T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİRENÇLİ KURU GÖZ HASTALARINDA SUBKONJONKTİVAL TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN ETKİSİ

Dr. Öznur Aday

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİRENÇLİ KURU GÖZ HASTALARINDA SUBKONJONKTİVAL TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN ETKİSİ

Dr. Öznur Aday

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serap Yurttaşer Ocak

Yardımcı Tez Danışmanı: Dr. Mustafa Demir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca iyi birer hekim olarak yetişebilmemiz için bütün imkanları bize sunan, her zorlukta desteğini esirgemeyen değerli hocam, klinik şefimiz Prof. Dr. Mustafa Nuri Elçioğlu'na,

Akademik ve cerrahi başarının sabır, disiplin ve çok çalışmakla oluşabileceğini öğretmeye çalışan, bilgimin sınırlarını zorlamak için bana ilham veren eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Arzu Taşkıran Çömez'e,

Klinik tecrübesi, bilgi birikimi, akademik ve cerrahi alanındaki başarılarıyla her daim örnek aldığım ve alacağım, mesleki hayat dışında da fikirleriyle ufkumu açan ve yol gösterici olan Doç. Dr. Akın Çakır'a

Klinik tecrübesi, bilgi birikimi, hasta danışmada her daim olan yardımlarıyla ve cerrahi alanındaki başarılarıyla örnek aldığım ve almaya devam edeceğim, cerrahi gelişimimizde verdiği güvenle her türlü vakayı yapmamıza olanak sağlayan, tez süresincedeki ve sonuçlanmasındaki katkıları tartışılmaz olan değerli tez danışmanım Doc.Dr. Serap Yurttaşer Ocak'a

İyi bir oftalmolog olarak yetişebilmem için gerek klinik ve gerek cerrahi anlamda bilgi, birikim ve tecrübelerini her zaman aktarmaktan geri durmayan uzmanlarıma,

Asistanlık serüveninde birlikte büyüyüp birlikte öğrendiğimiz çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tüm bu süreçlerde her zaman yanımda olup destek veren ekibimizin vazgeçilmez parçaları olan tüm hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve Pelin' e

Bugünlere gelmemi sağlayan, bu yolda daima yanımda olan annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Öznur Aday

İSTANBUL/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **İ**

İÇİNDEKİLER ..... **İİ**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **İV**

TABLO LİSTESİ ..... **V**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **Vİ**

ÖZET ..... **Vİİ**

ABSTRACT ..... **İX**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1 GÖZYAŞI FİLMİ 2

2.1.1 Gözyaşı Sıvısının İçeriği 2

2.1.2 Gözyaşı Filmi Tabakaları 3

2.1.3 Gözyaşı Bezleri ve Salgılanması 4

2.2 KURU GÖZ 5

2.2.1 Kuru göz hastalığının tanımı 5

2.2.2 Kuru Göz Prevalansı ve İnsidansı 6

2.2.3 Kuru Göz Risk Faktörleri 6

2.2.4 Kuru Göz Patofizyolojisi 7

2.2.5 Kuru Göz Etyolojisi 8

2.2.5.a Aköz yetmezliğe bağlı kuru göz 8

2.2.5.b Evaporasyona bağlı kuru göz 9

2.2.6 Kuru Göz Hastalığında Klinik 11

2.2.7 Kuru Göz Tanısı 11

2.2.7.1 Anket Formları 12

2.2.7.2 Gözyaşı Film Stabilitesinin Değerlendirilmesi 13

2.2.7.3 Gözyaşı Miktarının Değerlendirilmesi 13

2.2.7.4 Oküler Yüzey Hasarı Değerlendirilmesi 15
2.2.7.5 Oküler Yüzey İnflamasyonu 16
2.2.7.6 Göz Kapaklarının Değerlendirilmesi 17
2.2.8 Kuru Göz Hastalığı Tedavi Yönetimi 17
2.2.8.1 Gözyaşı Yetersizliği İçin Tedavi 20
2.2.8.1a Gözyaşı Replasman Yaklaşımları 20
2.2.8.1.b Gözyaşı Koruma Yaklaşımları 26
2.2.8.1.c Gözyaşı Stimülasyonu Yaklaşımları 26
2.2.8.2 Kapak ve Kirpikli Kenara Yönelik Tedavi: 27
2.2.8.3 Anti-inflamatuar Tedavi: 28
2.2.8.4 Cerrahi tedavi 29
3.GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1 HASTA SEÇİMİ 30
3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ 31
3.3 TZP HAZIRLANMASI 36
3.4 TEDAVİNİN UYGULANMASI 37
3.5 TEDAVİ SONRASI KONTROL 37
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 38
4.BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 48
KAYNAKLAR 59

SİMGELER VE KISALTMALAR

DEWS: Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (İnternational Dry Eye Workshop)

TFOS: Gözyaşı Filmi ve Oküler Yüzey Derneği (Tear Film and Ocular Surface Society)

TZP: Trombositten zengin plazma (Platelet Rich Plasma)

OSDI: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (Ocular Surface Disease Index)

DEQ-5: Kuru göz anketi (Dry Eye Questionnaire-5)

EGF: Epiderma büyüme faktörü (Epidermal growth factor)

TGF-β: Transforme edici büyüme faktör- β (Trasforming Growth Factor β)

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü (Platelet-derived growth factor)

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor)

FGF: Fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor)

NGF: Sinir büyüme faktörü (Nerve growth factor)

IGF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü (Insulin-like growth factor)

TGF: Tümor büyüme faktörü (Tumor growth factor)

HGF: Hepatosit büyüme faktörü

İL-1: İnterlökin-1

TNF: Tümor nekroz faktör

NIBUT: Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı

LİPCOF: Kapak kenarına paralel konjonktival kıvrım (Lid Parallel Conjunctival Fold)

MMP-9: Matriks metalloproteinaz

İPL: Yoğun atımlı ışık (Intense pulsed light)

BAK: Benzalkonyum klorid

Ig: İmmunoglobulin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kuru göz risk faktörleri [15] 7
Tablo 2. Kuru Göz Hastalığının Etyolojisi..... 9
Tablo 3. 2007 DEWS raporuna göre kuru göz şiddet seviyeleri [27] 18
Tablo 4. Kuru göz tedavisinde DEWS II raporunda önerilen algoritma..... 19
Tablo 5. Gözyaşı ve serum içeriğinin karşılaştırması[31]..... 22
Tablo 6. Damla ve subkonjonktival tedavinin ortalama görme keskinliği değerleri 40
Tablo 7. Damla tedavisi ve subkonjonktival tedavinin ortalama Schirmer değerleri 41
Tablo 8. Damla tedavisi ve subkonjonktival tedavinin ortalama non- invaziv gözyaşı kırılma zamanı değerleri 42
Tablo 9. Damla tedavisi ve subkonjonktival tedavinin ortalama OSDI skoru değerleri 43
Tablo 10. Damla tedavisi ve subkonjonktival tedavinin ortalama Oxford skoru..... 44
Tablo 11. Damla tedavisi ve subkonjonktival tedavinin ortalama konjonktival hiperemi değerleri 46
Tablo 12. Damla tedavisi ve subkonjonktival tedavinin ortalama meibografi alan kaybı değerleri..... 47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kuru göz hastalığı patofizyolojisi [14] 8
Şekil 2. OSDİ (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi) skorlaması (Allergan Inc., Irvine, Calif) 33
Şekil 3. Oxford derecelendirmesi, korneal ve konjonktival boyanma 34
Şekil 4. Konjonktival hiperemi derecelendirmesi 34
Şekil 5. Sirius topografi cihazı ile Non- invaziv Gözyaşı Kırılma Zamanı Tayini 35
Şekil 6. Sirius topografi ile alt kapak Meibomian bez görüntülenmesi 36
Şekil 7. Tedavi gruplarına göre görme keskiniği karşılaştırması 40
Şekil 8. Tedavi gruplarına göre Schirmer test değerlerinin karşılaştırması 41
Şekil 9. Tedavi gruplarına göre non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı değerlerinin karşılaştırması 42
Şekil 10. Tedavi gruplarına göre OSDI skor değerlerinin karşılaştırması 43
Şekil 11. Tedavi gruplarına göre Oxford skoru değerlerinin karşılaştırması 44
Şekil 12. Subkonjonktival TZN uygulanan hasta grubunda bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ay oküler yüzey floresein boyanması. 45
Şekil 13. Damla TZN uygulanan hasta grubunda bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay oküler yüzey floresein boyanması 45
Şekil 14. Tedavi gruplarına göre konjonktival hiperemi değerlerinin karşılaştırması 46
Şekil 15. Tedavi gruplarına göre meibografi alan kaybı karşılaştırması 47

ÖZET

Dirençli Kuru Göz Hastalarında Subkonjonktival Trombozitten Zengin Plazmanın Etkisi

Amaç: Dirençli kuru göz tedavisinde, subkonjonktival trombositten zengin plazma tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve bu tedavinin damla tedavisine göre etkinlik ve yan etki farklılıklarının belirlenmesi

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Göz Kliniği'nde Ocak 2023-Aralık 2023 tarihleri arasında tedaviye dirençli kuru göz hastalığı nedeniyle trombositten zengin plazma tedavisi (TZP) uygulanan hastalarının dosyaları retropektif olarak incelendi. Hastalar, damla ve subkonjonktival tedavi uygulananlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hasta dosyalarından tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3.aylardaki düzeltilmiş görme keskinlikleri, OSDI skorları, Schirmer testi, konjonktival hiperemi, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, Oxford derecelendirmesine göre floresein ile kornea ve konjonktiva boyanması ve meibografi bulguları kaydedildi. Elde edilen bu veriler, her iki tedavi yönteminin tedavi öncesi, 1. ve 3.ay bulguları açısından kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Damla şeklinde TZP kullanan 33 hasta (Grup 1) ve subkonjonktival TZP uygulaması yapılan 31 hasta (Grup 2) olmak üzere toplamda 64 hasta iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca, gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeltilmiş görme keskinliği, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, Oxford derecelendirmesine göre floresein ile kornea ve konjonktiva boyanması, konjonktival hiperemi ve meibografi bulguları açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Damla tedavisi grubunda düzeltilmiş görme keskinliği, 3.ayda tedavi öncesi ve 1.aya göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirdi ($p=0.001$). Schirmer testinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ay sonuçları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken, subkonjonktival tedavi grubunda tedavi sonrası 1.ayda damla grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek tespit edildi. ($p=0.027$) Her iki tedavi yönteminde de non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı açısından tedavi öncesi ve sonrası anlamlı fark görülmedi.

OSDİ skorları, her iki tedavi grubunda da 1. ve 3. aylarda tedavi öncesine kıyasla anlamlı düşük bulundu, ancak bu düşüş 3.ayda subkonjonktival tedavi grubunda damla grubuna kıyasla daha belirgin olduğu tespit edildi (p=0.031). Floresein ile yapılan kornea ve konjonktiva boyanması ile konjonktival hiperemi her iki tedavi grubunda da tedavi öncesine kıyasla anlamlı iyileşme gösterdi. Bununla birlikte, meibografi ile meibomian bez değerlendirilmesinde iki grup arasında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik görülmedi.

Sonuç: Her iki yöntemin de dirençli kuru göz hastalarında etkili olduğu düşünülebilir. Değerlendirilen parametreler açısından iki yöntem arasında belirgin bir fark görülmemekle birlikte, subkonjonktival tedavi, aylık standart doz uygulamalarına olanak tanıması, hastaların günlük damla kullanım sıklığını ve ihtiyaç duyulan damla miktarını azaltması sayesinde hem hasta memnuniyetini hem de tedaviye uyumu artırmasıyla öne çıkmaktadır. Ayrıca, poliklinik koşullarında uygulanabilirliği ile subkonjonktival tedavi, kuru göz tedavisnde uygulanabilir bir yöntem olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Kuru göz hastalığı, subkonjonktival enjeksiyon, trombositten zengin plazma

ABSTRACT

The Effect of Subconjunctival Platelet Rich Plasma in Refractory Dry Eye Disease

Purpose: Evaluation of the efficacy of subconjunctival platelet-rich plasma therapy in the treatment of refractory dry eye and determination of the efficacy and side effect differences of this therapy compared to drop therapy

Material and Methods: In our study, the files of patients who underwent platelet-rich plasma therapy (PRP) for treatment-resistant dry eye disease between January 2023 and December 2023 in the Ophthalmology Clinic of Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital were retrospectively analysed. The patients were divided into two groups as drop and subconjunctival treatment. Corrected visual acuities, OSDI scores, Schirmer test, conjunctival hyperaemia, non-invasive tear breakup time, corneal and conjunctival staining with fluorescein according to Oxford grading and meibography findings were recorded from the patient files before and 1 and 3 months after treatment. These data were statistically compared within and between the groups in terms of pre-treatment, 1st and 3rd month findings of both treatment modalities.

Results: A total of 64 patients were divided into two groups: 33 patients who received TZP in drop form (Group 1) and 31 patients who received subconjunctival TZP (Group 2). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and gender. In addition, there was no statistically significant difference between the groups in terms of pre-treatment and post-treatment corrected visual acuity, non-invasive tear break-up time, corneal and conjunctival staining with fluorescein according to Oxford grading, conjunctival hyperaemia and meibography findings ($p>0.05$). In the drop treatment group, corrected visual acuity showed a statistically significant increase at 3 months compared to pre-treatment and 1 month ($p=0.001$). In Schirmer's test, there was no significant difference between the two groups in terms of pre-treatment and 3 months post-treatment results, but it was significantly higher in the subconjunctival treatment group compared to the drop group at 1 month post-treatment. ($p=0.027$) There was no significant difference in non-invasive tear break-up time in both treatment methods before and after treatment.

OSDI scores were significantly lower in both treatment groups at 1 and 3 months compared to pretreatment, but this decrease was more significant in the subconjunctival treatment group compared to the drop group at 3 months (p=0.031). Corneal and conjunctival staining with fluorescein and conjunctival hyperaemia showed significant improvement in both treatment groups compared to pretreatment. However, meibomian gland evaluation with meibography showed no significant change between the two groups before and after treatment.

Conclusions: Both methods can be considered to be effective in patients with moderate and advanced dry eye. Although there is no significant difference between the two methods in terms of the parameters evaluated, subconjunctival treatment stands out with the fact that it increases both patient satisfaction and compliance with the treatment by enabling monthly standard dose applications, reducing the frequency of daily drop use and the amount of drops needed. In addition, subconjunctival treatment can be considered as a feasible method in the treatment of dry eye with its applicability in outpatient clinic conditions.

Keywords: Dry eye, subconjunctival injection, platelet rich plasma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kuru göz hastalığı 2017 Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı tarafından (TFOS DEWS II) "Gözyaşı filminin homeostazında bozulma ile karakterize, oküler semptomlarla birlikte gözyaşı filmi instabilitesi, hiperosmolaritesi, oküler yüzey inflamasyonu ve nörosensoriyel anormalliklerin etiyolojik rol oynadığı, oküler yüzeyin multifaktöriyel bir hastalığıdır." şeklinde tanımlanmıştır. [1] Toplumda yaygın bir şekilde görülmesi ve yaşam kalitesini ciddi etkilemesi nedeniyle klinik yaklaşımda koruyucu yaşam önerileri ile birlikte medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri kullanılarak hastaların bulgu ve semptomlarının kontrol altına alınması hedeflenmektedir.

Kuru göz tedavisinde hastalığın ciddiyetine göre suni gözyaşı preparatlarından otolog serum ve trombositten zengin plazma gibi kan ürünlere kadar çeşitli yöntemler bulunmaktadır.

Gözyaşı, oküler yüzey sağlığının sürdürülmesi için gerekli olan epidermal büyüme faktörü (EGF), vitamin A, immünoglobulinler, laktoferrin, lizozim ve diğer nörotrofik faktörler gibi çeşitli büyüme faktörlerini içermektedir. Otolog serum veya trombositten zengin plazma (TZP) gibi kan kaynaklı göz damlaları, suni göz yaşında bulunmayan oküler yüzeyi iyileştirebilen ve yara iyileşmesini kolaylaştıran ek faktörlere sahiptir. [2]

Trombositten zengin plazma doğrudan hastanın kendi kanından elde edilen, koruyucu madde içermeyen, trombositten ve büyüme faktörlerinden zengin biyolojik bir üründür. Otolog seruma kıyasla en belirgin farkı, trombositleri içermesidir böylece uzun süreli büyüme faktörü salınımı ile daha uzun süre etki gösterdiği ve dolayısıyla daha faydalı olabileceği düşünülmektedir.[3]

Bu çalışmada suni gözyaşı preparatlarına, topikal siklosporin kullanımına rağmen OSDI skoru ≥ 23(en az orta düzeyde kuru göz semptoları olan) ve anormal göz yüzeyi boyanması olan (Oxford skalası ≥2) dirençli kuru göz hastalarında subkonjonktival trombositten zengin plazma tedavisinin etkinliğinin incelenmesi ve damla şeklinde kullanılan trombositten zengin plazma tedavisi ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Gözyaşı Filmi

Gözyaşı filmi terimi genellikle kornea ve konjonktiva yüzeyini örten ve göz kapağı kenarları arasında yer kalan ince sıvı tabakayı tanımlamak için kullanılır. [4]

Gözyaşı filminin yapısı dinamik bir özellik gösterir. Her göz kırpma hareketiyle oküler yüzeye yayılır ve kırpma tamamlandıktan sonra düzenli bir şekilde incelmeye başlar. Bir sonraki kırpma gerçekleşene kadar göz yüzeyinde ince aköz bir tabaka kalır. Göz yeniden kırpıldığında ise daha kalın bir film tabakası oluşur ve bu döngü sürekli olarak devam eder. [5]

Gözyaşının net görmek için gerekli düzgün oküler yüzeyi sağlamak, mekanik yıkama ve antimikrobiyal aktivite ile oküler yüzeyin enfeksiyondan korunması, kornea epiteline oksijen, büyüme faktörleri ve diğer bileşenleri ulaştırmak, oluşan atıkları ortamdan uzaklaştırmak gibi başlıca önemli görevleri bulunmaktadır.[6]

Gözyaşı filmi yaklaşık 3 ile 10 µL hacminde, 3 µL kalınlığındadır ve dakikada 1-2 µL oranında salgılanır. Gözyaşının pH değeri yaklaşık 7.45 olup, günlük ve mevsimsel faktörlere bağlı olarak 7.14 ile 7.82 arasında değişebilir. Uzun süreli göz kapağı kapanması karbondioksit birimine yol açarak pH değerini düşürür. [7]

2.1.1 Gözyaşı Sıvısının İçeriği

Gözyaşı sıvısının bileşenleri arasında su, elektrolitler, proteinler, lipidler, müsin ve defensin, kollektin gibi diğer küçük moleküller, inflamasyonla ilişkili mediatörler, sitokinler, büyüme faktörleri ve antijenler yer alır.[8]

Proteinler: İnsan gözyaşında aköz tabakada dört ana protein bulunur (her biri toplam proteinin %15-20 si veya daha fazlası) lizozim, laktoferrin, lipokalinin ve sekresyonel immunoglobulin A(Ig A), lizozim, laktoferrin ve lipokalinin hepsi lakrimal bezin asinar dokusu tarafından salgılanırken IgA'nın sekresyonel formu bezdeki intertisyenel plazma hücreleri tarafından üzerilmektedir. Asiner hücrelerden salgılanan proteinlerin üretimleri gözyaşı ile korele azalır. İnflamasyon durumunda ise serum kaynaklı proteinlerin miktarı artar [4].

Gözyaşı sıvısnda IgA, IgG ve IgE bulunmaktadır.

