temassız meibografik çekim ile üst kapak meibomian görüntülerini kaydettik ve kayıp yüzdelerini manuel olarak ölçtük.

Bizim çalışmamızda ortalama meibomian kayıp yüzdesi tedavi öncesinde  $10.59 \pm 6.42$ , 1.ayda  $12.71 \pm 7.67$  ve 3.ayda  $15.58 \pm 8.3$  olarak hesaplandı. Tedavi süresince tedavi öncesine göre meibomian kayıp yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu. Mathers ve ark. görüşüne benzer şekilde meibomian bezlerinde bölgesel bir atrofi değil tüm bölgelerde genel bir etkilenme tespit edildi. İzotretinoinin meibomian bezine etkisinin gösterildiği laboratuvar çalışmaları ile benzer sonuçlara ulaşmamıza rağmen tek başına meibografinin meibomian bez fonksiyonları ve gözyaşı lipid tabakası ile ilgili direk bir gösterge olduğunu söylemek yanlış olur. Meibografi, meibomian bezlerinin morfolojisini ortaya çıkarır ancak gözyaşı filminin lipid tabakasının doğrudan değerlendirilmesine izin vermez. Meibografi ile elde edilen görüntüler objektif ve tekrarlanabilir olmakla birlikte, bu görüntülerin yorumlanması, görüntü özellikleri ile gerçek bez yapısı ve kompozisyon arasındaki ilişki net değildir. Bu nedenle meibografi görüntülerinin yorumlanması ile ilgili ek klinik ve temel araştırmalar gereklidir.<sup>202</sup> Bunlara ek olarak kullandığımız temassız meibografik ölçüm metodunda kayıp yüzdesi dijital ortamda otomatik olarak hesaplanmamakta, manuel olarak belirlenmektedir. Bu da sonuçların subjektif olma ihtimalini düşündürür.

Literatürde sistemik izotretinoinin oküler yüzey elemanlarından kornea üzerine etkilerini gösteren olgu sunumları ve klinik çalışmalara rastlanabilir. İzotretinoinin korneal opasite, keratit, punktat epitelyopatiye sebep olduğu bilinmektedir. Kornea ön stromasında, beyazdan griye değişen renklerde, değişik büyüklüklerde, geçici depozitler oluşturmaktadır. Tek bir olgu sunumunda persistan korneal depozit görülmüştür.<sup>41</sup> Direk ya da dolaylı olarak korneal etkilere neden olabileceği düşünülmektedir. Yıldırım ve ark. sistemik izotretinoin tedavisinin korneanın topografik ve biyomekanik özellikleri (korneal histerezis ve korneal rezistans faktör) ile kornea kalınlığı üzerine olan etkilerini araştırmış ve tedavi öncesi değerler ile tedavinin 1, 3, 6. ayı ve tedaviden sonraki 6. aydaki değerleri karşılaştırmışlardır. Korneanın biyomekanik parametrelerinde ve ultrasonik kornea kalınlığı ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Korneanın topografik ölçümleri incelendiğinde ise ortalama simüle keratometri değeri (SimK) ve yüzeyel asimetri indeksinde (SAI) tedavinin sadece

1. ayında tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik görölmüştür. Ayrıca topografik korneal kalınlığı ölçümünde tedavi süresince tedavi öncesine göre anlamlı azalma tespit edilmiş.<sup>40</sup> Fouladgar ve ark. izotretinoin (1mg/kg) tedavisi alan 50 hastanın 100 gözünü tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında değerlendirmiş; Cochet-Bonnet esteziometre ile korneal hassasiyet ölçümü yapmışlardır. Tedavinin 3. ayında kornea hassasiyetinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Bu durumun göz kuruluğuna sekonder ya da korneal duysal sinirlerin direk toksik etkiye maruz kalması nedeniyle olabileceği ifade edilmiştir.<sup>203</sup> Yüksel ve ark. sistemik izotretinoin tedavisi alan 47 hastada Scheimpflug kamera ile ölçülen SKK ve MBD şiddetindeki değişiklikleri araştırmışlardır. Tedavinin 6. ay SKK ölçümlerinde tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik görölmüştür. Ayrıca SKK değerleri ile MBD şiddetinin tedavinin 6. ayında negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>204</sup>

Biz de çalışmamızda sistemik izotretinoinin kornea endoteli üzerindeki kısa dönem etkilerini araştırmayı hedefledik. Temassız speküler mikroskopi ile kornea endotel hücre sayısı (CD), hücre alanının değişkenlik katsayısı (CV), hegzagonal hücre oranı (6A), ortalama hücre alanı (AVG) ve SKK ölçümleri yapıldı. Tedavi öncesi ile tedavinin 1. ay ve 3. ay SKK değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Yapılan diğer klinik çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde izotretinoinin SKK'ya olan etkisi ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Bunun nedeni ölçümlerin farklı mekanizmalarla çalışan farklı cihazlarla yapılması olabilir. Yapılan değerlendirmede kornea endotel hücre sayısı (CD) tedavinin 1. ayında tedavi öncesine göre anlamlı azalma gösterdi. Tedavinin 3. ayında tedavi öncesine göre benzer fark devam etti ancak tedavinin 1. ayına göre anlamlı değişiklik görölmedi. Benzer şekilde CV, 6A değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler mevcuttu. AVG ölçümlerinde ise sadece tedavinin 1. ayı sonuçlarında tedavi öncesine göre anlamlı artış mevcuttu. Tüm bu sonuçlar sistemik izotretinoinin kornea endoteline toksik etkisinin olduğunu; hücre alanı değişkenlik katsayısında artmaya neden olarak polimegatizme, hegzagonal hücre oranında azalmaya neden olarak polimorfizme sebep olduğunu göstermektedir. Bu çalışma izotretinoinin kornea endoteli üzerine olan etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmanın az sayıda hasta ile yapılması, kısa dönem verilerinin

değerlendirilmesi ve tedavi sonrasında değerlendirilmemesi çalışmanın eksik kısımlarıdır. Bu durumlar gözeticiler tarafından yapılacak yeni çalışmalar ile daha ayrıntılı bilgiler elde edilebilir.



## 6. SONUÇ

- Sistemik izotretinoin kullanımı tedavinin 1. ayında başlayan etki ile gözyaşı stabilitesinde bozulmaya neden olmuştur.
- İzotretinoin gözyaşı homeostazisini meibomian bez fonksiyonundaki sebep olduğu değişiklikler ile bozmuş, lakrimal fonksiyonu etkilememiştir.
- Hastaların gözyaşı fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler nedeniyle özellikle tedavinin 3. ayında belirginleşen semptomatik şikayetler görülmüştür.
- Literatürde sistemik izotretinoin kullanımında gözyaşı fonksiyonları değerlendirilirken non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı ve temassız meibografi ölçümlerinin kullanıldığı ilk çalışmadır.
- Sistemik izotretinoinin tedavinin 1. ayında kornea endotel hücre sayısında azalmaya, değişkenlik katsayısında artmaya, hekzagonal hücre sayısında azalmaya ve ortalama hücre alanında artmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Bu etkiler tedavinin 3. ayında sabit bir şekilde devam etmiştir.
- Sistemik izotretinoin santral kornea kalınlığını değiştirmemiştir.
- Sistemik izotretinoinin kornea endoteli üzerine olan etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Li, W., Liu, Y., Luo, Q., Li, X.-M. & Zhang, X.-B. NASZA DERMATOLOGIA Online OUR DERMATOLOGY Online &quot;OFF-LABEL USES OF RETINOIDS IN DERMATOLOGY&quot; 3, (2012).
2. Tan, J. K. L. & Bhate, K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br. J. Dermatol.* 172 Suppl 1, 3–12 (2015).
3. Fraunfelder, F. W. Ocular adverse drug reactions. *Expert Opin. Drug Saf.* 2, 411–420 (2003).
4. Caffery, B., Optometric, J. J.-J. of the A. & 1988, undefined. Ocular side effects of isotretinoin therapy. *europemc.org*
5. Mathers, W., Shields, W., Sachdev, M., Cornea, W. P.- & 1991, undefined. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. *europemc.org*
6. Knop, E., Knop, N., Millar, T., science, H. O.-... & visual & 2011, undefined. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian. *iovs.arvojournals.org*
7. Khalil, S. *et al.* Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J. Dermatolog. Treat.* 28, 684–696 (2017).
8. Layton, A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 1, 162–9 (2009).
9. Charakida, A., Mouser, P. E. & Chu, A. C. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin. Drug Saf.* 3, 119–129 (2004).
10. Blaner, W. S. Cellular metabolism and actions of 13-cis-retinoic acid. *J. Am. Acad. Dermatol.* 45, S129–S135 (2001).
11. King, K., Jones, D. H., Daltrey, D. C. & Cunliffe, W. J. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br. J. Dermatol.* 107, 583–90 (1982).
12. Wiegand, U.-W. & Chou, R. C. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 39, S8–S12 (1998).



13. Jick, H. Retinoids and teratogenicity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 39, S118–S122 (1998).
14. Griffiths, C. E. Retinoids and vitamin D analogues: action on nuclear transcription. *Hosp. Med.* 59, 12–6 (1998).
15. Tsukada, M. *et al.* 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J. Invest. Dermatol.* 115, 321–7 (2000).
16. Bergler-Czop, B. & Brzezińska-Wcisło, L. Pro-inflammatory cytokines in patients with various kinds of acne treated with isotretinoin. *Postep. dermatologii i Alergol.* 31, 21–8 (2014).
17. Bhate, K. & Williams, H. C. Epidemiology of acne vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 168, 474–85 (2013).
18. Thiboutot, D. M. & Lookingbill, D. P. Acne: acute or chronic disease? *J. Am. Acad. Dermatol.* 32, S2-5 (1995).
19. Goulden, V., Clark, S. M. & Cunliffe, W. J. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br. J. Dermatol.* 136, 66–70 (1997).
20. Cunliffe, W. J., Holland, D. B. & Jeremy, A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin. Dermatol.* 22, 367–74 (2004).
21. Makrantonaki, E., Ganceviciene, R. & Zouboulis, C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol.* 3, 41–9 (2011).
22. Tanghetti, E. A. The role of inflammation in the pathology of acne. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 6, 27–35 (2013).
23. Ekiz, Ö. *et al.* Akne Vulgaris ve Rozase / Acne Vulgaris and Rosacea. *J. Clin. Anal. Med.* 5, 2–6
24. Tan, J. K. L. *et al.* Development and validation of a comprehensive acne severity scale. *J. Cutan. Med. Surg.* 11, 211–6 (2007).
25. Rapp, S. R. *et al.* The Acne Quality of Life Index (Acne-QOLI). *Am. J. Clin. Dermatol.* 7, 185–192 (2006).
26. Canavan, T. N., Chen, E. & Elewski, B. E. Optimizing Non-Antibiotic