Elektrolitler: Gözyaşındaki aköz tabakada sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, bikarbonat, fosfat, demir ve bakır bulunur. Bu elektrolitlerin osmolariteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Gözyaşındaki sodyum düzeyi plazmaya benzerken, potasyum düzeyi plazmadakinden yüksektir. [9]

Lipidler: Gözyaşında düşük miktarda yer alır. Hem polar katman (fosfotidilkolin, fosfotidiletenolamin gibi bazı fosfolipitler) hem nonpolar katmanda sterol esterleri, trigliserid, hidrokarbonlar ve serbes yağ asitlerini içerir.[9]

Enzimler: Gözyaşındaki en yüksek yoğunlukta bulunan enzim kornea epitelinden salgılanan laktat dehidrogenazdır. Ayrıca lizozomal enzimler, amilaz ve peroksidazda bulunmaktadır.[9]

2.1.2 Gözyaşı Filmi Tabakaları

Gözyaşı film tabakası geleneksel olarak epitelden yüzeye doğru; musin tabakası, aköz tabaka ve lipid tabakalarına ayrılmaktır.

Lipid tabaka; gözyaşının en dış kısmında bulunur ve kalınlığı 1 μm dır. Yüksek moleküler ağırlığa ve düşük polariteye sahiptir. İki ana tabakadan oluşur: Polar lipid tabaka, aköz tabakadaki lipokaline bağlanırken nonpolar lipid tabakası hava ile etkileşim halindedir. Lipokalinler, hidrofobik moleküllere bağlanma yeteneği olan küçük proteinlerdir ve aynı zamanda gözyaşının viskozitesine katkıda bulunurlar. [10] Lipid tabakasının başlıca kaynağı meibomian bezlerdir. Meibomian bezler alt ve üst göz kapağında yerleşmiş, birbirine paralel tarsa dik bir şekilde konumlanmış holokrin sebase bezlerdir. Ayrıca sebase zeiss bezleri ve apokrin moll bezleride lipit tabakaya katkı sağlamaktadır.[11] Meibomian bezleri, kirpiklerin hemen arkasında sonlanır ve salgıladıkları lipidler göz kırpma refleksiyle gözyaşı filmine yayılır. Göz kırpma sıklığının azalması durumunda, gözyaşındaki lipid miktarında azalma gözlenir. Lipid tabakanın görevleri arasında gözyaşı filminin kornea yüzeyinde homojen bir şekilde yayılmasını sağlayarak net görmeye katkıda bulunmak, gözyaşı filminin yüzey gerilimini azaltmak, gözyaşının buharlaşmasını önlemek ve göz kapağı hareketlerini desteklemektir. [10]

Aköz tabaka; 7-8 μm kalınlığındadır ve içinde elektrolitler, proteinler, büyüme faktörleri, vitaminler, antibakteriyel moleküller, sitokinler, immunoglobulinler ve büyüme faktörleri bulunmaktadır. Bu tabakanın büyük kısmı

ana lakrimal bez tarafından üretillirken geri kalan kısmı Krause ve Wofring aksesuar bezlerinde üretilir. [10] Aköz tabaka, gözyaşı osmolaritesini belirler. Büyüme faktörleri ve sitokinler, sağlıklı bir epitel yüzeyi için kritik bir öneme sahiptir. Gözyaşında bulunan büyüme faktörleri (epitelyal büyüme faktörü (EGF), tümör büyüme faktörü (TGF), tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1(İL-1) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF)) konjonktiva ve kornea epitelinin çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını düzenleyerek bu süreçleri kontrol altında tutar. Büyüme faktörleri büyük ölçüde lakrimal bezden salgılanır ve gözyaşı miktarının azalması ile birlikte bu faktörlerinde seviyesi düşer, bu da oküler yüzeyin sağlığının korunmasını zorlaştırır.[12] Aköz tabakanın işlevleri; uygun gözyaşı osmolaritesin sağlanması, oküler yüzeyin enfeksiyonlara karşı korunması, kornea yüzeyindeki anlık düzensizliklerin giderilmesi, göz yüzeyindeki kalıntıların ve yabancı maddelerin uzaklaştırılması şeklinde sıralanabilir.[10]

Müsin tabaka; 0.5 µm kalınlığında olup, kornea ve konjonktiva yüzeyini örten tabakadır. Müsin, ağırlıklı olarak Goblet hücreleri, kornea ve konjonktiva epitel hücreleri, Henle kriptleri ve Manz bezleri tarafından üretilir. Goblet hücreleri, müsin salgılayan holokrin özellikteki hücrelerdir ve konjonktivanın alt-nazal bölgesinde, plika semilunaris ile karünkülde daha yoğun bir şekilde bulunurlar. Manz bezleri limbal konjonktivada yer alırken, Henle kriptleri üst tarsal konjonktivanın üst üçte biri ile alt tarsal konjonktivanın alt üçte bir kısmında lokalizedir. Müsin, glikoprotein yapısına sahip olup, epitel yüzeyine yayılır ve hidrofilik yüzey oluşturarak gözyaşının stabilizasyonu ve yeterli şekilde nemlenmesini sağlar.[13]

2.1.3 Gözyaşı Bezleri ve Salgılanması

Gözyaşının aköz bileşeninin büyük bir kısmını lakrimal bezden salgılanırken, küçük bir kısmı konjonktivada bulunan Krause ve Wolfring bezlerinden gelir. Lakrimal bezin uyarılması ve gözyaşı salgılanasında, kornea-trigeminal sinir, beyin sapı, fasiyal sinir ve lakrimal bezden oluşan refleks ark görev alır. Kornea ve konjonktivanın uyarılması, afferent duyusal sinirlerin aktivasyonu ile başlar. Korneadan trigeminal sinir yoluyla beyin sapına iletilen sinyaller, fasiyal sinir aracılığıyla lakrimal beze taşınır. Efferent parasempatik ve sempatik lifler, lakrimal bezin asiner, tübüler, duktal hücrelerini uyararak gözyaşı salgısını başlatır. Böylece

kornea ve lakrimal bez arasında salgıyı tetikleyen bir refleks arkı oluşur. [14] Keratit, konjonktivit, iritis ve rinit gibi durumlarda meydana gelen sulanma bu mekanizma ile ortaya çıkar.

Gözyaşı salgılanması dört ana tipe ayrılır:

Bazal gözyaşı sekresyonu; oküler yüzeyi kaplayan yardımcı gözyaşı bezileri tarafından üretillir ve genellikle kornea ve konjonktivanın normal fonksiyonlarını sürdürmesi için yeterlidir. Ancak kuru göz durumunda bazal gözyaşı üretimi azalır.

Refleks gözyaşı; oküler yüzey veya refleks arkın uyarılmasıyla salgılanır ve ana gözyaşı bezi olan lakrimal bez tarafından üretilir. Kornea, konjonktiva, iris, nazal mukoza, ağız mukozası ve göz kapaklaırnın uyarılması ile reflesk gözyaşı salgısı artar. Ayrıca esneme, öksürme, kusma, aşırı ışık gibi durumlarda da salgılanır.

Duyusal gözyaşı; duygusal durumlara bağlı olarak üretilir.

Kapalı gözyaşı, uykudan hemen sonra toplanabilen gözyaşıdır. [14]

2.2 Kuru Göz

2.2.1 Kuru göz hastalığının tanımı

2007 yılında, Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (İnternational Dry Eye Workshop- DEWS) ilk kuru göz tanımını üç yıllık uluslararası konsensüse dayalı bir sürecin ardından yayınlamıştır. “Kuru göz, gözyaşı ve oküler yüzeyin multifaktöriyel bir hastalığıdır ve rahatsızlık, görme bozukluğu ve oküler yüzeye potansiyel hasar veren gözyaşı filmi instabilitesi semptomlarına neden olur. Gözyaşı filminin osmolaritesinin artması ve oküler yüzeyin inflamasyonu eşlik eder.” Bu tanıma göre kuru gözün multifaktöriyel etyolojiye sahip bir hastalık olduğu, sadece rahatsızlık semptomlarını değil, aynı zamanda geçici görme bozukluğu semptomlarını da içerdiği belirtilmiştir. [1]

2017 yılında DEWS II üyeleri mevcut kanıtlara dayanarak kuru gözdeki birleştirici unsurun gözyaşı filminin homeostaz kaybı olduğu, rahatsızlık veya görme bozukluğu veya her ikisini de içeren oküler semptomların bulunduğu, gözyaşı filmi instabilitesi, hiperosmolarite, oküler yüzey inflamasyonu ve hasarının temel etyolojik

rollerinin aktarılmasında fikir birliğine varmıştır. Nörosensoriyel anormalliklerin hastalığın etyolojisinde rol oynağı kabul edilerek tanıma dahil edilmiştir. Böylece tanım "Kuru göz, gözyaşı filminin homeostazının kaybı ile karakterize; gözyaşı film instabilite ve hiperozmolaritesi, oküler yüzey inflamasyonu ve hasarı ile nörosensöriyel anomalilerin etyolojik rol oynadığı; oküler semptomların eşlik ettiği multifaktörüyel bir hastalıktır." şeklinde düzenlenmiştir. [1]

2.2.2 Kuru Göz Prevalansı ve İnsidansı

Kuru göz tanısı için standart bir kriter bulunmadığından, hastalığın sıklığına ilişkin veriler farklılık göstermektedir. Yaş ve cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak yapılan araştırmalarda, semptomlara odaklanıldığında kuru göz prevalansı %5 ile %50 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, kuru göz bulguları semptomlardan daha yaygın olarak gözlemlenmektedir. Bulgulara odaklanan çalışmalarda, genel nüfusun %75'inin üzerinde kuru göz sıklığı olduğu tahmin edilmektedir. Hem belirti hem de semptom içeren çalışmalarda, kadınların erkeklere göre 1.3-1.5 kat daha yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir. [15]

2.2.3 Kuru Göz Risk Faktörleri

İleri yaş, kuru göz görülme sıklığını artıran en önemli risk faktörlerinden biridir. Benzer şekilde kadın cinsiyet de kuru göz için önemli risk faktörüdür. Androjen eksikliği meibomian bez disfonskiyonuna yatkınlık yaratmaktadır. Kontakt lens kullanımı ise azalan kornea duyarlılığına bağlı olarak refleks sensöryel blok sonucu aköz gözyaşı yetmezliğine ve azalan göz kırpma sıklığı nedeniyle evoporatif kuru göz gelişimine yol açabilir.[15]

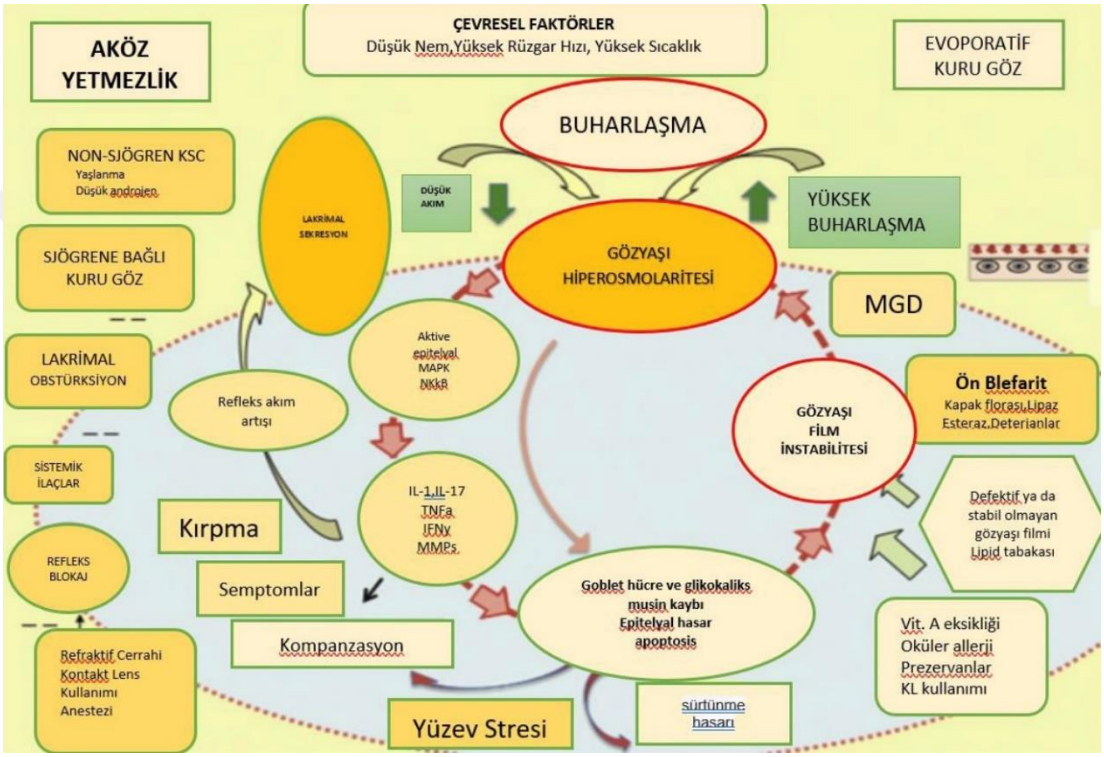
Tablo 1. Kuru göz risk faktörleri [15]

	Kesin	*Olası*	*Tartışmalı*
Modifiye edilemez	Yaşlanma Kadın cinsiyet Asya ırkı Meibomian bez disfonksiyonu Bağ doku hastalığı Sjögren sendromu	Diyabet Rosasea Viral enfeksiyonlar Tiroid hastalığı Psikiatrik durumlar Pterjium	Hispanik ırk Menapoz Akne Sarkoidoz
Modifiye edilebilir	Androjen eksikliği Bilgisayar kullanımı Kontakt lens kullanımı Hormon replasman tedavisi Hematopoietik kök hücre nakli Çevresel: düşük nem, hava kirliliği İlaçlar: antihistaminikler, antidepresanlar, anksiyolitik, isoretioin	Düşük yağ asidi alımı Refraktif cerrahi Alerjik konjonktivit İlaçlar: Antikolinerjikler, diüretikler, beta blokerler	Sigara kullanımı Alkol kullanımı Hamilelik Demodex enfestasyonu Botulinum toksin enjeksiyonu İlaçlar: multivitaminler, oral kontraseptifler

2.2.4 Kuru Göz Patofizyolojisi

Kuru göz hastalığının temelinde ana iki ana mekanizma bulunmaktadır: gözyaşı hiperosmolaritesi ve gözyaşı film tabakasının instabilitesi. Hiperosmolarite, aköz yetmezlikte gözyaşı salgısının azalaması ya da evoporatif tipte buharlaşmanın artışı ile oluşur. Gözyaşı hiperosmolaritesi, oküler yüzeye hem doğrudan zarar verir hem de inflamatuar süreci tetikleyerek hasara yol açar. Bu süreç Şekil-1'deki döngünün merkezinde gösterilmiştir. Gözyaşı hiperosmolaritesi yüzey epitel hücrelerinde bir sinyal oluşturarak inflamatuar mediatörlerin ve proteazların salınımına neden olur. Aynı zamanda goblet hücreleri ve epitel hücreleri kaybına yol

açar ve glikokaliks müsinlerinin üretimini azaltır. Bu hasar, kuru gözün tipik noktasal epitelyopatisi ve erken gözyaşı kırılma zamanına neden olan gözyaşı filmi instabilitesine yol açar. Gözyaşı filmi kırılması ile hiperosmolaritesi artar ve oküler yüzey hasarına yol açan kısır döngü tamamlanır. Kısır döngü oluşumu için gözyaşı hiperosmolaritesinin başlangıç olması gerekmemektedir. Gözyaşı instablitesine yol açan faktörler de süreci tetikleyebilir ve aynı zincirici oluşturabilir.[14]



Şekil 1. Kuru göz hastalığı patofizyolojisi [14]

2.2.5 Kuru Göz Etyolojisi

Kuru göz hastalığı, 2007 yılında yayımlanan DEWS' e göre iki ana gruba ayrılmaktadır: aköz yetmezliğe bağlı kuru göz ve evaporatif kuru göz. (Tablo 2) Ancak çoğu hastada bu iki mekanizma arasında önemli bir örtüşme vardır ve hastalığın gelişimine katkıda bulunabilecek tüm faktörlerin dikkate alınması büyük önem taşır. Her iki mekanızmanın da gözyaşı üretimi, dağılımı ve buharlaşması üzerindeki etkileri bir arada incelenmelidir.[10]

2.2.5.a Aköz yetmezliğe bağlı kuru göz: Gözyaşı bezlerinden yeterli miktarda gözyaşı salgılanamaması sonucu gelişir. Aköz yetmezliğin en yaygın primer nedeni,

lakrimal ve tükürük bezlerinde yıkıma neden olan otoimmün bir hastalık olan Sjögren sendromudur.[14]

2.2.5.b Evaporasyona bağlı kuru göz: Gözyaşı salgısının normal olmasına rağmen oküler yüzeyden aşırı buharlaşma sonucu oluşur. Bu durum, gözyaşı osmolaritesinin artmasına ve inflamasyona yol açar. Evaporasyon artışının nedenleri intrinsik olarak yaşa bağlı meibomian bezi değişiklikleri, göz kapağı ve göz küresi arasındaki uyumsuzluk (örneğin nokturnal lagoftalmus, graves orbitopatisi, fasiyal sinir felci), göz kırpma refleksindeki bozukluklardır. Ekstrinsik nedenleri ise oküler yüzey hastalıkları, kontakt lens kullanımı, vitamin A eksikliği, prezervan içeren topikal ilaçlarıdır. Evaporasyona bağlı kuru gözün en yaygın nedeni meibomian bez disfonksiyonudur.[14]

Tablo 2. Kuru Göz Hastalığının Etyolojisi

Aköz Yetmezliğe Sekonder	**Evaporasyona Sekonder**
Sjögren sendromu ⇒ Primer ⇒ Sekonder (Sistemik hastalık) • Romatoid artrit • Sistemik lupus eritematoz • Wegener granülomatozis • Sistemik skleroz • Miks bağ dokusu hastalığı **Non-Sjögren Sendromu** ⇒ Lakrimal bez eksikliği • Konjenital alakrima • Triple A sendromu	**Meibomian bez fonksiyon bozukluğu** ⇒ Primer • Meibomian sebora (fazla meibum salgısı) • Obstrüktif (az meibum salınması) ⇒ Sekonder (Lokal hastalık) • Ön blefarit • Oküler yüzey inflamasyonu • Kontakt lens kullanımı ⇒ Sekonder (Sistemik dermatoz) • Rozasea • Seboreik dermatit

⇒ Yaşa bağlı yetmezlik

⇒ Inflamatuar ve diğer lakrimal bez infiltrasyonu

- Sarkoidoz
- Lenfoma
- Viral enfeksiyonlar
- Radyasyon tedavisi

⇒ Lakrimal bezde tıkanıkla giden skatrisyel konjonktivitler

- Trahom
- Kimyasal yanıklar
- Graft versus host hastalığı
- Stevens- Johnson sendromu
- Skatrisyel pemfigoid

⇒ Hiposekretuvar durumlar (Lakrimal fonksiyonel birimde yetmezlik)

- Refleks afferent blok:
  Topical anestezik kullanımı
  Trigeminal sinir hasarı
  (Refraktif cerrahi, nörotrofik keratit)
  Kontakt lens kullanımı
- Sekretomotor blok:
  Farmokolojik inhibisyon
  (antidepresanlar, antikolinerjikler, antipsikotikler, antihistamin, antihipertansif)
- Kombine blok: Ailesel disotonomi

⇒ Diğer

- Diyabetes mellitus
- Psödoeksfoliasyon sendromu
- Atopik dermatit
- Psöriyazis

⇒ Sekonder (Kimyasal mazuriyet)

- Anti-androjenler
- 13-cis retinoik asit

Göz Kırpma Refleksindeki Bozukluklar

- Parkinson hastalığı
- Uzun süreli okuma, bilgisayar kullanımı

Kapak Aralığı Hastalıkları

- Nokturnal lagoftalmus
- Graves orbitopatisi
- Fasiyal sinir felci

Oküler Yüzey İle İlişkili Buharlaşma

- Allerjik göz hastalığı
- Vitamin A eksikliği
- Kontakt lens kullanımı
- Prezervanlı topikal ilaçlar(iyatrojenik)

2.2.6 Kuru Göz Hastalığında Klinik

Kuru göz hastalığında, etiyopatogenezi ne olursa olsun, hastalar genellikle batma, yanma, kum varmış hissi, kızarıklık, kuruluk hissi, sabahları gözleri açmada zorluk, göz kapaklarında ağırlık, kontakt lens kullanımı sırasında rahatsızlık, mukus sekresyonu, görme bulanıklığı ve ışığa bakamama şikayetlerinden yakınmaktadır. Bu semptomlar gözyaşı buharlaşmasının arttığı klima, rüzgar gibi çevresel faktörlerde veya uzun süreli okuma ve bilgisayar kullanımı gibi göz kırpma sıklığının azaldığı durumlarda daha da şiddetlenir. [10]

Kuru göz hastalarının muayenesinde, posterior blefarit, bulbar konjonktivada hiperemi, konjonktivaşalazis, gözyaşı menisküs yüksekliğinde azalma, düzensiz korneal yüzeyi ve punktat epitelyal keratopati, korneal filamanlar ve ciddi kuru gözlerde filamanlara benzer mukus plakları, kısa gözyaşı kırılma zamanı görülmektedir. Ciddi vakalarda kornea epitel defekti, melting veya perforasyon, sekonder bakteriyel keratit görülebilir.[10]

2.2.7 Kuru Göz Tanısı

Kuru göz hastalığı tanısında, DEWS II tarafından belirlenen kriterlere göre semptomatoloji veya homeostazis belirteçlerinden birinin bulunması tanı için yeterlidir.

Semptomatoloji

Kuru göz semptomlarını değerlendirmek için kullanılan anketler:

- DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire-5): Skor ≥ 6
- OSDİ (Ocular Surface Disease Index): Skor ≥ 13

Homeostazis Belirteçleri

- Non- invaziv gözyaşı kırılma zamanı (NIBUT) <10s
- Gözyaşı ozmolaritesi ≥ 308 mOsm/L veya iki göz arasındaki ozmolarite farkının >8mOsm/L olması
- Oküler yüzey boyanması: Floressein veya lissamin yeşili ile yapılan boyamada kornea, konjonktiva veya kapak kenarında belirgin boyanma

Bu kriterler, kuru göz hastalığının doğru şekilde teşhis edilmesi ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi için temel oluşturur.[16]

Kuru göz hastalığında semptomlar ile klinik belirtiler arasındaki ilişki her zaman doğrusal değildir. Ancak, göz yüzeyindeki semptomların doğru ve güvenilir bir şekilde ölçülmesi, tedavi planının oluşturulması, hastalığın progresyonunun izlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirlmesi açısından büyük önem taşır. Bu nedenle, semptomları değerlendirmek için standart anketler ve testlerin kullanılması klinik süreçte kritik bir rol oynar.

2.2.7.1 Anket Formları

Anketler, hastaların deneyimini anlamaya yönelik etkili araçlar olup, günlük pratikte semptom taraması için kolayca uygulanabilir. Kuru gözde semptomların şiddetini ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla çeşitli anketler geliştirilmiştir. Bu anketler, hem hastalığın klinik yönetimi iyileştirmeye hem de bireysel tedavi planlarını optimize etemeye yardımcı olur. Ancak, kuru göz tanısı için global olarak kabul edilen standart bir anket henüz mevcut değildir. Bu durum farklı çalışmalarda kullanılan anketlerin sonuçlarının karşılaştırılabilirliğini sınırlayabilir.

Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI): kuru göz semptomlarının değerlendirlmesinde klinikte sık kullanılan bir ankettir. Bu testte üç grup altında toplam 12 soru yer alır. OSDI, oküler semptomlar, görmeyle ilgili işlev (okuma sorunları, gece araba kullanma, bilgisayarda çalışma veya TV izleme) ve çevresel tetikleyiciler ilgili soruları kapsamaktadır.[16] OSDI'nın Türkçe versiyonu, kuru gözle ilgili oküler rahatsızlıklar, görme ile ilişkili işlev bozuklukları ve çevresel tetikleyicilerin belirlenmesi için geçerli ve güvenilir bir ankettir [17]

Kuru Göz Anketi (DEQ-5): DEQ-5, görsel değişikliklerin ne sıklıkla yaşandığı, görsel bozukluğun sabah ve gece ne ölçüde fark edilebilir olduğu ve görsel dalgalanmanın katılımcıyı ne derecede rahatsız ettiği gibi görsel bozuklukla ilgili soruları içermektedir. [16] DEQ-5 anketinin kuru göz semptomlarını ayırt etme yeteneği, OSDİ anketi ile karşılaştırılabilir düzeydedir ve Türkçe DEQ-5, kuru göz hastalarını tanımlamada geçerli ve güvenilir bir anket olarak kabul edilmektedir.[18, 19]

2.2.7.2 Gözyaşı Film Stabilitesinin Değerlendirilmesi: Bozulmuş gözyaşı film stabilitesi, kuru göz hastalığının teşhisinde temel tanı kriterleriden biri olarak kabul edilmektedir.[16]

Gözyaşı kırılma zamanı; tam bir göz kırpmanın ardından gözyaşı filmindeki ilk kırılmanın meydana gelmesi için geçen süreyi ifade eder.

Florasein ile gözyaşı kırılma zamanı ölçümü: Slit-lamp ve sodyum floresein kulanılarak yapılır. Florasein maddesinin göz yüzeyinde etkili bir şekilde yayılması için hastadan 2-3 kez gözünü kırpması istenir. Slit-lamp altında, mavi kobalt ışığı kullanılarak son göz kırpmasından sonra ilk kırılma oluşana kadar geçen süre saniye cinsinden kaydedilir. 10 saniyenin altındaki süreler, gözyaşı stabilitesinin azaldığını gösterir. Bu ölçüm ayrıca oküler yüzey hasarının ve gözyaşı menisks yüksekliğinin değerlendirilmesine olanak tanır. [10]

Noninvaziv gözyaşı kırılma zamanı (NIBUT): Oküler yüzeye bir görüntü yansıtılarak kırpma işleminden sonra analiz edilir. Kornea üzerine yansıtılan görüntünün ilk bozulduğu an, kaydedilen videodan tespit edilerek kırılma zamanı belirlenir. NIBUT, kornea topografisi sistemleri ile oküler yüzeyden yansiyan plasido disk görüntülerinin gözlenlenmesi yoluyla ölçülebilir. (High speed videokeratoscoy, Keratography (Oculus K5M) topografi cihazı ile ölçülebilir. Oculus keratography göz yaşı kırılma zamanı sonuçlarının, geleneksel gözyaşı kırılma zamanı, schirmer testi ve menisküs yüksekliği ile iyi bir korelasyonu olduğu gösterilmiştir.[20]

İnterferometri: Bu yöntem, tüm gözyaşı filminin işlevini değerlendirmeye olanak tanır ve özellikle lipit tabakasının kalitesi ve miktarı hakkında bilgi sağlar. Ayrıca, göz kırpmadan sonra lipid tabakasındaki ilk kırılmanın ortaya çıkma süresini ölçebilir. Kullanılan cihazlar arasında Tearscope (Keeler, Windsor, UK), DR-1 (Kowa, Nagoya, Japan), TearScience LipiView cihazları bulunmaktadır. [16]

2.2.7.3 Gözyaşı Miktarının Değerlendirilmesi

Schirmer Testi: Gözyaşı sekresyonunu değerlendirmek amacıyla en yaygın kullanılan testlerden biridir. Standart Schirmer kağıdı alt kapağın dış 1/3’ üne yerleştirilir ve genellikle 5 dakika boyunca ne kadar ıslandığı ölçülür.

Schirmer 1 testi topikal anestezi kullanılarak veyakullanılmayarak yapılabilir.

Topikal anestezinin kullanılmadığı Schirmer 1 testinde, bazal ve refleks gözyaşı sekresyonu birlikte değerlendirilir; 5 dakikada 10mm'nin altındaki değer aköz yetmezliği olarak kabul edilir. Topikal anestezi ile yapılan test ise sadece bazal gözyaşı salgısını ölçer; 5 dakikada 5 mm'nin altında olması patolojik kabul edilir.

Schirmer II testi ise refleks gözyaşı ölçümünü içerir; nazal mukozanın pamuklu çubuk uyarılması ile gözyaşı refleksi tetiklenir ve 5 dakika sonra ölçülen değerin 15 mm'den düşük olması patolojik kabul edilir.[10]

Fenol kırmızısı testi: Fenol kırmızı ile emdirilmiş üç milimetrelik pamuk iplik, alt göz kapağının dış 1/3 kısmına dokundurulur ve 15 saniye sonra renk değişimi gözlemlenir. Gözyaşı ile temas ettikten sonra sarı renkten kırmızıya dönüşen kısmın 6 milimetreden kısa olması, gözyaşı miktarının yetersizliğini gösterir.[16]

Meniskometri: Gözyaşı menisküs hacmi veya yüksekliğinin değerlendirilmesi, gözyaşı hacmini dolaylı olarak değerlendirmek amacıyla kuru göz hastalığında kullanılan non-invaziv bir yöntemdir. Gözyaşı menisküleri, prekorneal gözyaşı filmine gözyaşı sağlayan rezervuar görevi görür. Gözyaşı sıvısının büyük bir kısmı, bulber konjonktivanın birleşim yerlerinde ve hem üst hem de alt göz kapaklarının kenarlarında bulunan menisküllerde toplanır. Klinik uygulamada, slit-lamb muayene sırasında, Keratograph (Oculus K5M) topografi cihazı ile otomatik ölçülebilir ve ön segment optik koherans tomografi (OCT) ile de değerlendirme yapılabilir.[16]

Osmolarite: Gözyaşı osmolaritesi, gözyaşının üretimi, buharlaşması, drenajı ve emilimi arasındaki dengeyi yansıtır. Normal değeri 308 mOsmol/L ve altıdır; ayrıca her iki göz arasındaki osmolarite farkı >8mOsmol/L olması kuru göz ile uyumlu kabul edilir. [16] Kuru gözün şiddetini ve progresyonu göstermede en iyi belirteçtir. (Bunu takiben konjonktiva-kornea boyanması, OSDİ, meibomian skorlaması, gözyaşı kırılma zamanı ve schirmer testi gelmektedir) [21]. Ölçüm için kullanılan cihazlar arasında TearLab Electrial İmpedane), I-Pen, Wescor5520 ve Freezing Pressure cihazları bulunmaktadır.

2.2.7.4 Oküler Yüzey Hasarı Değerlendirilmesi

Floressein, Lisamin yeşili ve Rose Bengal boyanma:

Floresein: Bu boya, sıkı bağlantıları bozulan veya glikokaliks tabakası hasar görmüş süperfisiyal epitel hücrelerini boyar ve canlı dokulara zarar vermez. Florasein boyanma, Oxford şemasına göre değerlendirlir.[10]

Rose Bengal: Bu boya, ölü ve hasarlı hücreler tarafından tutulur ve oküler yüzeydeki hasarlı alanların belirginleşmesini sağlar. Rose Bengal, florasein ile boyanmayan keratenize konjonktiva epiteli ve gözyaşı filmi komponentleriyle kaplı olmayan sağlıklı hücreleri de boyayabilir. Damla veya boya emdirilmiş kağıt şeritler şeklinde uygulanır. Kornea filamanları ve plakları bu boya ile daha açık boyanabilir. Tipik boyanma paterni, konjonktivada tabanları limbusa dönük iki üçgen şeklindedir. İrritasyona sebep olması dezavantajıdır. İrritasyonu azaltmak için boya uygulamadan önce lokal anestezik damla kullanılması ve sonrasında steril salin ile yıkama yapılması önerilir.[10]

Lissamin yeşili: Bu boya, müsin tabakası ile korunmayan sağlıklı epitel hücrelerini boyar (Rose Bengal gibi) ve ayrıca dejeneratif veya ölü hücreleri de boyar (Floresein gibi). Floresein ve Rose Bengal boyanma yöntemlerinin avantajlarını birleştirir. Rose Bengal gibi ağrı ve rahatsızlık yapmaz ancak duyarlılığı biraz daha düşüktür. Slit-lamba muayenesinde beyaz ışık ile değerlendirilir ve derecelendirme, florasein boyanma yönteminde olduğu gibi Oxford şemasına göre yapılır.[16]

Hasar görmüş oküler yüzey, klinikte genellikle punktat boyanma olarak gözlemlenir. Punktat boyanma, kuru göz hastalığı dahil birçok oküler yüzey hastalğında görülebilir ve boyanma paternleri tanı ayrımına yardımcı olabilir.

İmpresyon sitolojisi: Kuru göz hastalığının yanı sıra, limbal kök hücre yetmezliği, viral enfeksiyon tanısında ve oküler yüzey neoplazilerinin tanısında kullanılmaktadır. Kuru göz tanısı ve takibinde, goblet hücre yoğunluğu ve skuamöz metaplazi varlığı değerlendirlir. Selüloz asetat kağıt veya biyopolar membranlar ile konjonktiva epitelinin üst 1/3 kısmından alınan örnekler çeşitli yöntemlerle analiz edilir.[16]

LİPCOF (Lid Parallel Conjunctival Fold): Alt kapak kenarına paralel bulber konjonktivanın lateral, alt kadrandaki kıvrımlarıdır. Kapak paralel konjonktival kıvrımlar kuru göz ile önemli ölçüde ilişkilir. LİPCOF, konjonktivoşalazisin erken ve hafif evrelerini temsil edebilir, kesit alanı konjonktivaşalazise göre daha küçüktür. Ayrıca konjonktivaşalazis gibi merkezi bir şekilde oluşmaz ve yaş faktörü ile ilişkili değildir. Yapılan çalışmalar, LIPCOF'un OSDİ skorları ve non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı ile anlamlı ilişki gösterdiği ortaya koyulmuştur. Avrupa'da LIPCOF'un klinik uygulamalarda kullanım oranı %70 civarındadır. Bu yüksek oran, LİPCOF'un kuru göz hastalığının teşhisinde yaygın ve güvenilir bir yöntem olarak benimsendiğini göstermektedir.[16, 22]

Konfokal mikroskopi: İn-vivo olarak kuru göz hastalığında oküler yüzey hasarının hücresel düzeyde değerlendirilmesine olanak sağlayan non-invaziv bir tekniktir. Bu yöntemle, kornea ve konjonktival epitel hücre yoğunluğundaki azalma, konjonktival skuamöz metaplazi (örneğin goblet hücre yoğunluğunda azalma), kornea sinir değişiklikleri (subbazal sinir yoğunluğunda azalma) gibi bulgular tespit edilebilir.[16]

2.2.7.5 Oküler Yüzey İnflamasyonu

Konjonktival hiperemi: Oküler yüzey inflamasyonunu işaret eden en yaygın klinik bulgulardan biri konjonktival hiperemidir. Bu durum, konjonktival vasküler dilastayonun ve patolojik uyarıcılara karşı reaktif değişimin belirgin bir göstergesidir. Konjonktival hiperemi biomikroskobik muayenede veya Oculus Keratograph 5M topografi cihazı kullanılarak skorlama yapılabilmektedir. [16]

Matrix Metalloproteinaz 9 (MMP-9): Matriks metalloproteinazlar, korneal yüzey yaralanmasının ardından ekstraselüler matriksin yeniden yapılandırılmasında yer alır ve steril korneal ülserasyon, oküler alerji, fungal keratit, yanıklar, düzensiz yüzeyli ileri keratokonus, aktif pterjiyum, konjontkivoşalazis, bleafrit ve kuru göz gibi durumların patogenezinde rol aldığı bilinmektedir. MMP-9, kornea epitel, fibroblastlar, infiltratif lökositler ve lakrimal bez tarafından üretilir. Proenzim olarak salgılanır ve diğer proteazlar tarafından fizyolojik olarak aktif hale getirilir. MMP-9, inflamasyon göstergesi olarak kabul edilmektedir.[23] Araştırmalar, kuru göz hastalarının gözyaşlarında MMP-9 seviyelerinin sürekli olarak artığını göstermiştir.

İnflammaDry (Rapid Pathogen Screening, Inc, Sarasota, FL) cihazı tek kullanımlık, non-invaviv ve kolay uygulanabilir bir testtir. Testteki pembe çizgi, MMP-9 seviyesinin 42 pg/ml'nin üzerinde olduğunu ve testin pozitif olduğunu gösterir. Uygulanan tedavinin etkinliği ve antiinflamatuar tedavinin yönetimi hakkında bilgi sağlar. [24]

2.2.7.6 Göz Kapaklarının Değerlendirilmesi

Meibomian bez hastalıklarının tanısıda genellikle telenjektazilerin derecesini değerlendirme, kapak kenarımın incelenmesi, meibomian bezi açıklıklarının ve meibum kalitesinin subjektif değerlendirilmesi ile sınırlıdır. Tars içindeki bezlerin bütünlüğü hakkında daha ayrıntılı bilgi edinmek ise yeni meibografi teknikleri ile daha başarılıdır.

Meibografi: Meibomian bezleri, infrared ışık kullanan bir topografi cihazı ve özel bir yazılım yardımıyla göz kapaklarının iç yüzeyleri çevrilerek görüntülenir. Bu görüntülemeler sayesinde belirlenen kapak alanındaki meibomian bezlerinin oranı ölçülerek meibomian bez kaybı yüzdesi olarak ifade edilir. Kullanılan yöntemler arasında infrared meibografi, OCT-meibografi, Laser konfokal meibografi bulunmaktadır. [16]

2.2.8 Kuru Göz Hastalığı Tedavi Yönetimi

Kuru göz hastalığı, çok faktörlü bir etiyolojiye sahip olduğundan tedavisi oldukça karmaşıktır ve klinisyenler arasında tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu nedenle, TFOS DEWS II raporu, basamaklı bir tedavi algoritması sunmuştur. (Tablo 3'te görüldüğü gibi)

Bu algoritma, hastanın evaporatif kuru göz mü yoksa aköz yetmezlikten kaynaklanan bir kuru göz mü olduğu ayrımının yapılması ve semptomlarının hangi gruba daha yakın olduğunun saptanması gerekliliğini vurulamaktadır. Bunun yanı sıra, semptomların şiddetli olmasına rağmen bulguların hafif olduğu nöropatik ağrı ile bulguların belirgin, ancak semptomların az olduğu nörotrofik keratopati gibi durumlar da ayrıcı tanıda dikkate alınmalıdır. DEWS II raporunun ana amacı; oküler yüzeyin homeostaziyi yeniden sağlamak, inflamatuar döngüyü kırmak ve oküler yüzeyin uzun

süreli konforunu garanti altına almaktır.