- Treatments for Patients with Acne: A Review. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 6, 555–578 (2016).
27. Zaenglein, A. L. *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 74, 945–973e33 (2016).
  28. Thielitz, A., Krautheim, A. & Gollnick, H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol. Ther.* 19, 272–279 (2006).
  29. Papakonstantinou, E. *et al.* Matrix Metalloproteinases of Epithelial Origin in Facial Sebum of Patients with Acne and their Regulation by Isotretinoin. *J. Invest. Dermatol.* 125, 673–684 (2005).
  30. Zouboulis, C. C. Isotretinoin Revisited: Pluripotent Effects on Human Sebaceous Gland Cells. *J. Invest. Dermatol.* 126, 2154–2156 (2006).
  31. Karadag, A. S. *et al.* Immunoregulatory effects of isotretinoin in patients with acne. *Br. J. Dermatol.* 167, 433–435 (2012).
  32. Melnik, B. C. & Schmitz, G. Are therapeutic effects of antiacne agents mediated by activation of FoxO1 and inhibition of mTORC1? *Exp. Dermatol.* 22, 502–504 (2013).
  33. Del Rosso, J. Q. Face to face with oral isotretinoin: a closer look at the spectrum of therapeutic outcomes and why some patients need repeated courses. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 5, 17–24 (2012).
  34. Bologna, J., Jorizzo, J. L. & Rapini, R. P. *Dermatology*. (Mosby, 2003).
  35. Lammer, E. J. *et al.* Retinoic Acid Embryopathy. *N. Engl. J. Med.* 313, 837–841 (1985).
  36. Bagatin, E. *et al.* A randomized and controlled trial about the use of oral isotretinoin for photoaging. *Int. J. Dermatol.* 49, 207–14 (2010).
  37. Fraunfelder, F. W. Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. *Cornea* 25, 1133–1138 (2006).
  38. Brzezinski, P., Borowska, K., Chiriack, A. & Smigielski, J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol. Ther.* 30, 2–7 (2017).
  39. KIR, E., DAYANIR, V., ... S. Ö.-... K. J. of & 2001, undefined. Oral İzotretinoin Sağaltımının Oküler Yüzey Üzerindeki Etkileri. *turkiyeklinikleri.com*

40. Yildirim, Y. *et al.* Evaluation of Corneal Topography and Biomechanical Parameters after Use of Systemic Isotretinoin in Acne Vulgaris. *J. Ophthalmol.* 2014, 1–6 (2014).
41. Ellies, P., Dighiero, P., Legeais, J. M., Pouliquen, Y. J. & Renard, G. Persistent corneal opacity after oral isotretinoin therapy for acne. *Cornea* 19, 238–9 (2000).
42. Fraunfelder, F. T., Fraunfelder, F. W. & Edwards, R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am. J. Ophthalmol.* 132, 299–305 (2001).
43. Newhouse, K. E. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. The Yale journal of biology and medicine* 59, (1986).
44. Ertugrul, D. T., Karadag, A. S., Tural, E. & Akin, K. O. THERAPEUTIC HOTLINE: Does isotretinoin have effect on vitamin D physiology and bone metabolism in acne patients? *Dermatol. Ther.* 24, 291–295 (2011).
45. Tüzün, Y. *Pediyatrik dermatoloji.* (Nobel Tıp Kitabevleri, 2005).
46. Marqueling, A. L. & Zane, L. T. Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated With Isotretinoin: A Systematic Review. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 24, 92–102 (2005).
47. Crockett, S. D., Porter, C. Q., Martin, C. F., Sandler, R. S. & Kappelman, M. D. Isotretinoin Use and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Case–Control Study. *Am. J. Gastroenterol.* 105, 1986–1993 (2010).
48. Bernstein, C. N., Nugent, Z., Longobardi, T. & Blanchard, J. F. Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 104, 2774–8 (2009).
49. Sherman, S. I. *et al.* Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N. Engl. J. Med.* 340, 1075–9 (1999).
50. Samad, T. A., Krezel, W., Chambon, P. & Borrelli, E. Regulation of dopaminergic pathways by retinoids: activation of the D2 receptor promoter by members of the retinoic acid receptor-retinoid X receptor family. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 14349–54 (1997).
51. KARADAĞ, A. S. & DEMİR, F. T. Sistemik Retinoidler. *Türkiye Klin. Dermatoloji - Özel Konular* 7, 54–70 (2014).