Tedavi algoritması genellikle hastalığın şiddetine göre bir plan sunmaktadır; ancak kuru göz hastalığı çok sayıda faktörün bir araya gelmesiyle ortaya çıktığı için bu algoritmalara birebir uymayabilir. Bu sebeple, önerilen tedavilere yanıt vermeyen hastalarda ve ciddi kuru göz tablosu gösteren vakalarda, bir üst tedavi aşamasına geçilebilir veya mevcut tedaviye devam ederken farklı basamaklardaki tedavi seçenekleri de eklenebilir.[25, 26]

Tablo 3. 2007 DEWS raporuna göre kuru göz şiddet seviyeleri [27]

Kuru Göz Şiddet Seviyesi	1	2	3	4
Rahatsızlık, derecesi, sıklık	Hafif ve/veya çevresel faktörler altında epizodik oluşan	Orta epizodik veya kronik stress veya stress olmadan	Ciddi sıklıkta veya stress olmadan sürekli	Şiddetli ve/veya engelleyici ve sürekli
Vizuel semptomlar	Yok veya hafif epizodik yorgunluk	Sıkıntı verici ve/veya epizodik olarak aktivite kısıtlayıcı	Sıkıntı verici, kronik ve/veya sürekli aktivite kısıtlayıcı	Sürekli ve/veya muhtemelen engelleyici
Konjonktival hiperemi	Yok- hafif	Yok-hafif	+/-	+/++
Konjonktival boyanma	Yok-hafif	Değişken	Belirgin santral	Şiddetli punktal erozyonlar
Kornea /gözyaşı bulguları	Yok-hafif	Hafif debris, azalmış menisküs	Filamenter, keratit, mukus birikintisi, artmış gözyaşı debrisi	Filamenter keratit, mucus birikintisi, artmış gözyaşı debrisi, ülserasyon
Gözkapağı/ meibomian bezler	Meibomian disfonksiyonu bulunabilir	Meibomian disfonskyonu bulunabilir	Sık	Trikiyazis, keratinizasyon, semblefaron
Gözyaşı kırılma zamanı(saniye)	Değişken	≤10	≤5	Hemen
Schirmer testi(mm/5dk)	Değişken	≤10	≤5	≤2

Tablo 4. Kuru göz tedavisinde DEWS II raporunda önerilen algoritma

Step1

- Hastalık, tedavi ve prognoz hakkında eğitim
- Çevresel koşulların düzenlenmesi
- Beslenme modifikasyonu
- Sistemik ve topikal tedavilerin düzenlenmesi
- Lubrikan ajanlar (Eğer meibomian bez disfonksiyonu var ise lipid içeren)
- Göz kapağı hijyeni ve sıcak kompres

Step 2

- Koruyucu içermeyen lubrikan ajanlar
- Çay ağacı yağı veya lotilaner damla (demodex enfestrasyonu varsa)
- Gözyaşı koruma yöntemleri (punktal oklüzyon, nem odası gözlükleri)
- Gece tedavi uygulamaları (örneğin merhem veya nem odası cihazları)
- Ofis tipi fiziksel meibomian uygulamaları/ İntense Pulsed Light (İPL)
- Ilaç tedavisi: Topikal antibiyotik veya antibiyotik/steroid kombinasyon
  Topikal kortikosteroidler (kısa süreli)
  Topikal sekretegoglar
  Topikal nonglukokortikoid immunomodilatör (siklosporin gibi)
  Topikal LFA-1 antagonisti (lifitegrast gibi)
  Oral makrolid veya tetrasiklin antibiyotikler
  Nazal sprey (örneğin vareniklin) (trigeminal parasempatik yol üzerinden kolinerjik nöroaktivasyon).

Step 3

- Oral sekretegoglar
- Otololog serum/ Allojenik serum damla
- Trombositten zengin plazma
- Terapötik kontakt lens (Yumuşak bandaj lensler, Sert skleral lensler)

Step 4

- Topikal kortikosteroidler (daha uzun süreli)
- Amniyotk membran greftleri
- Cerrahi punktal oklüzyon (punktal koterizasyon)
- Diğer cerrahi yaklaşımlar (tarsorafi, minör tükrük bezi transplantı gibi)

Genel ve koruyucu önlemler:

Kuru göz tedavisi, uzun süreli bir süreçtir ve hastaların hem tedavi sürecine hem de hastalığın nedenleri ve seyri konusunda bilinçlendirilmesi önem taşır. Genel ve koruyucu önlemlere uyum sağlanması, tedavi başarısında önemli bir rol oynar.

Göz kırpma egzersizleri, bol su içilmesi, ortam nem ve sıcaklık seviyesinin ayarlanması, ekran pozisyonlarının düzenlenmesi (bilgisayar ekranı, göz seviyesinden 10-15 derece aşağıda), klimalı ortamlardan kaçınılması ve sıvı tüketiminin artılması gibi önlemler, etkili bir tedavinin önemli unsurlarını oluşturmaktadır.

Göz kırpma sayısının artırılması, özellikle monitör başında uzun süre çalışanlar için önerilmektedir; bu kişiler her iki saatter bir kısa mola verip gözlerini sıkıca kapatmaları gözyaşı lipit salınımını artırabilir ve gözyaşı buharlaşmasını azaltarak oküler yüzey sağlığını koruyabilir.

Gözyaşına etki eden sistemik ve lokal ilaçların kullanımı: Beta- blokörler, antihistaminikler, antihipertansifler, antiandrojenler ve östrojen gibi ilaçların kullanımına dair dikkatlı olunmalıdır. [25]

2.2.8.1 Gözyaşı Yetersizliği İçin Tedavi

2.2.8.1a Gözyaşı Replasman Yaklaşımları

Suni gözyaşı tedavileri: Üst gözyaşı ve oküler yüzeyin palpebral konjonktiva kenarında lubrikasyon sağlar ve bu durum göz kapağı temizleycisi epitelyopatisini ortadan kaldırabilir. Kapak temizleyici epitelyopatisi, kuru göz semptomları olan anca kuru göz bulgusu olmayan hastaların %88 kadarında bulunur. [28] Gözyaşı filmini stabilize ederek görmenin optik kalitesini iyileştirir. Ayrıca, psödo anti-inflamatuar etkiye sahiptir; proinflamatuar ajanların uzaklaştırılması ve dilüsyon etkisi ile gözyaşı osmolaritesinin düşmesini sağlar.[25]

Aköz yetmezlik: Aköz yetmezlik tedavisinde kullanılan yöntemler arasında viskozite artırıcı ajanlar, osmotik ajanlar, osmoprotektanlar, antioksidanlar, koruyucular(prezervanlar) ve inaktif ajanlar bulunmaktadır.

Viskozite artırıcı ajanlar: Bu maddeler, gözyaşı film kalınlığını artırarak kurumaya karşı koruma sağlar; oküler yüzeyde gözyaşı tutulmasını destekler, oküler yüzeyin korunmasını sağlar, fizyolojik kornea kalınlığını korur, goblet hücre

yoğunluğunu artırabilir ve kuru göz semptomlarının giderilmesinde etki gösterebilir. Gözyaşı takviyelerinde kullanılan viskozite artırıcı maddeler arasında karbomer 940 (poliakrilik asit), karboksimetil selüloz (CMC), dekstran, hyaluronik asit (HA), HP-guar, hidroksipropil metilselüloz (HPMC), polivil alkol (PVA), polivinilpirplidon (PVP) ve polietilen glikol bulunmaktadır. Yüksek viskoziteli göz damlaları oküler yüzeyde kalma süresini artırabilir; ancak bu durum bazen geçici görme bozukluklarına neden olabilir.[25]

Osmotik ajanlar: TFOS DEWS raporu, gözyaşı osmolaritesinin önemine dikkat çekmişitr. Hipotonik gözyaşı damlaları, kuru gözde nedeniyle oluşan yüzey değişikliklerini geri çevirebilir, goblet hücre sayısını artırabilir, kuru göz semptom ve bulgularını iyileştirebilir, osmolaritenin düşürülmesi başarı kriterleri arasında yer alır.[25]

Osmoprotektanlar: Bu maddeler arasında L-karnitin, betain ve trehaloz bulunur. Trehaloz biyolojik koruyucu madde olarak kabul edilir; kornea ve konjonktiva hücrelerini apoptoza karşı korur ve su tutma kabiliyeti çok yüksektir.

Antioksidanlar: Asetilsistein, vitamin A, selenoprotein B gibi maddeler antioksidan etki sunar ve oküler yüzeyin sağlığını destekler

Koruyucular (Prezervanlar): Benzalkonyumklorür (BAK) en yaygın kullanılan koruyucu maddedir. BAK'ın korneal ve konjonktival epitel hücre apopotozunu indükleyebileceği, korneal sinirlere zarar verebileceği, korneal yara iyileşmesni geciktirebileceği, gözyaşı filmi stabilitesine müdahale edebileceğive goblet hücrele kaybına neden olabileceği hem in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir.[25]

Lipid yetmezlik tedavisi: Gözyaşı filminin doğal lipid tabakasının en iyi şekilde taklit edilebilmesi için oküler lubrikan formülasyonlara trigiliserit, doymuş ve doymamış yağ asitleri ve fosfolidler gibi çeşitli lipidler dahil edilmiştir. Lipid içieren damlalar emülsiyonlar olarak formüle edilir. Emülsiyonlar, yağ ve su gibi başka bir sıvı içinde ince bir şekilde dağılmış, çözünmeyen sıvılar olarak tanımlanır. [25] Özellikle lipid içerikli damlalar evaporatif kuru gözde tercih edilmelidir.[29]

Biyolojik içerikli formülasyonlar: Kan bazlı göz damlalarının, göz yüzeyine yönelik çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanımı son yıllarda oftalmik uygulamada

giderek artan şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu damlaların kullanımın ardındaki temel neden, büyüme faktörleri gibi metabolik olarak aktif maddelerin sağlanarak hücresel proliferasyonun ve hücre göçünün uyarılmasıdır. Kan kaynaklı göz damlaları, kuru göz hastalığı, kornea ülseri, kalıcı epitel defekti, nörotofik keratit, oküler yüzey yanığı, tekrarlayan kornea erozyonu ve limbal kök hücre yetmezliği gibi oküler yüzey bozuklukların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Hastalığın evresine bağlı olarak, tedavi sıralamasında üçüncü basamak olarak kullanılmaktadır.[30] Bu kapsamda kullanılan biyolojik içerikli ürünler arasında otolog serum, allojenik serum, umrikal kord serum ve trombositten zengin plazma yer almaktadır.

Serumun bileşimi, gözyaşı ile oldukça benzerdir ve birçok konsatrasyonları aynıdır; ancak, serum ve gözyaşı arasında bazı farklılıklar mevcuttur. Serum, gözyaşına kıyasla daha yüksek seviyelerde Avitamini, lizozim, transforme büyüme faktörü beta (TGF- β) ve fibronektin içerirken; gözyaşında ise serumdan daha fazla imminoglobulin A (IgA), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve C vitamini bulunmaktadır.[31]

Tablo 5. Gözyaşı ve serum içeriğinin karşılaştırması[31]

	Gözyaşı	Serum
pH	7.4	7.4
Osmolarite	298	296
EGF (ng/ml)	0.2-0.3	0.5
TGF β (ng/ml)	2-10	6-33
Vitamin A (mg/ml)	0.02	46
Fibronektin (µg/ml)	21	205
Lizozom (mg/ml)	1.4	6
İmmunoglobulinA(µg/ml)	1190	2
IGF-1(ng/ml)	157	
Substans P(ng/ml)	0.157	0.071
NGF (pg/ml)	468	54

Otolog Serum: Otolog serum göz damlaları, en sık kullanılan kan ürünüdür ve antikoagülan kullanılmadan toplanan kanın doğal pıhtılaşma süreci ile elde edilir; gözyaşında bulunan pek çok faktörü içerir. Otolog serumun bileşimi gözyaşına benzer bir yapıya sahip olup çoğu konsatrasyon eşdeğerdir; serumda gözyaşına kıyasla daha fazla Avitamini, lizozim, TGF- β, fibronektin, daha az immünoglobulin A, epitelyal büyüme faktörü (EGF) ve C vitamini bulunmaktadır. [30, 32]Otolog serum, hastanın kendi periferik kan serumundan hazırlanır. Pıhtılaşma süresi, santrifüj parametreleri, seyreltme, saklama süresi ve sıcaklık gibi üretim yöntemler, nihai ürünün kalitesini ve özellikleri belirleyen faktörlerdir; ancak otolog serum hazırlanması için teknik detaylarda henüz tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Çeşitli çalışmalarda önerilen uygulama, hastadan 50-100 ml tam kan alınmasını ve tam pıhtılaşmanın sağlanması için oda sıcaklığında 2 saat bekletilmesini içerir. Ardından, kan 15 dakika boyunca 3000g'de santrifüj edilerek serum tamamen katı bileşenlerinden ayrılır. İstenilen konsatrasyona ulaşmak için dengeli tuz çözeltisi (BSS) veya izotonik tuzlu su eklenebilir. Otolog serum, -20 °C'de maksimum 3 ay saklanmalıdır ve A vitamini bozulmasını önlemek için ışıktan uzak tutulmalıdır.[30]

Seyreltme: Otolog serum, potansiyel olarak anti-proliferatif faktörlerin (örneğin TGF- β) seviyelerini fizyolojik bir konsantrasyona düşürmek amacıyla seyreltilmektedir. Bu faktörler kornea iyileşmesini yavaşlatabilir ve kornea stromal fibrozisi ile opaklığını artırabilir. Ancak serumun seyreltilmesi, trofik faktörlerin seviyelerini azaltarak potansiyel faydalı etkinliklerini sınırlayabilir.[33] Otolog serum üzerine yapılan dört klinik denemeyi inceleyen bir Cochrane raporunda, tüm çalışmalarda %20 seyretme kullanımını bildirmişitr.[34] Daha yüksek konsantrasyonlar (%50-100) ile yapılan çalışmalarda ise mükemmel klinik etkinlik ve ciddi yan etki görülmediğini rapor etmiştir. [35]

Saklama: Epiteliyotrofik faktörlerin aktivitesini korumak için serum flakonlarının dondurularak saklanması önemlidir; bu faktörlerin 20 °C' de 6 ay boyunca saklandığında etkinliğini koruduğu gösterilmiştir.[30]

Klinik sonuçlar: Yapılan çalışmalar, otolog serumun dirençli kuru göz hastalığı, nörotrofik keratit, farklı nedenlere bağlı kalıcı epitel defekti (örneğin refraktif cerrahi sonrası, perforan keratoplasti sonrası ve diğer cerrahiler), tekrarlayan

kornea erozyonu gibi durumlarda etkili olduğunu göstermiştir.[30]

Allojenik serum: Allojenik kaynaklardan elde edilen serum damlalarının kullanılma nedeni, periferik venöz erişimi zor olan hastalar veya antikoagülan ilaç kullanan veya koagülasyon faktörü eksikliği ya da hematolojik hastalıkları bulunan hastalar için otolog seruma alternatif bir seçenektir. Ayrıca, bir diğer gerekçe olarak serum kaynaklı otoantikorların ve proinflamatuar sitokinlerin oküler yüzeye kasıtlı olarak uygulanmasının olası olumsuz etkileri de vurgulanmaktadır. Allojenik kaynaklar arasında, erişkin donörlerden alınan periferik kan ve doğum sırasında umbrikal damarlardan toplanan kordon kanı bulunmaktadır. Allojenik serum kullanımı durumunda, donör ile alıcılar arasında hematoimmunolojik açıdan ABO antijen uyumunu sağlamak için tüm kan gruplarınn eşleştirilmesine yönelik prosedürler uygulanmalıdır. [30]

Trombositten zengin plazma: Trombositten zengin plazma (PRP) temel bileşenleri, hücre büyümesini ve işlevini teşvik ederek normal iyileşme sürecini hızlandıran ve güçlendiren özelliklere sahip trombositler ve büyüme faktörleridir; bu özellikleri sayesinde semptomların hızlı bir şekilde hafifletilmesini sağlar.[3] Trombositler, biyolojik olarak aktif büyüme faktörlerinin bir rezervuarıdır ve yaraiyileşme sürecinde önemli bir rol oynar. Bunun durum, α- granüllerinde yüksek konsatrasyonda büyüme faktörleri ve sitokinler, özellikle PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü), TGF -β (transforme edici büyüme faktörü-beta), epitelyal büyüme faktörü (EGF) ve trombosit faktör IV gibi maddelerden kaynaklanmaktadır. [30] Büyüme faktörleri, hücre hüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücre çoğalmasını düzenleyen biyolojik ajanlardır. TZP'den salınan büyüme faktörleri hücre içine veya çekirdeğe girmezler; dolayısıyla mutajenik özellik göstermezler. TZP sadece normal iyileşme süreçlerini daha hızlı uyarılmasını sağlar. Bu nedenle, TZP'nin tümör oluşumuna yol açmadığı kanıtlanmıştır.[36]

TZP, trombositlerin yara iyileştirici özelikleri sayesinde ortopedi, dermatoloji ve maksillofasiyal cerrahi gibi çeşitli kliniklerde kullanımı bulunmaktadır. [3] Oftalmolojide ise yara iyileşmesini desteklemek için oküler yanık hastalarında subkojonktival olarak uygulanmıştır ve TZP'nin hızlı epitelizasyon sağladığı, yanıklarda konjonktival skarlaşma süresini belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir.[37]

Trombositler doğrudan trombositten zengin plazma olarak kullanılabilirken, diğer yöntemler trombosit jeli ve relesantları (releasate, lysate) kullanımıdır. Trombosit jeli, TZP'ye trombin ve kalsiyum eklenerek fibrinojenin fibrine dönüşmesi ile oluşturulur. Trombosit relesatları ise trombositlerin, trombin ya da dondurularak çözündürme yöntemi (-80 °C 1 saatte termal şoklama ve +4 derecede çözündürme) ile aktive edilmesi sonucu elde edilen sıvı ürünlerdir. Bu işlem trombositleri lizise uğratarak trombosit kaynaklı büyüme faktörülerini açığa çıkarır.[9]

Hastanın venöz kanından yaklaşık 30 mL kan, trombosit aktivasyonunu önlemek amacıyla %3,2 sodyum sitrat içeren tüplere alınır. İlk santrifüj işlemi düşük hızda gerçekleştirilerek tam kan üç katmana ayrılır: üst katman trombosit fakir plazma (PPP) adı verilen katman; beyazımsı renkte, beyaz kan hücreleri (WBC) açısından zengin ince bir ara katman olan 'buffy coat' ve alt katman çoğunlukla kırmızı kan hücrelerinden (RBC) oluşur. Üst katman ve yüzeyel buffy coat, daha yüksek hızlarla ikinci bir santrifüjden geçer ve trombositler konsatre edilir. Üstteki 2/3 hacim atılırken, alt 1/3 tüp hafifçe sallarak homojenize edilir ve TZP oluşturulur. Ürün, seyreltilmemiş veya dengeli tuz çözeltisi (BSS) içinde seyreltilmiş olarak kullanılabilir, şişe veya tüplerde 4 °C'de bir hafta veya daha uzun süreler için -20 °C'de saklanabilir.[30]

TZP'nin, şiddetli kuru göz hastalığında klinik sonuçlarının otolog serum ile karşılaştırlabilir düzeyde olduğu ve epitelyotropik faktörlerin standart saklama koşullarında stabilitesini koruduğu gösterilmiştir. Her iki tedavi seçeneğinde de üç büyüme faktörünün (EGF, PDGF, VEGF) ve fibronektinin -20 °C' de en az 3 ay boyunca stabil kaldığı tespit edilmiştir. Bu, TZP ve otolog serumun uzun süreli saklama koiullarında güvenle kullanılabileceğini doğrulamaktadır. Ayrıca, 4 °C'de saklandığında TZP'deki EGF, fibronektin ve PDGF-AB'nin başlangıç konsatrastonlarına göre arttığı belirlenmiştir. Özellikle TZP'deki EGF'nin konsantrasyonunun 3 katına kadar arttığı ve otolog serumdaki seviyeleri geçtiği rapor edilmiştir. Benzer şekilde, TZP'nin -20 °C' de saklanması durumunda da EGF seviyelerinin 3 katına kadar arttığı gözlenmiştir. Bu artışların, TZP'deki trombositlerin aktivasyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. TZP, trombositlerle zenginleştirlmiş kan plazmasından oluşur ve trombosit aktivasyonu, saklama süresi, sıcaklık veya kalsiyum klorür eklenmesi gibi belirli koşullarda gerçekleşebilir. Bu bulgular, PRP'nin taze hazırlanmış hali yerine dondurulmuş veya soğutulmuş halde kullanılmasının daha

faydalı olabileceğini önermektedir. [38] Bu tür saklama yöntemleri, hem klinik pratikte kullanım kolaylığı hem de hasta tedavisinde etkinlik açısından önemli bir avantaj sunmaktadır.

2.2.8.1.b Gözyaşı Koruma Yaklaşımları

Punktum kapatılması: Punktumlardan birinin veya her ikisinin geici veya kalıcı olarak tıkanması, göz yaşı drenajını engelleyerek gözyaşının oküler yüzeyde tutulmasını sağlamak amacıyla uygulanır. Ancak, oküler yüzey inflamasyonu varlığı durumunda punktal oklüzyonun kullanımı tartışmalıdır. Punktal oklüzyon, tıkaçlar veya cerrahi yöntemlerle gerçekleştirilebilir.[25]

Nem koruyucu gözlükler ve nemlendiriciler: Nem odası gözlükleri, gözyaşı evaporasyonunu yavaşlatmak amacıyla nemli bir ortam sağlayan ve oküler yüzeydeki hava akışını en aza indiren özel olarak tasarlanmış gözlüklerdir.[25]

Skleral kontakt lensler: Rijit gaz geçirgen skleral lensler, lens ile oküler yüzey arasında yapay bir gözyaşı rezervuarı oluşturabilme özelliği sayesinde, orta ve şiddetli kuru göz tedavisinde etkili bir seçenek olarak kullanılabilir. Bu lensler, göz yüzeyini koruyarak nemlendirme sağlar ve semptomların hafifletilmesine yardımcı olur.[25]

2.2.8.1.c Gözyaşı Stimülasyonu Yaklaşımları

Topikal sekretagoglar (Aköz ve müsin):

Diquafosol tetrasodyum (Diquas; Saten, Osaka, Japonya): Pürijenik P2Y2 reseptöre agonisti olarak görev yapan bu ajan, kojonktival epitel hücreleri ve goblet hücrelerinden aköz ve müsin salgılanmasını uyarır. (ABD Faz3 aşamasında)

Rebamipid oftalmik süspansiyon (Mucosta, Otsuka Pharmaceutical, Chiyoda, Japonya): Kornea epitel hücrelerinde müsin benzeri glikoproteinlerin üretimini teşvik eden ve MUC1, MUC4, MUC6 ekspresyon seviyelerini artırarak müsin salgısını destekleyen bir müsin sekretagogudur. (ABD Faz3 aşamasında) [25]

Lipit stimülasyon: İnsulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) in vitro meibomian bezi hücreleri üzerinde lipi uyarıcı etkilere sahiptir. Ayrıca, androjenler de meibomian bezlerinin salgısını artıcı etkilere sahiptir.[25]

Oral sekretogoglar: Oral pilokarpin ve sevimeline, muskarinik asetilkolin reseptör agonistleridir. Oral sekretagogların etkinliği, oral kuruluk tedavinde, oküler kuruluk tedavisine kıyasla daha fazla görülmektedir.

Nazal nöral stimülasyon: Temel olarak nörostimülatör, burun boşluğundaki trigeminal duyu nöronlarına elektriksel uyarılar göndererek lakrimal bez üretim sistemini harekete geçirir. TrueTearTM intranazal gözyaşı (Allergan, Parkway parsippany, ABD) FDA tarafından onaylanmıştır. [39]

2.2.8.2 Kapak ve Kirpikli Kenara Yönelik Tedavi:

Kapak hijyeni, sıcak kompresler, kapak ile meibomian bez masajı: Meibomian bez hastalığının geleneksel tedavisi, sıcak kompreslerin uygulanması, kapak hijyeninin iyileştirilmesi ve nazik masajla tıkanmış meibumun çıkarılmasını içerir. Sıcak kompresler göz kapağı sıcaklığını artırarak lipid viskozitesini azaltır ve gözyaşı filmi lipid seviyelerini yükseltir. Daha sonra göz kapaklarına yapılan dijital masaj, meibomian bez kanalındaki tıkanıklıkları gidererek bezlerin normal salgı yapmasına olanak tanır. Kapak hijyeni için eskiden bebek şampuanları ile yıkama önerilmekteydi; ancak goblet hücre fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu için artık özel kapak temizleme solüsyonları tercih edilmektedir. [40]

Tekrasiklin tedavisi

Tetrasiklin, geniş spektrumlu antibiyotiktir. Etki mekanızması, lipolitik ekzoenzim üreten bakterileri azaltmak, lipaz üretimini engellemek, kollajenaz, fosfolipaz A2 ve makriks metaloproteinaz (MMP) aktivitelerini düşürmektir. Özellikle meibomian bez hastalığı, rozasea ve blefarit tedavisinde kullanılmaktadır. [25]Yan ekileri arasında özefajit gibi gastrointestinal problemler, fotosensitivite yer alır. Düşük doz kullanımı bu tür yan etkilerin görülme sıklığını azaltabilir.[41] Yapılan prospektif, randomize bir çalışmada meibomian bez disfonksiyonu olan hastalarda topikal azitromisin ve oral doksisiklin ile oküler yüzey hastalığı belirtileri ve semptomlarının

iyileştiği gözlemlenmiştir.[42]

Oral Omega-3 Yağ Asitleri: Beslenme ile lipid alınımının düzenlenmesi, meibomian gland disfonsksiyonun tedavisi olarak meibum lipid bileşimini olumlu yönde etkileyebilir. Bu nedenle, oral omega 3 esansiyel yağ asitlerinin takviyesi, meibomian bez fonksiyonlarını desteklemek ve kuru göz semptomlarını hafifletmek amacıyla potansiyel bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.[40]

Fiziksel tedavilar: İPL (İntense Pulsed Light) (Yoğun Atımlı Işık) tedavisinde fototermal etki ile nörotrasmitter tetiklenmesi ve meibomian bezlerin iltihaplanmasını azaltmaya ve telenjektaziyi iyileştirmeye yardımcı olur.[40]

Lipiflow Termal Pulsasyon Sistemi (TearScience, ABD): kalın meibomium dışarıya çıkarılmasına yardımcı olmak için aynı anda üst ve alt palpebral konjonktival yüzeylere ısı uygulamasıyla tıkanmış meibomian bezlerin açılmasını sağlar.[40]

2.2.8.3 Anti-inflamatuar Tedavi:

Orta şiddetteki kuru göz hastalarının büyük kısmında, genellikle oküler yüzey ve lakrimal bezlerde subklinik inflamatuar reaksiyonu gözlemlenmektedir. Bu nedenle, oküler yüzey hasarı ve inflamasyonun neden olduğu kısır döngüyü durdurabilmek için orta ve şiddetli kuru göz hastalarında antiinflamatuar tedaviye gereksinim duyulmaktadır.

Topikal glukokortikodiler: Prezervan içermeyen topikal kortikosteroid preparatlar, ön segment inflamasyonunu modüle etmek amacıyla kullanılabilir. Yan etki profili açısından (katarakt, göz içi basıncı artması gibi) bu preparatlar, kısa süreli ve tekrarlanan tedavi şeklinde uygulanmalıdır. Bu tür durumlarda, yüzey etkili steroidler florometolon, loteprednol gibi ajanlar tercih edilmelidir.[43]

Glukokortikodi olamayan immunomodülatörler:

Siklosporin: T hücre proliferasyonunu inhibe eder ve kalsinörin aktivitesini engelleyerek proinflamatuar sitokinlerin salınımını önler. Topikal siklosporin göz damlaları, kuru göz sendromu tedavisi için endikedir. Günde 2 kez %0.05 topikal siklosporin göz damlalarının refleks gözyaşı üretimi (anestezisiz Schirmer testi),göz yaşı kırılma zamanı, goblet hücre yoğunluğu, korneal floresein boyanması ve OSDİ (Oküler yüzey hastalık indeksi) skorlarında iyileşme sağladığı görülmüştür.[44]

%0.05’lik ve %0.1’lik formlarında siklosporinin günde iki kez kullanımı Sjögren sendromuna bağlı veya Sjögren senromuna bağlı olmayan orta ve ileri derecede kuru göz hastalarında hastalığın semptomlarını ve bulgularını iyileştirdiği gösterilmiştir.[45]

Takrolimus: Siklosporin gibi T hücre inhibisyonu sağlar. Sistemik takrolimus, genellikle otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olup, oftalmolojideki klinik kullanımı ise T hücre aracılı otoimmün üveitin tedavisi, alerjik blefarokonjonktivit, kornea allogreftinin sürekliliğini sağlama ve kronik nakil sonrası graft versus hos hastalığı ile sınırlıdır. Takrolimusun keratkonjonktivitis sikka tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir ve siklosporin dirençli ve intolerans olgularda bir seçenek olarak kullanılabilir. %0.03 topikal takrolimus 1*1 veya 2*1 takrolimus ile siklosporin ile benzer etkiler gösterebildiği bildirilmiştir.[46]

2.2.8.4 Cerrahi tedavi

Cerrahi yöntemleri arasında tarsorafi gibi kapak düzeltmeleri, konjonktivoşalazis için cerrahi tedavi, esansiyel blefarpspazm için botulinum nörotoksin uygulamalari, tükrük bezi transplantasyonu ve lakrimal drenaj sisteminin cerrahi oklüzyonu bulunmaktadır.[25]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2023- Aralık 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Tascıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Kornea Birimi'nde dirençli kuru göz hastalığı olup, trombositten zengin plazma tedavisi uygulanan 64 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi ve elde edilen veriler kaydedildi. Hastalar damla tedavisi alanlar (Grup1) ve subkonjonktival tedavi uygulananlar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmamızda Helsinki Deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama şartlarına uyuldu. Hastalarımıza uygulanacak tedavi hakkında gerekli bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Tascıoğlu Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan E-48670771-519.99-229790630 sayılı 22.11.2023 tarihli etik kurul onayı alındı (Ek-1)

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterler: 18 yaş üstü, damla ve jel formunda suni gözyaşı ve topikal siklosporin tedavisine rağmen OSDI skoru ≥ 23 (en az orta düzeyde kuru göz semptoları olan) ve anormal göz yüzeyi boyanması olan (Oxford skalası ≥2) dirençli kuru göz hastaları

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

Kontakt lens kullanan

Aktif alerjisi ve oküler enfeksiyonu olan

Herhangi bir nedenle trombosit sayısının yetersizliği

Antiplatelet ilaç kullanan

Kan yolu ile bulaşıcı hastalık olan (HBV, HIV, HVC)

Antiglokomatöz ilaçlar gibi diğer göz damlaları kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2 Çalışma Protokolü

Kliniğimizde kuru göz tanısı ile takip edilen damla ile jel formunda suni gözyaşı ve topikal siklosporin kullanan; biyomikroskopik değerlendirmede anormal korneal boyanması olan (Oxford skalası ≥ 2), non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı ≤ 10, OSDI skoru ≥ 23 (en az orta düzeyde göz kuruluğu) kriterlerini karşılayan hastalara suni gözyaşı tedavisi yerine trombositten zengin plazma tedavisi başlanmaktadır. Damla tedavisini tolere edemeyen veya kullanamayan hastalara ise subkonjonktival tedavi uygulaması önerilmektedir. Bu hastalarda tedavi öncesinde ve sonrasında düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (Snellen eşeli ile), Schirmer testi, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, OSDİ skoru, Oxford derecelendirmesi kullanılarak floresein ile korneal ve konjonktival boyanma, konjonktival hiperemi, meibografi verileri kaydedilir.

Schirmer testi, standart Schirmer test kağıdı alt forniks lateral 1/3 kısmına yerleştirilir ve topikal anestezi uygulamaksızın 5 dakika bekletilir; ardından Schirmer kağıdının ıslanan kısmı ölçülülür. 10 mm' nin altındaki değerler, aköz gözyaşı eksikliği göstergesi olarak değerlendirilir.

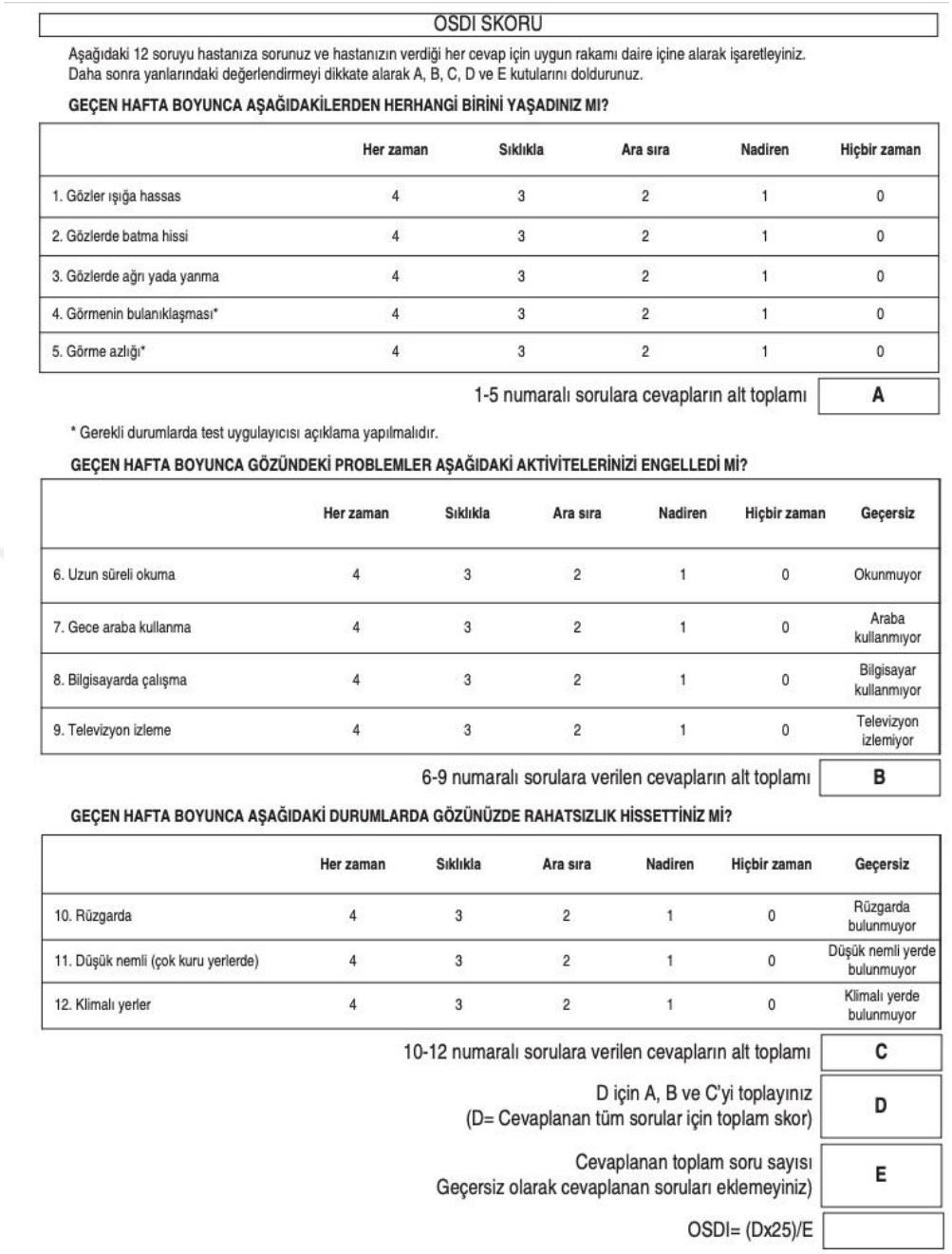
Hastalara OSDİ (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi) (Şekil 2) anketi uygulanarak subjektif olan semptomların şiddeti belirlenir. OSDİ anketi, kuru göz semptomlarının sıklığı ve şiddetinin sorgulayan, tedaviye yanıtı değerlendirmede ve hastalığın takibinde kullanılan, aynı zamanda hastalığın şiddetini derecelendirebilen, 12 soruluk ve 3 bölümden oluşan bir ölçektir. İlk bölüm 5 sorudan oluşmakta olup kuru gözle ile ilgili

şikayetlere odaklanır; ikinci bölüm 4 sorudan oluşur ve bu şikayetlerin günlük aktiviteleri ne derece engellediğini inceler. Üçüncü bölüm ise 3 sorudan oluşarak şikayetleri tetikleyen faktörleri sorgular. Tüm sorular şikayetlerin sıklığına göre puanlandırılmaktadır. İkinci bölümde aktiviteler yapılmıyorsa veya üçüncü bölümde belirtilen tetikleyicilere maruz kalınmıyorsa ilgili sorular geçersiz sayılır ve puanlama geçerli sorular üzerinden hesaplanır. (Şekil 2)

OSDİ skoru: Cevaplanan toplam soruların puanı x25 / cevaplanan soru sayısı

Sonuçlar 0-100 arasında bir ölçek üzerinde değerlendirilir ve skor yükseldikçe kuru gözün şiddeti artmaktadır. Normal: 0-12 puan, Hafif: 13-22 puan, Orta: 23-32 puan, Şiddetli: 33-100 puan.

Biyomikroskop muayenesinde Oxford skalasına göre floresein ile kornea ve konjonktiva boyanması kaydedilir. (Şekil 3). Bulbar hiperemi seviyesi, Efron derecelendirme ölçekleri kullanılarak değerlendirilir, bu ölçek 5 puanlık bulbar kızarıklık fotoğrafik skalasına sahiptir; bu skalada 0 hiperemi olmadığını gösterirken, 1: çok hafif, 2: hafif, 3: orta ve 4: şiddetli hiperemiyi ifade etmektedir. (Şekil 4)



OSDI SKORU

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

GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?

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

1-5 numaralı sorulara cevapların alt toplamı **A**

* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapılmalıdır.

GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?

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

6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı **B**

GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?