52. Zane, L. T., Leyden, W. A., Marqueling, A. L. & Manos, M. M. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch. Dermatol.* 142, 1016–22 (2006).
53. Kunynetz, R. A. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett.* 9, 1–4 (2004).
54. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul. Surf.* 5, 75–92 (2007).
55. Craig, J. P. *et al.* TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul. Surf.* 15, 276–283 (2017).
56. Barabino, S. & Dana, M. R. Dry eye syndromes. *Chem. Immunol. Allergy* 92, 176–84 (2007).
57. Willcox, M. D. P. *et al.* TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul. Surf.* 15, 366–403 (2017).
58. Zhou, L. *et al.* In-depth analysis of the human tear proteome. *J. Proteomics* 75, 3877–85 (2012).
59. Azkargorta, M. *et al.* Human Basal Tear Peptidome Characterization by CID, HCD, and ETD Followed by in Silico and in Vitro Analyses for Antimicrobial Peptide Identification. *J. Proteome Res.* 14, 2649–58 (2015).
60. Brown, S. H. J. *et al.* A comparison of patient matched meibum and tear lipidomes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54, 7417–24 (2013).
61. Tiffany, J. M. The Normal Tear Film. in *Surgery for the Dry Eye* 41, 1–20 (KARGER, 2008).
62. King-Smith, P. E., Fink, B. A., Hill, R. M., Koelling, K. W. & Tiffany, J. M. The thickness of the tear film. *Curr. Eye Res.* 29, 357–68 (2004).
63. Lawrence, M. L. Section 2 Basic and Clinical Science Course. in *Fundamentals and Principles of Ophthalmology* (American Academy Of Ophthalmology, 2014).
64. Faruk, R. Ö. *Göz Anatomisi.* (2016).
65. Bartlett, J. D., Keith, M. S., Sudharshan, L. & Snedecor, S. J. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin. Ophthalmol.* 9, 1719–30 (2015).

66. Stapleton, F. *et al.* TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul. Surf.* 15, 334–365 (2017).
67. Schaumberg, D. A., Sullivan, D. A., Buring, J. E. & Dana, M. R. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am. J. Ophthalmol.* 136, 318–26 (2003).
68. Lu, P. *et al.* Dry eye syndrome in elderly Tibetans at high altitude: a population-based study in China. *Cornea* 27, 545–51 (2008).
69. Bron, A. J. *et al.* TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul. Surf.* 15, 438–510 (2017).
70. Bron, A. J., Yokoi, N., Gaffney, E. & Tiffany, J. M. Predicted Phenotypes of Dry Eye: Proposed Consequences of Its Natural History. *Ocul. Surf.* 7, 78–92 (2009).
71. Li, D.-Q., Chen, Z., Song, X. J., Luo, L. & Pflugfelder, S. C. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45, 4302–11 (2004).
72. De Paiva, C. S. *et al.* Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp. Eye Res.* 83, 526–35 (2006).
73. Baudouin, C. The Pathology of Dry Eye. *Surv. Ophthalmol.* 45, S211–S220 (2001).
74. Yeh, S. *et al.* Apoptosis of Ocular Surface Cells in Experimentally Induced Dry Eye. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 44, 124 (2003).
75. Kam, W., ... D. S.-I. & 2016, undefined. Does hyperosmolarity induce an irreversible process leading to human corneal epithelial cell death? *Assoc. Res. in ...*
76. Kunert, K. S., Tisdale, A. S. & Gipson, I. K. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)* 120, 330–7 (2002).
77. Argüeso, P. *et al.* Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43, 1004–11 (2002).

78. Zhao, H., Jumblatt, J. E., Wood, T. O. & Jumblatt, M. M. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea* 20, 873–7 (2001).
79. Baudouin, C. *et al.* Role of Hyperosmolarity in the Pathogenesis and Management of Dry Eye Disease: Proceedings of the OCEAN Group Meeting. *Ocul. Surf.* 11, 246–258 (2013).
80. Stern, M. E., Gao, J., Siemasko, K. F., Beuerman, R. W. & Pflugfelder, S. C. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp. Eye Res.* 78, 409–16 (2004).
81. Dartt, D. A. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: Relevance in dry eye diseases. *Prog. Retin. Eye Res.* 28, 155–177 (2009).
82. Zoukhri, D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp. Eye Res.* 82, 885–898 (2006).
83. Gomes, J. A. P. *et al.* TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul. Surf.* 15, 511–538 (2017).
84. Fraunfelder, F., ... J. S.-J. of & 2012, undefined. The role of medications in causing dry eye. *downloads.hindawi.com*
85. Fraunfelder, F. T., Fraunfelder, F. W. (Frederick W. . & Chambers, W. A. *Clinical ocular toxicology: drugs, chemicals, and herbs.* (Elsevier Saunders, 2008).
86. sciences, Y. S.-J. of pharmaceutical & 2008, undefined. Molecular design for enhancement of ocular penetration. *Elsevier*
87. Schein, O., Hochberg, M., ... B. M.-A. of internal & 1999, undefined. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *jamanetwork.com*
88. Schaumberg, D., Dana, R., ... J. B.-A. of & 2009, undefined. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *jamanetwork.com*
89. Paulsen, A., Cruickshanks, K., ... M. F.-A. journal of & 2014, undefined. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Elsevier*
90. d'Ophthalmologie, C. C.-G.-J. F. & 2009, undefined. La sécheresse oculaire liée aux médicaments systémiques. *Elsevier*