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

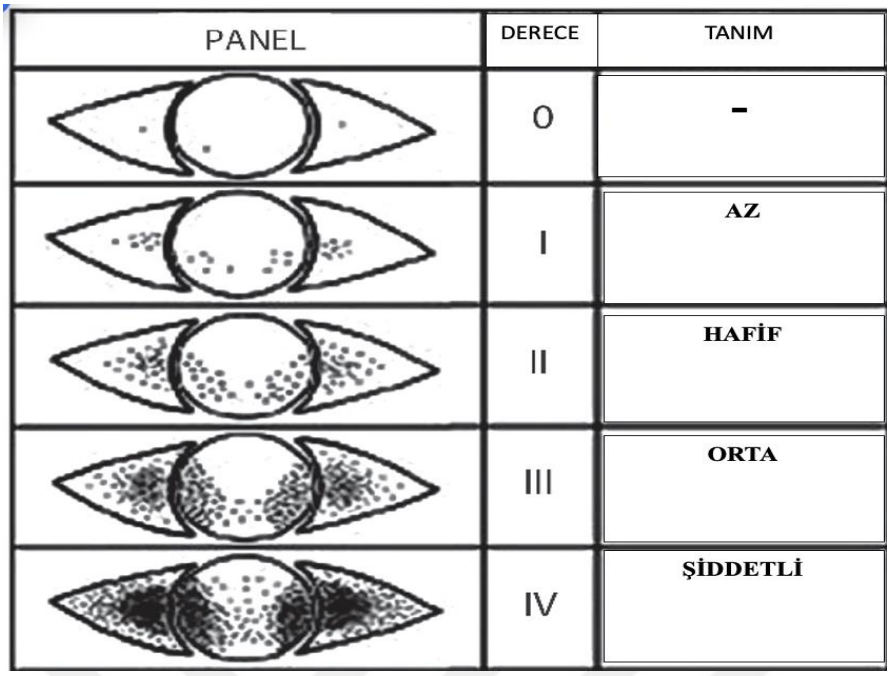
10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı **C**

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

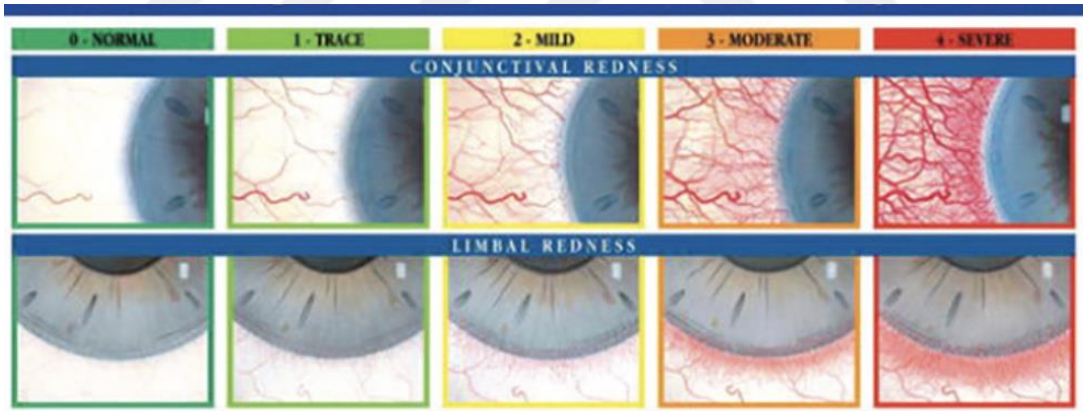
Cevaplanan toplam soru sayısı
Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz) **E**

OSDI= (Dx25)/E

Şekil 2. OSDİ (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi) skorlaması (Allergan Inc., Irvine, Calif)



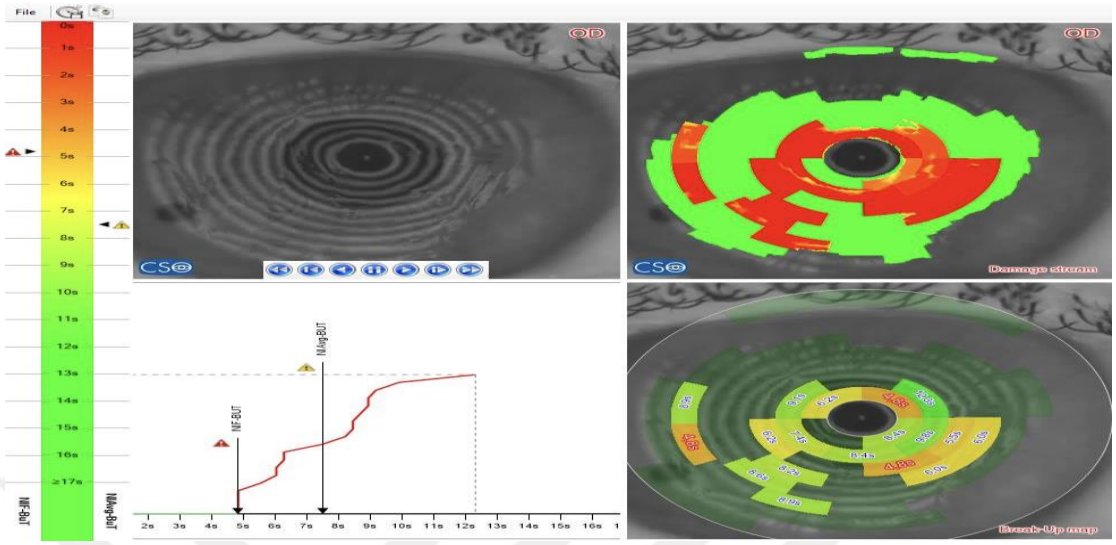
Şekil 3. Oxford derecelendirmesi, korneal ve konjonktival boyanma



Şekil 4. Konjonktival hiperemi derecelendirmesi

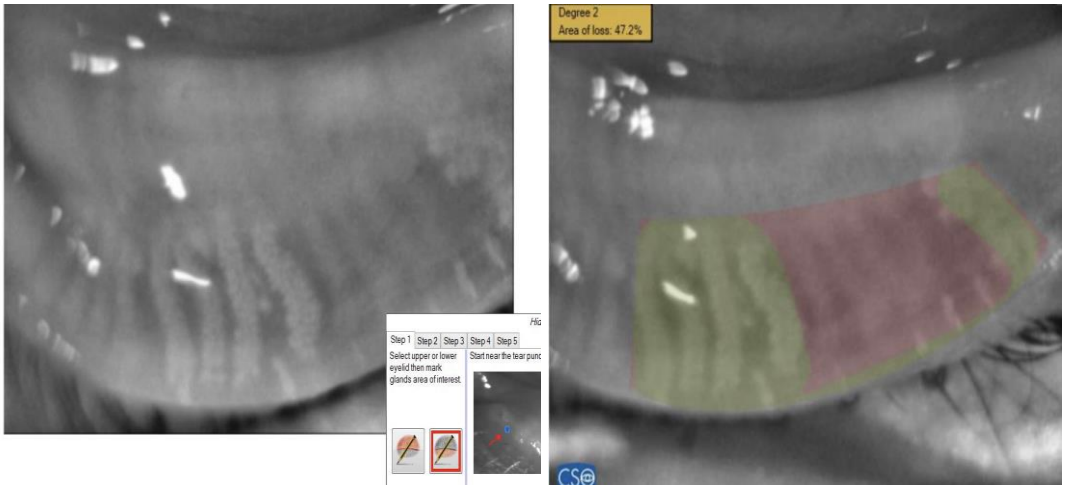
Hastanın gözyaşı kırılma zamanı, non- invaziv yöntemle belirlenir. Hasta, Sirius topografi cihazı (Sirius Scheimpflug kamera sistemi, Schwind, Kleinostheim, Almanya) konsoluna çenesini ve alnını yerleştirdikten sonra hastaya iki kez gözünü açıp kapatmasını sonrasında durabildiği kadar gözlerinin açık kalması gerektiği

söylenir. Gözyaşının film tabakasının ilk kırıldığı zaman değerlendirmeye alınır.



Şekil 5. Sirius topografi cihazı ile Non- invaziv Gözyaşı Kırılma Zamanı Tayini

Ayrıca hastaya Sirius topografi cihazında ikinci bir ölçüm daha yapılarak meibomian bez disfonksiyonu değerlendirilmiştir. Hastanın alt göz kapağı çevrilerek infrared ışık ile meibomian bezleri görüntülenir. Tarsal bölge, Sirius'taki program ile işaretlenip meibomian bezlerin bulunduğu alanlar tekrar belirlenerek kayıp oranı yüzde olarak kaydedilir. Cihaz tarafından gradeleme yapılır. Meibomian bezlerin kaybı evre 0 (kayıp yok), evre 1(<%25), evre 2 (%25-50), evre 3(%50-75), evre 4 (>%75) olarak değerlendirilir.



Şekil 6. Sirius topografi ile alt kapak Meibomian bez görüntülenmesi

3.3 TZP Hazırlanması

Trombositten zengin plazma hazırlığında, FDA onaylı Dr.PRP- Curamed PRP sistemi kullanılmıştır. Hazırlık aşamasında 20cc'lik bir enjektöre 2cc antikoagülan eklenir. Daha sonra hastadan 1'cclik kan alınarak toplamda 20 cc hacim elde edilir. Alınan kan Dr.PRP kiti üzerindeki 20cc seviyesine gelecek kadar kitin üzerindeki enjeksiyon kısmından enjekte edilir. İlk santrifüjleme 3200 RPMde kadınlarda 3 dakika, erkeklerde 4 dakika şeklinde yapılr ve plazma tabakası ile kırmızı kan hücresi birbirinden ayrılır. İlk santrifüjden sonra plazma ve kırmızı kan hücresi tabakalarının ayrılma çizgisi tespit edilir. Bu ayrılma çizgisinin yükseklik ayarı, kitin en altındaki ayarlama başlığı ile ileri geri hareket ettirilerek yapılır. Ayrılma çizgisi doğru şekilde ayarlandıktan sonra başlık saat yönünde çevirilerek sabitlenir. Tamamen sıkıştırılıp kapanmış PRP kiti santrifüj makinesine karşılıklı denge sağlayacak şekilde ikinci santrifüj için yerleştirilir. İkinci santrifüj 3200 RPM de 6dk şeklinde gerçekleştirilir. PRP kiti ayrılmış plateletten zengin ve fakir plazma karışmasını önlemek amacıyla düz bir şekilde tutulur. En üstteki silikon kapak açıldı ve 5 cmden uzun iğne ucu olan 10

cc'lik bir enjektör kullanılarak plateletten fakir plazma üst tabakadan çekilir ve 4 cc'lik trombositten zengin plazma içerde bırakılır Kalan 4cclik kısım 20 cclik bir enjektöre alınarak ara bağlantı ile 10cc serum fizyolojik ile karıştırılarak seyretlme yapılır. Hazırlanan TZP, tek kullanımlık kahverengi göz damlası şişelerine doldurulur. Damlaların, kullanım öncesinde -20 °C'de dondurularak saklanması, kullanımından önce +4°C'ye çıkarılarak çözdürülmesi gerektiği belirtilir. Ürün, poşetler içinde kullanım talimatlarıyla birlikte teslim edilir.

3.4 Tedavinin Uygulanması

Damla tedavisi alan hastalara, 40 adet tek dozluk tüp halinde bulunan şişeler teslim edilir. Hastalara damlalarını günde 3-4 kez bir damla her iki göze uygulamaları belirtilir. Kullanılmak üzere açılan şişenin +4 °C'de, kalanlarının ise -20 °C'de muhafaza edilmesi konusunda uyarılır. Hastalar kullandıkları tek tüpü günlük kullanmaları, diğer gün için -20 °C'de saklanan tüplerden birini alması ve yeni kullanım için buzunu çözdürmeleri için bilgilendirilir.

Subkonjonktival tedavi için, hastanın gözü proparakain hidroklorür (Alcaine %0.5 Steril Oftalmik Solüsyon) ile lokal anestezi yapılarak uyuşturulur. Steril bir insülin enjektörüne 30G sarı iğne ucu takılarak TZP enjeksiyonları subkonjonktival alana uygulanır. Enjeksiyon sırasında, alt fornikse 500 mikrolitre, perilimbal alanın her bir kadranına ise 100 mikrolitre TZP enjekte edilir. İşlem sonrası hasta kısa bir süre izlenir. Yan etki görülmeyen hastalara kontrol günü verilir.

3.5 Tedavi Sonrası Kontrol

İlk bir ayın sonunda, hastaların ilk kontrolleri gerçekleştirilir. Rutin oftalmolojik muayenelerine ek olarak OSDİ semptom skorlama anketi, Schirmer testi, non-invaziv

gözyaşı kırılma zamanı ölçümü, Oxford derecelendirmesi ile floresein ile korneal ve konjoktival boyanma değerlendirmesi, konjonktival hiperemi ve meibografi ile meibomian glandlar değerlendirilir. Şikayetleri devam eden ve OSDİ skoru ≥23, Oxford skalasına göre grade 2-3 üzeri olan hastalara tedavi devam edilir. Tedavinin üçüncü ayında, aynı testler yeniden yapılarak durumları değerlendirilir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 15.0 (statistical package for social sciences) for Windows programına kaydedilerek analiz edildi. Verilerin analizinde ilk olarak hangi testlerin (parametrik/ nonparametrik testler) uygulanacağına karar vermek için karşılanması gereken varsayımlar test edildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişken için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlamadığından bağımsız iki grupta Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Bağımlı gruplarda ikiden çok grupta sayısal değişkenlerin analizleri farklar normal dağılım koşulunu sağlamadığından Friedman Testi ile analiz edildi. Bağımlı iki grupta farkların analizleri Wilcoxon Testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. İkiden çok bağımlı grupta oranlar Cochran’s Q testi ile analiz edildi. Alt grup analizleri McNemar Testi ile incelendi. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında 0.05 anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanılmıştır

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında, damla şeklinde TZP kullanan 33 hasta ve subkonjonktival TZP uygulaması yapılan 31 hasta olmak üzere toplamda 64 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Her iki gruptan elde edilen toplam 64 hastanın 128 gözü çalışmaya dahil edildi.

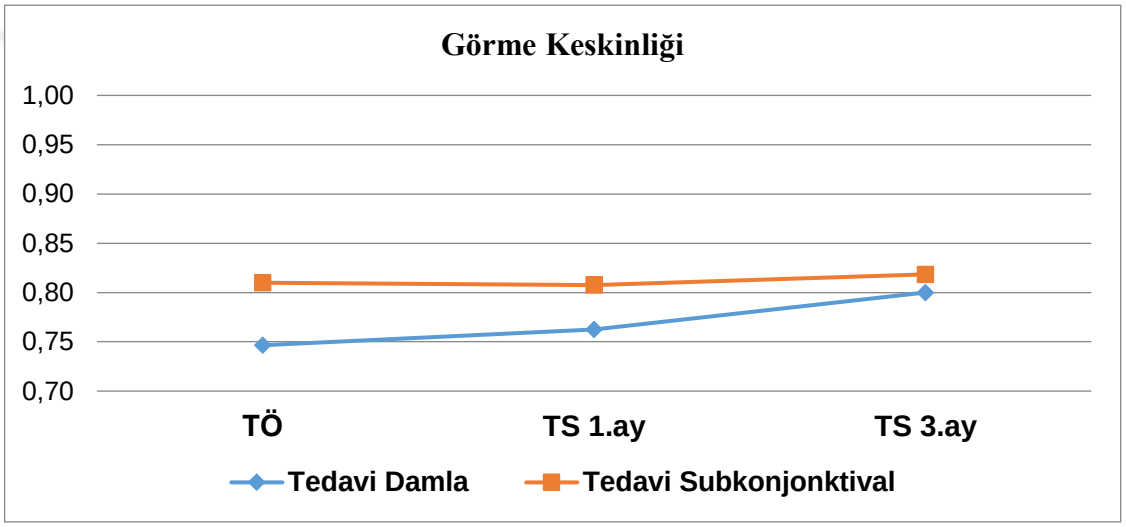
Damla uygulanan gruptaki hastaların 28'si kadın (%85), 5'ü erkek (%15); subkonjonktival tedavi uygulanan grupta hastaların 29'u kadın (%95), 2'i erkek (%5) idi. Damla grubundaki hastaların yaş ortalaması 56.45±8,78, subkonjonktival grubunda ise 55.80 ±7.68 yıl idi. Yaş ve cinsiyet bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0.05$)

Damla tedavisi grubunda 23 romatoit artrite sekonder Sjögren (%69), 3 primer Sjögren hastası (%9) bulunurken; subkonjonktival tedavi grubunda ise 12 romatoit artirite sekonder Sjögren (%38), 9 primer Sjögren hastası (%29) bulunmaktaydı. Özellikle primer Sjögren hastalığı subkonjonktival grupta daha yaygın görülmektedir.

Damla tedavisi grubunda Snellen eşeline göre görme keskinliği zaman içinde incelendiğinde, tedavi öncesi 0.75±0.27, 1. ay değeri 0.76±0.25 ve 3. Ay değeri 0.80±0.22 olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde, görme keskinliği açısından istatistiksek anlamlı bir değişiklik tespit edilmiştir ve 3.ay görme keskinliği tedavi öncesi ve 1.aya göre anlamlı olarak yüksekti. ($p=0.001$) Subkonjktival tedavi grubunda tedavi öncesi 0.81±0.23, 1.ayda 0.81±0.24 ve 3 ayda 0.82±0.30 olarak bulundu; zaman içinde istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.91$). Her iki grup arasında görme keskinliği açısından anlamlı fark görülmedi. ($p> 0.05$)

Tablo 6. Damla ve subkonjonktival tedavinin ortalama görme keskinliği değerleri

		Tedavi		
		Damla	**Subkonjonktival**	
		Ort.± SD Min. -Maks (Median)	Ort.± SD Min. -Maks (Median)	p
Görme keskinliği	TÖ	0,75±0,27 0,16-1 (0,8)	0,81±0,23 0,3-1 (0,95)	0,240
	TS 1.ay	0,76±0,25 0,2-1 (0,8)	0,81±0,24 0,3-1 (0,95)	0,325
	TS 3.ay	0,80±0,22 0,2-1 (0,9)	0,82±0,30 0,2-1,9 (0,9)	0,808
p		0,001	0,913	

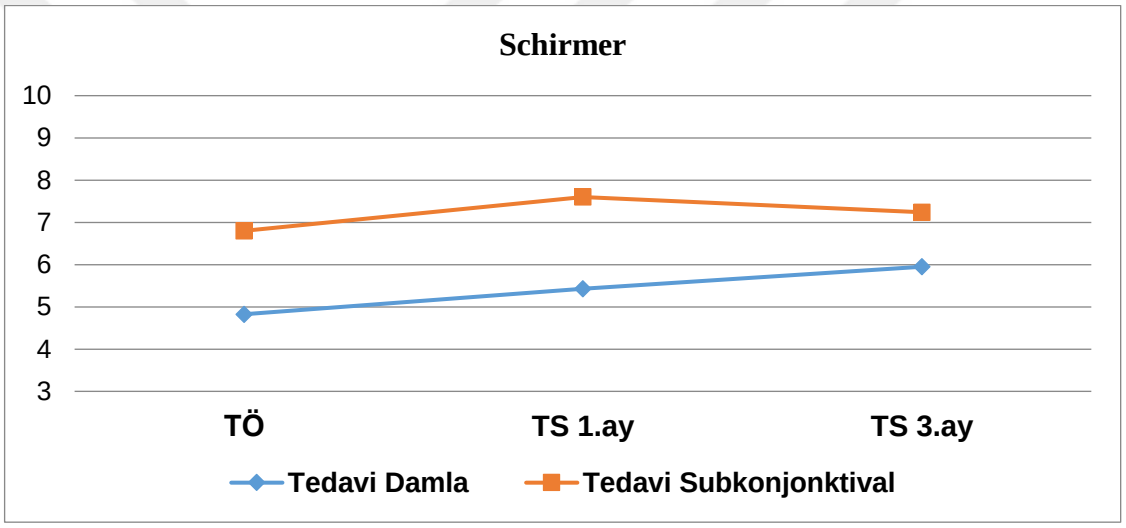


Şekil 7. Tedavi gruplarına göre görme keskiniği karşılaştırması

Damla tedavisi grubunda, Schimer değerlerinin ortalamaları tedavi öncesinde 4.83±3.92, 1. ayda 5.43 ±5.14 ve 3. ayda 5.95 ±5.59 olarak tespit edildi, zaman içinde Schirmer test değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. (p= 0.11) Subkonjonktival tedavi grubunda ise Schirmer test değerleri tedavi öncesinde 6.80 ±5.48, 1. ayda 7.60 ±5.53 ve 3. ayda 7.24 ±5.53 olarak tespit edildi, bu grupta da zaman içinde istatistiksel anlamlı değişiklik bulunmadı (p=0.1). Tedavi gruplarında; tedavi öncesi Schimer düzeylerinde istatisitksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.165). İzlemde subkonjonktival grupta 1.ayda Schirmer düzeyi damla grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0.027) ancak 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=.185).