91. Mackie, I., Seal, D., Ophthalmology, J. P.-B. J. of & 1977, undefined. Beta-adrenergic receptor blocking drugs: tear lysozyme and immunological screening for adverse reaction. *bjournal.bmj.com*
92. Han, S. B., Yang, H. K., Hyon, J. Y. & Wee, W. R. Association of dry eye disease with psychiatric or neurological disorders in elderly patients. *Clin. Interv. Aging* 12, 785–792 (2017).
93. Krenzer, K. L. *et al.* Effect of Androgen Deficiency on the Human Meibomian Gland and Ocular Surface <sup>1</sup>. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4874–4882 (2000).
94. Kim, J. *et al.* Oral alcohol administration disturbs tear film and ocular surface. *Elsevier*
95. Maino, D., Tran, S., care, F. M.-C. eye and vision & 2000, undefined. Side effects of chemotherapeutic oculo-toxic agents: a review. *Elsevier*
96. Samarawickrama, C., Chew, S., ophthalmology, S. W.-S. of & 2015, undefined. Retinoic acid and the ocular surface. *Elsevier*
97. Kremer, I., Gatton, D., David, M., research, E. G.-O. & 1994, undefined. Toxic effects of systemic retinoids on meibomian glands. *karger.com*
98. Bolekova, A., Kluchova, D., ... L. T.-E. journal of & 2012, undefined. Effect of retinoic acid on the nitrenergic innervation of meibomian glands in rats. *ncbi.nlm.nih.gov*
99. Ding, J., Kam, W., ... J. D.-... ophthalmology & visual & 2013, undefined. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *iovs.arvojournals.org*
100. Ubels, J., Wertz, J., ... K. I.-E. eye & 2002, undefined. Down-regulation of androgen receptor expression and inhibition of lacrimal gland cell proliferation by retinoic acid. *academia.edu*
101. Ubels, J., Veenstra, E., Ditlev, J., research, K. I.-E. eye & 2003, undefined. Interactions of testosterone and all-trans retinoic acid in regulation of androgen receptor expression in rat lacrimal gland. *Elsevier*
102. Bozkurt, B., Irkeç, M., Atakan, N., ... M. O.-E. journal of & 2002, undefined. Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *europemc.org*

103. Wolffsohn, J. S. *et al.* TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul. Surf.* 15, 539–574 (2017).
104. Begley, C., Caffery, B., Chalmers, R., Cornea, G. M.- & 2002, undefined. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *journals.lww.com*
105. Rajagopalan, K. *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 Heal.* 8, 168–174 (2005).
106. Nichols, K., Mitchell, G., Cornea, K. Z.- & 2002, undefined. Performance and repeatability of the NEI-VFQ-25 in patients with dry eye. *journals.lww.com*
107. Sakane, Y., Yamaguchi, M., Yokoi, N., ... M. U.-J. & 2013, undefined. development and Validation of the Dry Eye-related Quality-of-life Score Questionnaire. *jamanetwork.com*
108. Lemp, M., Holly, F., ... S. I.-A. of & 1970, undefined. The precorneal tear film: I. Factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. *jamanetwork.com*
109. Mooi, J., Wang, M., Lim, J., ... A. M.-C. L. and A. & 2017, undefined. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Elsevier*
110. Johnson, M., & P. M.-I. ophthalmology & 2007, undefined. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. *iovs.arvojournals.org*
111. Sullivan, B. *et al.* Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *journals.lww.com*
112. Ramos, L. *et al.* Analysis of parameters for the automatic computation of the tear film break-up time test based on CCLRU standards. *Comput. Methods Programs Biomed.* 113, 715–724 (2014).
113. Cardona, G., Serés, C., ... L. Q.-O. and V. & 2011, undefined. Knowledge and use of tear film evaluation tests by spanish practitioners. *journals.lww.com*



114. Smith, J., Nichols, K., Cornea, E. B.- & 2008, undefined. Current patterns in the use of diagnostic tests in dry eye evaluation. *journals.lww.com*
115. Wang, M. T., Murphy, P. J., Blades, K. J. & Craig, J. P. Comparison of non-invasive tear film stability measurement techniques. *Clin. Exp. Optom.* 101, 13–17 (2018).
116. Mengher, L. S., Bron, A. J., Tonge, S. R. & Gilbert, D. J. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr. Eye Res.* 4, 1–7 (1985).
117. Liu, Z., Ophthalmology, S. P.- & 1999, undefined. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency1. *Elsevier*
118. Hong, J. *et al.* Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *journals.lww.com*
119. Nichols, J., Nichols, K., ... B. P.-O. and V. & 2002, undefined. Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear break-up time. *journals.lww.com*
120. Cho, P., ... W. D. vision science: official publication of the & 1995, undefined. The relation between invasive and noninvasive tear break-up time. *europemc.org*
121. Craig, J. *et al.* The role of tear physiology in ocular surface temperature. *nature.com*
122. Tan, J., Ng, E., Acharya, U., technology, C. C.-I. physics & & 2009, undefined. Infrared thermography on ocular surface temperature: a review. *Elsevier*
123. Purslow, C., Science, J. W.-O. and V. & 2007, undefined. The relation between physical properties of the anterior eye and ocular surface temperature. *journals.lww.com*
124. Kamao, T., Yamaguchi, M., Kawasaki, S., ... S. M.-A. journal of & 2011, undefined. Screening for dry eye with newly developed ocular surface thermographer. *Elsevier*
125. Klamann, M. K. J., Maier, A.-K. B., Gonnermann, J., Klein, J. P. & Pleyer, U. Measurement of Dynamic Ocular Surface Temperature in Healthy

- Subjects Using a New Thermography Device. *Curr. Eye Res.* 37, 678–683 (2012).
126. Abreau, K. *et al.* Temperatures of the Ocular Surface, Lid, and Periorbital Regions of Sjögren's, Evaporative, and Aqueous-Deficient Dry Eyes Relative to Normals. *Elsevier*
  127. Sullivan, B., Whitmer, D., science, K. N.-... & visual & 2010, undefined. An objective approach to dry eye disease severity. *iovs.arvojournals.org*
  128. Lemp, M. A. *et al.* Tear Osmolarity in the Diagnosis and Management of Dry Eye Disease. *Am. J. Ophthalmol.* 151, 792–798.e1 (2011).
  129. Tomlinson, A., Khanal, S., science, K. R.-... & visual & 2006, undefined. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *iovs.arvojournals.org*
  130. Bunya, V. Y. *et al.* Variability of Tear Osmolarity in Patients With Dry Eye. *JAMA Ophthalmol.* 133, 662 (2015).
  131. Bron, A. J. *et al.* Rethinking Dry Eye Disease: A Perspective on Clinical Implications. *Ocul. Surf.* 12, S1–S31 (2014).
  132. Wang, J., Aquavella, J., Palakuru, J., Chung, S. & Feng, C. Relationships between Central Tear Film Thickness and Tear Menisci of the Upper and Lower Eyelids. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47, 4349–4355 (2006).
  133. Holly, F. J. Physical chemistry of the normal and disordered tear film. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 104 ( Pt 4), 374–80 (1985).
  134. Mainstone, J. C., Bruce, A. S. & Golding, T. R. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr. Eye Res.* 15, 653–661 (1996).
  135. Golding, T. R., Bruce, A. S. & Mainstone, J. C. Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film breakup. *Cornea* 16, 649–61 (1997).
  136. Nichols, K. K., Mitchell, G. L. & Zadnik, K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 23, 272–85 (2004).
  137. Bron, A. J. *et al.* Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul. Surf.* 5, 108–52 (2007).
  138. Li, N., Deng, X.-G. & He, M.-F. Comparison of the Schirmer I test with

- and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *Int. J. Ophthalmol.* 5, 478–81 (2012).
139. Tsubota, K., Kaido, M., Yagi, Y., Fujihara, T. & Shimmura, S. Diseases associated with ocular surface abnormalities: the importance of reflex tearing. *Br. J. Ophthalmol.* 83, 89–91 (1999).
  140. Serin, D., Karsloğlu, Ş., Kyan, A. & Alagöz, G. A Simple Approach to the Repeatability of the Schirmer Test Without Anesthesia. *Cornea* 26, 903–906 (2007).
  141. Bitton, E. & Wittich, W. Influence of eye position on the Schirmer tear test. *Contact Lens Anterior Eye* 37, 257–261 (2014).
  142. Karampatakis, V., Karamitsos, A., Skriapa, A. & Pasiadis, G. Comparison Between Normal Values of 2- and 5-Minute Schirmer Test Without Anesthesia. *Cornea* 29, 497–501 (2010).
  143. Vitali, C. *et al.* Classification criteria for Sjögren’s syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis.* 61, 554–8 (2002).
  144. Masmali, A. M., Purslow, C. & Murphy, P. J. The tear ferning test: a simple clinical technique to evaluate the ocular tear film. *Clin. Exp. Optom.* 97, 399–406 (2014).
  145. Masmali, A. M. *et al.* Application of a new grading scale for tear ferning in non-dry eye and dry eye subjects. *Contact Lens Anterior Eye* 38, 39–43 (2015).
  146. Bron, A. J., Argüeso, P., Irkeç, M. & Bright, F. V. Clinical staining of the ocular surface: Mechanisms and interpretations. *Prog. Retin. Eye Res.* 44, 36–61 (2015).
  147. Feenstra, R. P. & Tseng, S. C. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 99, 605–17 (1992).
  148. Khan-Lim, D. & Berry, M. Still confused about rose bengal? *Curr. Eye Res.* 29, 311–317 (2004).
  149. Argüeso, P., Tisdale, A., Spurr-Michaud, S., Sumiyoshi, M. & Gipson, I. K. Mucin Characteristics of Human Corneal-Limbal Epithelial Cells that Exclude the Rose Bengal Anionic Dye. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 47,