Tablo 7. Damla tedavisi ve subkonjonktival tedavinin ortalama Schirmer değerleri

		Tedavi		
		Damla	**Subkonjonktival**	
		Ort.± SD Min-Maks (Median)	Ort.± SD Min-Maks (Median)	p
Schirmer	TÖ	4,83±3,92 0-15 (4)	6,80±5,48 1-20 (5)	0,165
	TS 1.ay	5,43±5,14 1-21 (3)	7,60±5,53 1-22 (6)	0,027
	TS 3.ay	5,95±5,59 1-21 (3,5)	7,24±5,53 1-21 (5)	0,185
p		0,111	0,104	

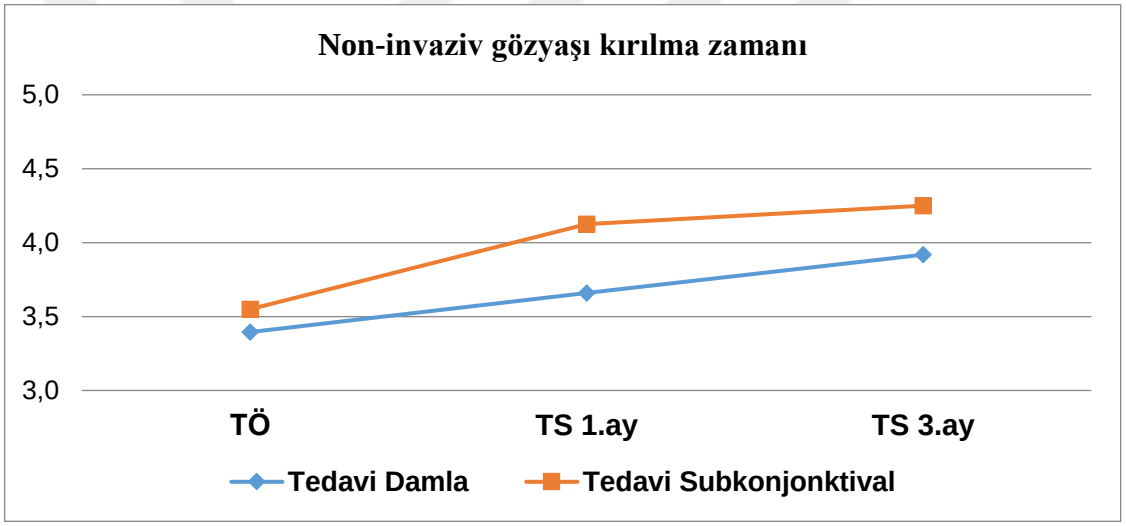


Şekil 8. Tedavi gruplarına göre Schirmer test değerlerinin karşılaştırması

Damla tedavisi grubunda non- invaziv gözyaşı kırılma zamanı değerleri tedavi öncesinde 3.40 ±2.11, 1.ayda 3.66 ±1.94 ve 3. Ayda 3.92 ± 2.41 olarak tespit edildi. Zaman içinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. (p= 0.13). Subkonjontival tedavi grubunda da non- invaziv gözyaşı kırılma zamanı değerlerinde zaman içinde anlamlı fark görülmedi. Tedavi öncesi 3.55 ±2.26, 1. Ayda 4.13 ±3.09 ve 3. Ayda 4.25 ±3.02 idi. (p = 0.51). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 8. Damla tedavisi ve subkonjonktival tedavinin ortalama non- invaziv gözyaşı kırılma zamanı değerleri

		Tedavi		
		Damla	**Subkonjonktival**	
		Ort.± SD Min-Maks (Median)	Ort.± SD Min-Maks (Median)	p
Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı	TÖ	3,40±2,11 1-11,3 (3)	3,55±2,26 1,1-9,8 (3)	0,954
	TS 1.ay	3,66±1,94 1,1-9,3 (3,3)	4,13±3,09 1,1-13,7 (2,8)	0,844
	TS 3.ay	3,92±2,41 1-14,2 (3,25)	4,25±3,02 1,1-14 (2,8)	0,905
p		0,127	0,511	



Şekil 9. Tedavi gruplarına göre non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı değerlerinin karşılaştırması

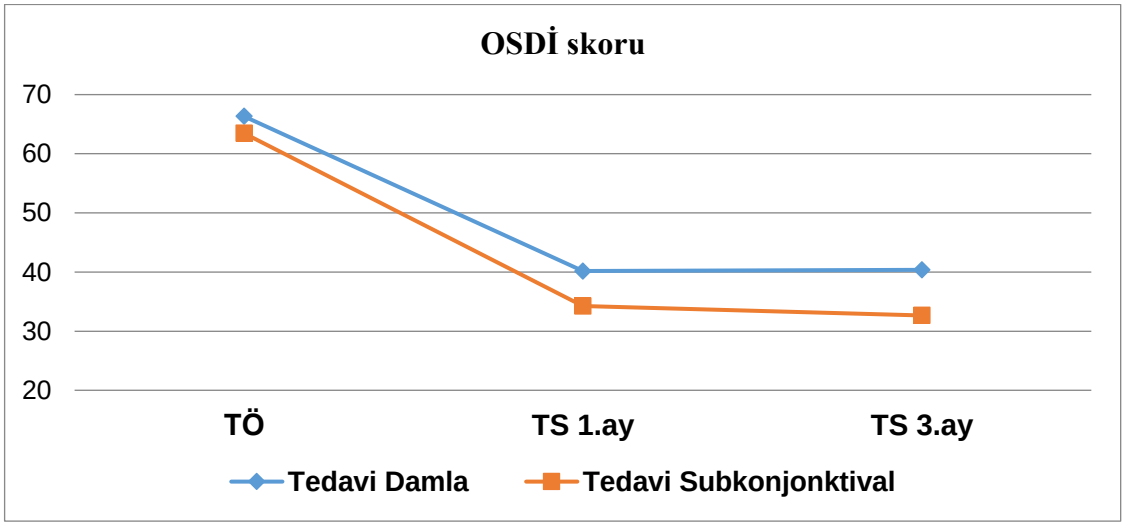
Damla tedavisi uygulanan hastalarda OSDI skoru ortalamaları tedavi öncesinde 66.3 ± 18.1, 1. ayda 40.2 ±14.2 ve 3. ayda 40.4 ±13.6 olarak tespit edildi. Bu sonuçlar, zaman içinde istatisiksel olarak anlamlı değişiklik olduğunu göstermektedir ($p < 0.001$). Tedavi öncesi OSDI skorunun, 1. ay ve 3. ay değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Subkonjonktival tedavi uygulanan hastalarda da zamanla OSDI skorlarında anlamlı değişiklik olduğu gözlendi.

Bu grupta, ODSI skorları tedavi öncesinde 63.5 ±10.6, 1.ayda 34.3 ±11.4 ve 3. ayda 32.7 ±12.5 olarak bulundu, tedavi öncesi değerin 1 ve 3. ay skorlarına kıyasla

anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. (p<0.001). Her iki grubun karşılaştırmasında, tedavi öncesi OSDİ skoru düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.672). İzlemde 1.ay düzeylerinde anlamlı fark görülmezken 3.ayda subkonjonktival grupta OSDİ düzeyi tdamla grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. (p=0.031).

Tablo 9. Damla tedavisi ve subkonjonktival tedavinin ortalama OSDI skoru değerleri

		Tedavi		
		Damla	**Subkonjonktival**	
		Ort.± SD Min-Maks (Median)	Ort.± SD Min-Maks (Median)	p
OSDİ skoru	TÖ	66,3±18,1 32,5-95,5 (61,8)	63,5±10,6 40-80 (63,2)	0,672
	TS 1.ay	40,2±14,2 22,2-75 (35,4)	34,3±11,4 11,1-50 (34,7)	0,298
	TS 3.ay	40,4±13,6 20-65,6 (36,8)	32,7±12,5 11,1-50 (32,1)	0,031
p		<0,001	<0,001	



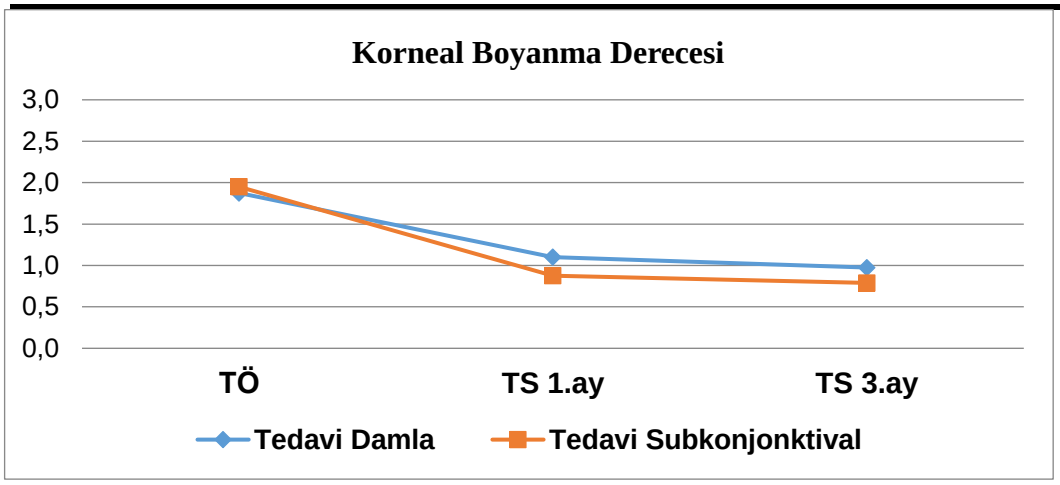
Şekil 10. Tedavi gruplarına göre OSDI skor değerlerinin karşılaştırması

Damla tedavisi grubunda floresein ile korneal ve konjonktival boyanma Oxford skalasına göre değerlerin zaman içinde anlamlı derecede farklılık gösterdiği görüldü

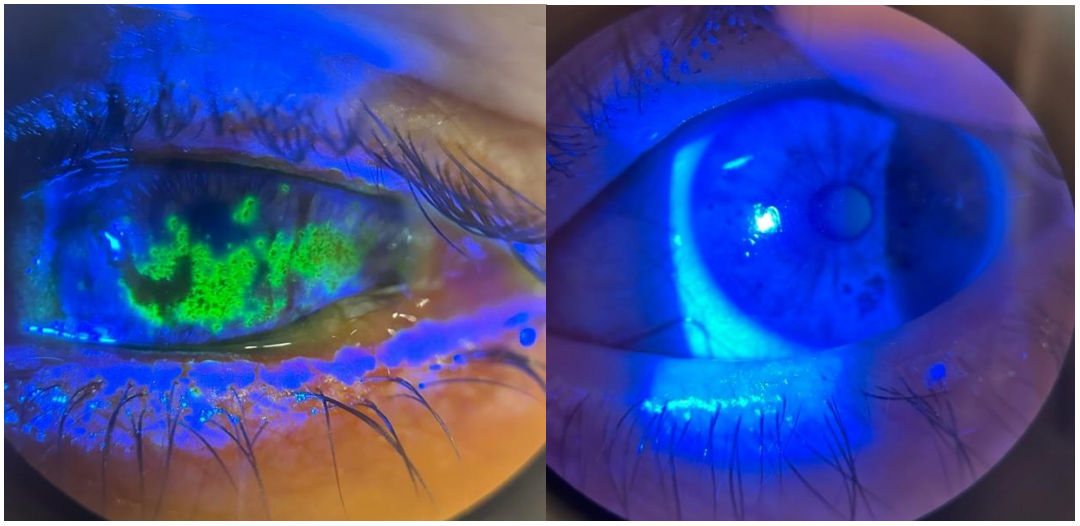
(p<0.01). Tedavi öncesi ortalama değeri 1.88±1.16, 1. Ayda 1.10±1.19 ve 3.ayda 0.98±1.31 ölçüldü. Bu sonuçlara göre tedavi öncesi değeri, 1. ve 3. Ay değerlerine göre anlamlı derecede yüksekti. Subkonjontival tedavi grubunda da Oxford skalasına göre değerlerin anlamlı derecede değiştiği görüldü (p<0.01). Tedavi öncesi değeri 1.95±1.18, 1. ayda 0.88±1.18 ve 3. ayda 0.79±1.12 olarak gözlendi. Tedavi öncesi değeri, 1. Ve 3. Ay değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Her iki grup karşılaştırmasında floresein ile boyanma Oxford derecelendirmesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemekteydi. (p>0.05)

Tablo 10. Damla tedavisi ve subkonjonktival tedavinin ortalama Oxford skoru

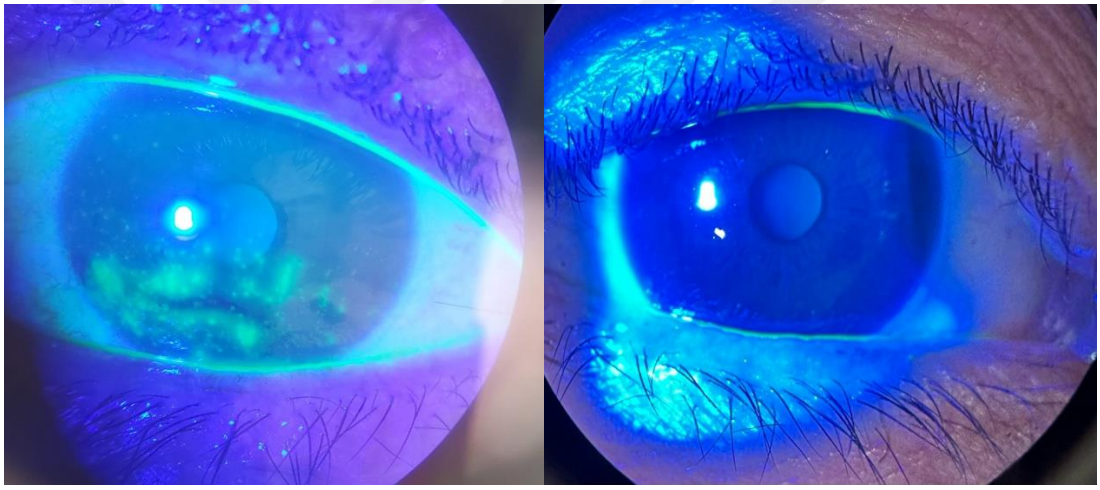
		Tedavi		
		Damla	**Subkonjonktival**	
		Ort.± SD Min-Maks (Median)	Ort.± SD Min-Maks (Median)	p
Korneal boyanma	TÖ	1,88±1,16 0-4 (2)	1,95±1,18 0-4 (2)	0,795
	TS 1.ay	1,10±1,19 0-4 (1)	0,88±1,16 0-4 (0)	0,305
	TS 3.ay	0,98±1,31 0-4 (0)	0,79±1,12 0-3 (0)	0,516
p		<0,001	<0,001	



Şekil 11. Tedavi gruplarına göre Oxford skoru değerlerinin karşılaştırması



Şekil 12. Subkonjonktival TZN uygulanan hasta grubunda bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ay oküler yüzey floresein boyanması.

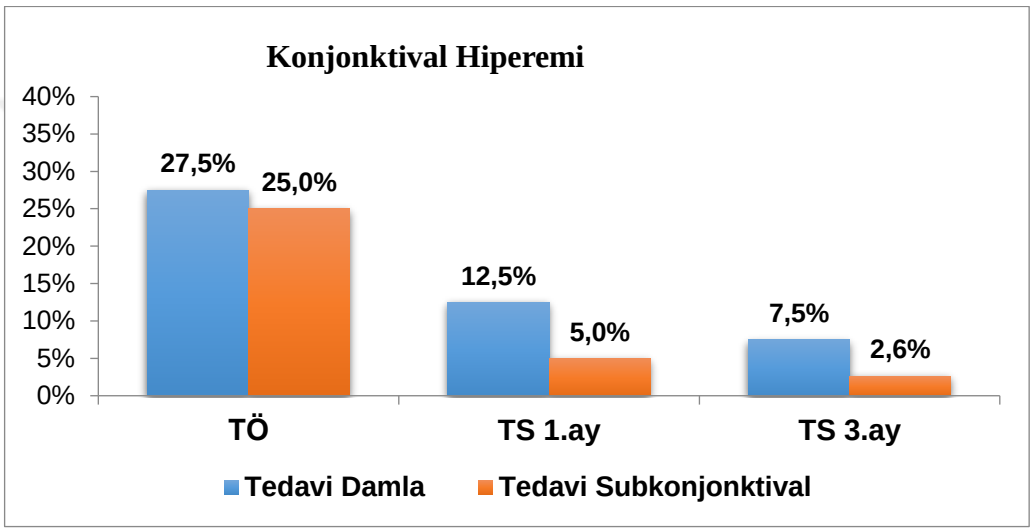


Şekil 13. Damla TZN uygulanan hasta grubunda bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay oküler yüzey floresein boyanması.

Tedavi gruplarında, tedavi öncesi ve sonrası 1. ve 3.aylarda konjonktival hiperemi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. ($p>0.05$). Ancak her iki grupta da izlem sırasında konjonktival hiperemide istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlendi. ($p=0.013$, $p<0.001$). Her iki tedavi grubunda da konjonktival hiperemi, tedavi sonrası 1. ve 3.aylarda tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu.