- 113 (2006).
150. Manning, F. J., Wehrly, S. R. & Foulks, G. N. Patient Tolerance and Ocular Surface Staining Characteristics of Lissamine Green versus Rose Bengal. *Ophthalmology* 102, 1953–1957 (1995).
  151. Korb, D. R., Herman, J. P., Finnemore, V. M., Exford, J. M. & Blackie, C. A. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. *Eye Contact Lens* 34, 61–4 (2008).
  152. Kim, J. & Foulks, G. N. Evaluation of the effect of lissamine green and rose bengal on human corneal epithelial cells. *Cornea* 18, 328–32 (1999).
  153. Versura, P. *et al.* Diagnostic performance of tear function tests in Sjogren's syndrome patients. *Eye* 21, 229–237 (2007).
  154. Toda, I. & Tsubota, K. Practical double vital staining for ocular surface evaluation. *Cornea* 12, 366–7 (1993).
  155. Yoon, K.-C., Im, S.-K., Kim, H.-G. & You, I.-C. Usefulness of Double Vital Staining With 1% Fluorescein and 1% Lissamine Green in Patients With Dry Eye Syndrome. *Cornea* 30, 972–976 (2011).
  156. Tole, D. M., McKelvie, P. A. & Daniell, M. Reliability of impression cytology for the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia employing the Biopore membrane. *Br. J. Ophthalmol.* 85, 154–8 (2001).
  157. Mrugacz, M., Kasacka, I., Bakunowicz-Lazarczyk, A., Kaczmarski, M. & Kulak, W. Impression cytology of the conjunctival epithelial cells in patients with cystic fibrosis. *Eye* 22, 1137–1140 (2008).
  158. Brignole, F. *et al.* Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 90–5 (2001).
  159. Zuazo, F. *et al.* Conjunctival impression cytology in patients with normal and impaired OSDI scores. *Arch. la Soc. Española Oftalmol. (English Ed.* 89, 391–396 (2014).
  160. Pult, H. *et al.* Spontaneous Blinking from a Tribological Viewpoint. *Ocul. Surf.* 13, 236–249 (2015).
  161. Pult, H. & Riede-Pult, B. H. Impact of Conjunctival Folds on Central Tear

- Meniscus Height. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 56, 1459–1466 (2015).
162. Pult, H., Purslow, C., Berry, M. & Murphy, P. J. Clinical Tests for Successful Contact Lens Wear: Relationship and Predictive Potential. *Optom. Vis. Sci.* 85, E924–E929 (2008).
163. Höh, H., Schirra, F., Kienecker, C. & Ruprecht, K. W. [Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye]. *Ophthalmologie* 92, 802–8 (1995).
164. Berry, M., Pult, H., Purslow, C. & Murphy, P. J. Mucins and Ocular Signs in Symptomatic and Asymptomatic Contact Lens Wear. *Optom. Vis. Sci.* 85, E930–E938 (2008).
165. Pult, H., Purslow, C. & Murphy, P. J. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye* 25, 502–510 (2011).
166. Alhatem, A., Cavalcanti, B. & Hamrah, P. *In Vivo* Confocal Microscopy in Dry Eye Disease and Related Conditions. *Semin. Ophthalmol.* 27, 138–148 (2012).
167. Villani, E., Mantelli, F. & Nucci, P. In-vivo confocal microscopy of the ocular surface. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 13, 569–576 (2013).
168. Villani, E. *et al.* In Vivo Confocal Evaluation of the Ocular Surface Morpho-Functional Unit in Dry Eye. *Optom. Vis. Sci.* 90, 576–586 (2013).
169. Wakamatsu, T. H. *et al.* Conjunctival In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy in Patients with Sjögren Syndrome. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 51, 144 (2010).
170. Villani, E., Galimberti, D., Viola, F., Mapelli, C. & Ratiglia, R. The Cornea in Sjögren's Syndrome: An In Vivo Confocal Study. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 48, 2017 (2007).
171. Kojima, T., Matsumoto, Y., Dogru, M. & Tsubota, K. The application of in vivo laser scanning confocal microscopy as a tool of conjunctival in vivo cytology in the diagnosis of dry eye ocular surface disease. *Mol. Vis.* 16, 2457–64 (2010).
172. del Castillo, J. M. B., Wasfy, M. A. S., Fernandez, C. & Garcia-Sanchez, J. An In Vivo Confocal Masked Study on Corneal Epithelium and Subbasal Nerves in Patients with Dry Eye. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 45, 3030

- (2004).
173. Wei, Y. & Asbell, P. A. The core mechanism of dry eye disease is inflammation. *Eye Contact Lens* 40, 248–56 (2014).
  174. Pflugfelder, S. C. *et al.* Conjunctival Cytologic Features of Primary Sjögren's Syndrome. *Ophthalmology* 97, 985–991 (1990).
  175. Fieguth, P. & Simpson, T. Automated measurement of bulbar redness. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43, 340–7 (2002).
  176. Chotikavanich, S. *et al.* Production and Activity of Matrix Metalloproteinase-9 on the Ocular Surface Increase in Dysfunctional Tear Syndrome. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 50, 3203 (2009).
  177. Jester, J. V *et al.* In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 22, 660–7 (1982).
  178. Robin, J. B., Jester, J. V, Nobe, J., Nicolaides, N. & Smith, R. E. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 92, 1423–6 (1985).
  179. Mathers, W. D., Daley, T. & Verdick, R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)* 112, 448–9 (1994).
  180. Yokoi, N., Komuro, A., Yamada, H., Maruyama, K. & Kinoshita, S. A Newly Developed Video-Meibography System Featuring a Newly Designed Probe. *Jpn. J. Ophthalmol.* 51, 53–56 (2007).
  181. Srinivasan, S., Menzies, K., Sorbara, L. & Jones, L. Infrared Imaging of Meibomian Gland Structure Using a Novel Keratograph. *Optom. Vis. Sci.* 89, 788–794 (2012).
  182. Arita, R., Itoh, K., Maeda, S., Maeda, K. & Amano, S. A Newly Developed Noninvasive and Mobile Pen-Shaped Meibography System. *Cornea* 32, 242–247 (2013).
  183. Arita, R., Itoh, K., Inoue, K. & Amano, S. Noncontact Infrared Meibography to Document Age-Related Changes of the Meibomian Glands in a Normal Population. *Ophthalmology* 115, 911–915 (2008).
  184. Koh, Y. W., Celik, T., Lee, H. K., Petznick, A. & Tong, L. H. Detection of meibomian glands and classification of meibography images. *J. Biomed.*

- Opt.* 17, 086008 (2012).
185. Arita, R. *et al.* Objective image analysis of the meibomian gland area. *Br. J. Ophthalmol.* 98, 746–55 (2014).
186. Arita, R., Morishige, N., Shirakawa, R., Sato, Y. & Amano, S. Effects of Eyelid Warming Devices on Tear Film Parameters in Normal Subjects and Patients with Meibomian Gland Dysfunction. *Ocul. Surf.* 13, 321–330 (2015).
187. Finis, D. *et al.* Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction and Local Distribution of Meibomian Gland Atrophy by Non-contact Infrared Meibography. *Curr. Eye Res.* 40, 982–989 (2015).
188. Pult, H. & Riede-Pult, B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Contact Lens Anterior Eye* 36, 22–27 (2013).
189. Arita, R. *et al.* Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn. J. Ophthalmol.* 54, 387–391 (2010).
190. Arita, R. *et al.* Contact Lens Wear Is Associated with Decrease of Meibomian Glands. *Ophthalmology* 116, 379–384 (2009).
191. Sciences, D. M.-C. and M. L. & 1968, undefined. Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the intact eye. *Springer*
192. Laing, R. A., Sandstrom, M. M. & Leibowitz, H. M. Clinical Specular Microscopy. *Arch. Ophthalmol.* 97, 1720 (1979).
193. Hikmet, Ö. & Mehmet, B. *Göz Hastalıklarında Görüntüleme.* (2013).
194. Polat, A. *et al.* Prevalence of skin diseases of the pediatric population in the Southeastern Anatolia, Turkey. *Med. Sci. | Int. Med. J.* 664 (2018). doi:10.5455/medscience.2018.07.8839
195. Neudorfer, M. *et al.* Ocular Adverse Effects of Systemic Treatment With Isotretinoin. *Arch. Dermatol.* 148, 803–8 (2012).
196. Vallerand, I. A. *et al.* Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 178, 76–85 (2018).
197. Caglar, C., Senel, E., Sabancilar, E. & Durmus, M. Reduced ocular surface disease index (OSDI) scores in patients with isotretinoin treatment. *Int. Ophthalmol.* 37, 197–202 (2017).

198. Karalezli, A. *et al.* Conjunctival impression cytology, ocular surface, and tear-film changes in patients treated with systemic isotretinoin. *Cornea* 28, 46–50 (2009).
199. Rismondo, V., Ubels, J. L. & Osgood, T. B. Tear secretion and lacrimal gland function of rabbits treated with isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 19, 280–5 (1988).
200. Rismondo, V. & Ubels, J. L. Isotretinoin in lacrimal gland fluid and tears. *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)* 105, 416–20 (1987).
201. Oner, A. *et al.* Ocular side effects associated with systemic isotretinoin. *J. Toxicol. - Cutan. Ocul. Toxicol.* 23, 189–195 (2004).
202. Arita, R. Meibography: A Japanese Perspective. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 59, DES48 (2018).
203. Fouladgar, N., Khabazkhoob, M., Reza, A. & Yekta, A. ScienceDirect Evaluation of the effects of isotretinoin for treatment of acne on corneal sensitivity. *J. Curr. Ophthalmol.* 30, 326–329 (2018).
204. Yuksel, N., Ozer, M. D., Akcay, E., Ozen, U. & Uzun, S. Reduced central corneal thickness in patients with isotretinoin treatment. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 00, 1–4 (2015).