Tablo 11. Damla tedavisi ve subkonjonktival tedavinin ortalama konjonktival hiperemi değerleri

		Tedavi		
		Damla	**Subkonjonktival**	
		n (%)	n (%)	p
Konjonktival hiperemi	TÖ	11 (27,5)	10 (25,0)	1,000
	TS 1.ay	5 (12,5)	2 (5,0)	0,432
	TS 3.ay	3 (7,5)	1 (2,6)	0,616
p		0,013	<0,001	

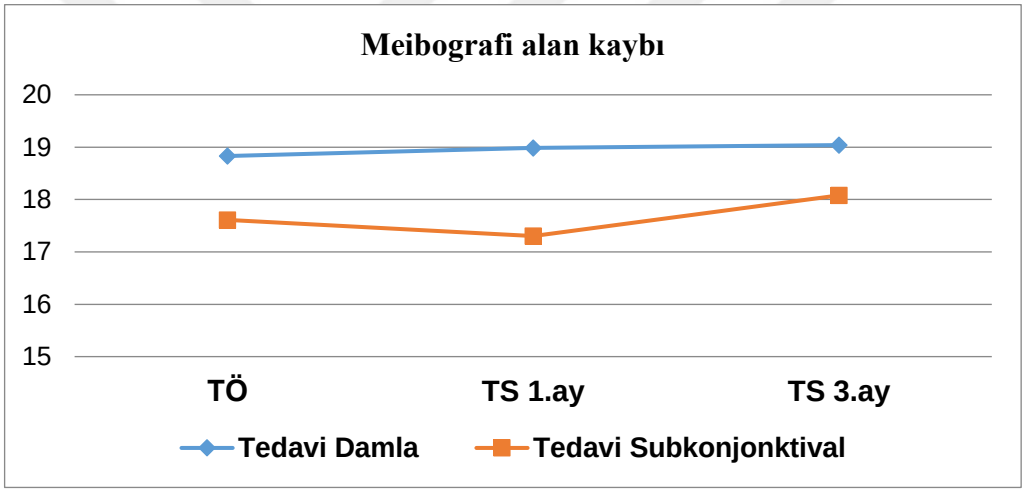


Şekil 14. Tedavi gruplarına göre konjonktival hiperemi değerlerinin karşılaştırması

Tedavi gruplarında tedavi öncesi meibografi alan kaybında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.633). İzlemde tedavi sonrası 1. ve 3. ayda meibografi alan kaybında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0457, p=0.720). Her iki gruptada izlemde meibografi alan kaybında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı. (p=0.604, p=0.054)

Tablo 12. Damla tedavisi ve subkonjonktival tedavinin ortalama meibografi alan kaybı değerleri

		Tedavi		
		Damla	**Subkonjonktival**	
		Ort.± SD Min-Maks (Median)	Ort.± SD Min-Maks (Median)	p
Meibografi alan kaybı	TÖ	18,8±16,6 1,2-50,1 (12,3)	17,6±16,1 1,2-62,6 (13,3)	0,633
	TS 1.ay	19,0±15,7 1,4-49,1 (13,3)	17,3±16,1 1,4-62,6 (13,0)	0,457
	TS 3.ay	19,0±15,6 1,4-54,6 (14,9)	18,1±15,6 1,4-57,1 (13,4)	0,720
p		0,604	0,054	



Şekil 15. Tedavi gruplarına göre meibografi alan kaybı karşılaştırması

5. TARTIŞMA

Kuru göz hastalığı, gözyaşı filmi ve oküler yüzeyin kronik bir hastalığı olup hem görme kalitesini düşürmekte hem de hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Hafif dereceli kuru göz hastalığı genellikle yapay gözyaşı veya oküler yüzeyi nemlendiren preparatlarla tedavi edilmektedir. Ancak bu tedaviler genellikle semptomları hafifletmede etkili olsada, hasar görmüş dokuların onarımı açısından yetersiz kalmaktadır. Yapay gözyaşları, oküler yüzeyi geçici olarak nemlendirip rahatlama sağlar. Koruyucu madde içeren yapay gözyaşlarının uzun süreli kullanımında etkinliği azalabilir ve paradoksal olarak kuru göz semptomlarını artırabilir.[47] Orta ve şiddetli kuru göz hastalığı ise yapay gözyaşı gibi basit tedaviler genellikle etkili olmaz ve bu durumlarda topikal kortikosteroid veya siklosporin- A gibi antiinflamatuar ajanlarla tedavi tercih edilir. Ancak, topikal steroidlerin göz içi basıncında artış, katarakt gelişimi, yara iyileşmesinin gecikmesi ve oküler yüzey enfeksiyonlarının artışı gibi olumsuz etkileri bulunduğundan dolayı uzun süre kullanımı önerilmez. Bu nedenle alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. [48]

Biyolojik gözyaşı tedavileri, insan gözyaşıyla benzer bileşenlere sahip olup, bu tedavi grubunda otolog serum ile trombositten zengin plazma preparatları öne çıkmaktadır. Trombositten zengin plazma (TZP), ortopedi, maksillofasiyal cerrahi ve diğer klinik alanlarda on yılı aşkın süredir kullanılmakta olup, oftalmoloji alanında ise nispeten yakın bir zamanda uygulanmaya başlanmıştır. Oftalmolojide, TZP'nin kullanımı ilk kez 2007 yılında Alio ve arkadaşları tarafından kuru göz tedavisinde tanımlanmıştır. [3] TZP, periferik kandan daha yüksek trombosit konsantrasyonu içerir ve trombositler, hemostaz, doku rejenerasyonu, bağışıklık yanıtı ve yara iyileşmesi süreçlerinde önemli proteinler ve büyüme faktörlerinin bir deposu olarak işlev görür. Trombositlerin alfa granüllerinde, biyolojik olarak aktif olan ve bilinen 30'dan fazla madde bulunmaktadır. Bunlar; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF): hücre tamirini artırır ve yeni kan damarları oluşumunu destekler, transforming growth fackör beta (TGF-β): epitel proliferasyonunu düzenler, insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1): Hücresel büyüme ve onarımda önemli rol oynar, vasküler endotelyal büyüme föktorü (VEGF): kan damarı oluşumunda etkilidir, epidermal hücre büyüme faktörü (EGF):

kornea epitel hücre proliferasyonunu artırır ve doku onarımını destekler, fibroblast büyüme faktörü 2(FGF-2): Doku yenilenmesi ve yara iyileşme süreçleri hızlandırır. [49] Trombositler, özellikle epitel ve iç yaraların iyileşmesinde önemli roller üstlenir. Hasar görmüş endotelyuma yapışarak iyileşme sürecini başlatır ve çok sayıda sitokin ile büyüme faktörünün salınımını tetikler. Bu süreçte fibrinojenin fibrine dönüşmesiyle koagulasyon tamamlanır ve fibrin, iyileşen yaraya yapısal destek sağlayarak doku rejenerasyonuna katkıda bulunur. Bu özellikleri sayesinde TZP, punktat keratit gibi durumlarda oküler yüzeyin yenilenmesini destekler, inflamayonu azaltır, yara iyileşmesini hızlandırır ; ayrıca kayganlaştırıcı bir etki sunarak hastaların semptomlarını hafifletebilir.[3]

Oftalmolojik uygulamalarda TZP, kuru göz hastalığı dışında lazerle insitu keratomileusis (LASIK) sonrası oküler yüzey sendromu, inaktif ülserler ve kornea perforasyonu sonrası amniyotik membran nakli, sığır pedikardıyum membran nakli veya otolog fibrin membranı ile kombinasyon halinde katı TZP pıhtısı kullanılan oküler yüzey cerrahi rekonstrüksiyonu tedavilerinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir.[49] TZP' nin iki formülasyonu göz damlası ve pıhtı, uygun maliyetli ve kolay bir şekilde hazırlanabilir acak sterilite şartlarına sıkı bir şekilde uyuması gereklidir. [50]

Kan bazlı tedaviler, hem hafif hem de şiddetli kuru göz vakalarında etkili bir seçenek sunmaktadır. İçerdikleri büyüme faktörleri sayesinde, özellikle dirençli ve şiddetli kuru göz vakalrında birinci basamak tedavi olarak kullanılabilirler[51] TZP, Alio ve arkadaşlarının 368 hastayı içeren çalışmasında, orta ve şiddetli kuru göz hastalarında monoterapi olarak uygulanmış ve OSDİ skorları ile Oxford kornea floresein boyanma skalasında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir. [47] Kendi klinik pratiğimizde ise tedavi, sıralı önerilere dayalı olmaktan ziyade, kuru göz başlangıcı ve kronikleşmesine neden olan patofizyolojik faktörlere yönelik bir yaklaşım benimsenmektedir. Yapay gözyaşlarının yetersiz kaldığı durumlarda, biyolojik gözyaşı tedavilerine geçiş yapılabilmektedir. Eğer bir tedavi, anlamlı yan etkilere yol açmadan daha etkili bir iyileşme sağlıyorsa, bu tedavi birincil seçenek olarak değerlendirilebilir ya da en azından hastalara bu tedavi seçeneği hakkında bilgilendirme yapılabilir.

TZP preparatları, içerdikleri yüksek düzeyde büyüme faktörleri ve antiinflamatuar ajanlar sayesinde oküler yüzey bozukluklarının tedavisinde etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. DEWS II raporuna göre otolog serum ve PRP, kuru göz tedavisinin üçüncü basamak seçenekler arasında yer almakta olup, büyüme faktörleri içermeleri, oküler yüzey sağlığını desteklemeleri, yara iyileşmesini teşvik etmeleri ve gözyaşı filmini stabilize etmeleri ile dikkat çekmektedir. [25] Sistematik inceleme ve meta-analizler, TZP'nin yapay gözyaşı ve hyaluronan bazlı tedavilere kıyasla subjektif kuru göz semptomlarında önemli ölçüde iyileşme sağladığı göstermiştir. Ancak TZP ile otolog serumun semptom iyileştirme açısından benzer etkiler sunduğu belirtilmiştir.[48] Otolog serum ile karşılaştırıldığında, TZP oküler yüzeyin iyileşmesi için daha fazla büyüme faktörü ve hücre adezyon molekülü içerir. [35] Bu farklılık, otolog serum hazırlanması sırasında meydana gelen trombosit kaybı ve seyreltme işlemleriyle ilişkilidir. TZP, plazmadaki trombosit konsantrasyonunu iki katına çıkaran bir protokol izlerken kırmızı kan hücreleri ve lökositlerden arındırılmış bir yapı sunar. Bu nedenle, inflamatuar belirteçlerden yoksun olan TZP, otolog seruma kıyasla daha az inflamatuar etki oluşturur. Buna karşılık, otolog serum lökosit içerir ve IL-6, IL-1b ve TNF-a gibi proinflamatuar sitokinler ile matriks metalloproteinazları içermekte olup inflamasyonu artırma potansiyeline sahiptir.[31, 48] TZP'nin lökosit içermemesi ve trombosit konsatrasyonunun artırılmasıyla daha yüksek düzeyde büyüme faktörü ve nörotrofik faktör barındırması, onu inflamasyonun baskılanmasından daha avantajlı bir seçenek haline getirebilir.[31] Ek olarak, TZP'de epitelyotrofik faktör seviyelerinin otolog seruma göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak, otolog serumda yer alan TGF-β konsantrasyonları gözyaşlarına göre beş kat daha yüksektir. Aşırı yüksek TGF-β'nın in vitro çalışmalarda yara iyileşmesini baskıladığı ve stromal fibrozis ile opasiteyi artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle, otolog serumun TGF-B konsatrasyonunu azaltmak için %20 oranında seyreltilerek kullanılması önerilmektedir.[52] TZP'nin otolog seruma kıyasla avantajlarından biri, hazırlık süresinin oldukça kısa olmasıdır. Otolog serumun hazırlanması 2 saatlik bir pıhtılaşma süresi gerektirirken, TZP için bekleme süresine ihtiyaç yoktur. Çalışmamızda, TZP ticari bir kit kullanılarak yalnızca kısa bir santrifüj işlemiyle hızlı bir şekilde hazırlanmıştır.

Sjögren hastalarında, %100 otolog serum ve %100 TZP kullanılarak yapılan bir çalışmada, büyüme faktörleri bakımından TZP ile otolog serum arasında belirgin farklılıklar tespit edilmiştir. TZP'nin, fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve substans P açısından daha yüksek seviyelere sahip olduğu belirlenmiştir. Bu farklılıklara rağmen, her iki tedavi yöntemi de Sjögren hastalarında şiddetli kuru gözün tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenek olarak değerlendirilmiştir. Ancak TZP grubunda, OSDI skorlarındaki düşüş gibi klinik sonuçların daha üstün olduğu görülmüştür. TZP, doku rejenerasyonu, hücre çoğalması, doku yeniden şekillenmesi, tamiri ve anjiyogenez gibi süreçlerde önemli bir rol üstlenmektedir. Bu özelliklere sayesinde TZP'nin, inflamasyonun kontrolü ve oküler yüzeyin yenilenmesi açısından otolog seruma kıyasla daha avantajlı bir tedavi seçeneği olduğu görülmektedir.[35]

Abdalrahman ve arkadaşlarının 2019 bildirisinde, keratokonjonktivitis sicca tanısı konulan 12 hasta (10 kadın, 2 erkek) TZP ile tedavi edilmiştir. Tedavi kapsamında lakrimal ve subkonjonktival enjeksiyonlar uygulamış, sonuç olarak tüm hastalarda göz rahatsızlığı semptomlarında anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Küçük bir örneklemle gerçekleştirilen bu çalışmada TZP'nin lakrimal ve subkonjonktival enjeksiyonlar yoluyla göz yüzeyi sağlığını iyileştirme ve semptomları azaltma potansiyeline sahip olduğu gözlemlenmiştir. Biz de kliniğimizde TZP tedavisi başladığımız olgularda subkonjonktival TZP uygulamasını damla kullanımını tolere etmekte zorlanan olgularda önermekteyiz. Bu çalışma dirençli kuru göz hastalarına subkonjonktival trombositten zengin plazma uygulamasının sonuçlarını inceleyen ilk araştırma olma özelliğini taşımaktadır. Kornea yanıkları ve nörotrofik ülserlerin tedavisinde subkonjonktival ve damla formunda TZP uygulamasının sonuçlarını inceleyen çalışmada TZP tedavisinin çoğu vakada OSDİ skoru, TBUT (gözyaşı filmi kırılma zamanı) ve Oxford derecelendirme sistemine göre hızlı iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir. [51] [53] Subkonjonktival TZP enjeksiyonları, içerilen büyüme faktörlerin doğrudan hedef bölgeye ulaştırılmasını sağlayarak etkili bir doku yenilenmesi sağlar. [51] Özellikle tedaviye dirençli vakalar ve ciddi göz yüzeyi bozuklukları için subkonjonktival TZP uygulaması, hastaların yaşam kalitesini artırmada güçlü bir alternatif olarak değerlendirilebilinir.

Lakrimal bezin TZP ile enjeksiyonu, lakrimal bezi uyarmayı hedefleyerek özellikle kuru göz hastalığının ana nedeninin lakrimal bezdeki bir hasar olduğu durumlarda en etkili sonuçları sağlayabilir. Yapılan bir metaanalizde kuru göz hastalığının etiyolojisi meibomian bez disfonksiyonu veya goblet hücre yetersizliğine (müsin eksikliği) bağlıysa, lakrimal bez enjeksiyonunun etkili bir tedavi yöntemi olmayabileceği belirtilmiştir. [48]

Çalışmamızda, damla şeklinde uygulanan trombositten zengin plazma tedavisi sonrasında görme keskinliğinde artış gözlendi. Literatürde Wróbel-Dudzinska ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TZP tedavisi uygulanan hastaların %45,5' inde, Alio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hastaların %28,8'inde, en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde en az bir satırlık iyileşme olduğu bildirilmiştir.[35, 47] Bu görme keskinliği artışının, oküler yüzey düzensizliklerinin düzelmesine veya kuru gözün semptomlarının azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, Schirmer testi sonuçları trombositten zengin plazma tedavisi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Tedavi grupları arasındaki karşılaştırmada, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak subkonjonktival tedavi grubunda, tedavi sonrası 1. Ay Schirmer test sonuçları damla grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görüldü. Rawat ve arkadaşları, trombositten zengin plazma (TZP) ile yapılan 3 aylık tedavi sonrasında OSDİ skorlarında belirgin bir azalma, gözyaşı kırılma zamanı ile kornea boyanma skorlarında suni gözyaşlarına kıyasla önemli bir iyileşme bildirmiştir. Ancak, tedavi sonrası Schirmer testi sonuçlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır[54]. Metheetrairut ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, otolog serum ve TZP etkinliği karşılaştırılmıştır. Schirmer testi sonuçları her iki grupta da tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı seviyede artış göstermemiştir. Ancak TZP ile tedavi edilen hastalarda, otolog seruma kıyasla daha fazla iyileşme gözlenmiştir.[2] Primer Sjögren sendromu olan 38 hastanın dahil edildiği prospektif randomize klinik çalışmada, otolog serum ve TZP damlalarının kuru göz hastalığı üzerindeki etkinliği ve güvenliği karşılaştırılmıştır. Çalışmada, kornea ve konjonktival boyanma skorları ve TBUT değerlerinde her iki gruptada da anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Ancak, Schirmer 1 testi değerleri ve OSDİ skorlarında her iki gruptada anlamlı değişiklik oluşmamıştır. Otolog serum ve PRP her ikiside primer SS ilişkili kuru

göz tedavisinde etkili bulunmuştur ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. [52] Literatürde, Wróbel-Dudzinska ve arkadaşlarının (2023), Hassan ve arkadaşlarının (2024) yaptıkları çalışma gibi bazı çalışmalarda ise Schirmer testinde anlamlı artış görülmüştür.[35, 51] Ancak, çalışmamızda olduğu gibi Schirmer sonuçlarında değişiklik gözlenmeyen çalışmaların yanı sıra Schirmer artışı rapor edilen çalışmalar da bulunmaktadır. Bu tür tutarsızlıklar, çalışma yöntemlerindeki farklılıkları, kullanılan PRP hazırlama tekniklerine ve hasta popülasyonlarındaki çeşitliliğe bağlanabilir. Bu durum, TZP'nin özellikle oküler yüzeyin kalitesini ve fonksiyonunu iyileştirme konusundaki etkisini desteklerken, gözyaşı üretimi üzerindeki etkinliğinin bireysel hasta özelliklerine ve uygulama koşullarına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, her iki yöntemle trombositten zengin plazma tedavisi öncesi ve sonrası gözyaşı kırılma zamanında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Ayrıca, tedavi grupları arasında da anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Gözyaşı kırılma zamanı**,** gözyaşı film stabilitesini ve göz yüzeyinin korunmasını değerlendiren temel bir parametredir. Bu nedenle, gözyaşı üretimi üzerindeki etkilerin yanı sıra gözyaşı film stabilitesi üzerindeki etkileri de değerlendirildi. Gözyaşı film stabilitesinin, kuru gözün evoporatif bileşenleriyle de ilişkili olduğu bilinmektedir. [55] Çalışmamızda, çoğunlu aköz üretiminde azalma nedeniyle hiposekretuar göz kuruluğu bulunan hastalardan oluştuğu için gözyaşı kırılma zamanı değişiklikleri minimal düzeyde kalmış ve çoğu durumda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda, subjektif konforun objektif bir ölçüsü olan OSDİ skorları her iki tedavi yönteminde de tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi. Tedavi sonrası 1.ayda subkonjonktival grupta OSDI skorundaki azalma daha belirgin olmasına rağmen iken iki grup arasında istatisiksel fark görülmedi. 3.ayda subkonjonktival tedavi grubunda OSDİ skorunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla düşüş gözlendi. TZP'nin OSDİ üzerindeki etkisi, inflamasyonu azaltıcı özellikleri ve doku onarımını destekleme kapasitesi ile ilişkilendirilmiştir. OSDİ skorları, hastanın fonksiyonel durumu ve rehabilitasyonu açısından önemli bir ölçüt olarak değerlendirilmektedir ve bu iyileşmeler, her iki tedavi yönteminin de hastaların yaşam kalitesine olumlu katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, tedavi yöntemleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiş olmasına rağmen, her iki tedavi yöntemi ile uygulanan TZP tedavisi sonrasında kornea boyanmasında tedavi öncesine kıyasla belirgin bir iyileşme gözlendi. Ancak, iki tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Literatürde Rawat ve arkadaşlarının (2022), Alio ve arkadaşlarının (2017) ve Garcıa-Conca ve arkadaşlarının (2019) çalışmaları gibi birçok çalışma, TZP tedavisinin Oxford skoru üzerinde anlamlı bir azalma sağladığı ve bu bulguların çalışmamızla uyumlu olduğunu ortaya koymaktadadır. [47, 54, 55] Kornea boyanması, hastalık şiddetinin değerlendirlmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından önemli bir paremetredir. Ayrıca, kornea boyanmasının morfolojik desenleri ve topografik dağılımı, kuru göz hastalığının altta yatan nedenlerini anlamada yardımcı olabilir. Bu nedenle, TFOS DEWS II rehberi tarafından kuru göz teşhisinde önerilen temel testlerden biri olarak kabul edilmektedir.[1, 48] Kornea boyanmasındaki iyileşmenin, TZP'nin içerdiği büyüme faktörleri tarafından başlatılan doku rejenarasyonuna bağlı olabileceği düşünülmekte ve elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu görülmektedir.

Konjoktival hipereminin, semptomatik kuru gözün belirli evrelerinde artan inflamatuar mediatörler nedeniyle oluşan vasküler vazodilastasyonun bir sonucu olduğu unutulmamalıdır. [55] Bu nedenle, hiperemi, göz yüzeyi inflamasyonunun dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirebilir. Bizim çalışmamızda da her iki tedavi yönteminde de konjonktival hiperemide tedavi öncesinde göre istatistiksel anlamlı değişiklik görüldü, ancak tedavi grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi. TZP'nin güçlü antinflamatuar etkileri sayesinde bu belirgin iyileşmenin ortaya çıktığı düşünülmektedir, bu kuru gözün semptomatik evrelerinde inflamasyonla ilişkili komplikasyonların yönetiminde etkili bir seçenek olarak öne çıkmasını sağlamaktadır.

Çalışmamızda, meibografi ile meibomian bez değerlendirmesinde, her iki tedavi yönteminde de tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark görülmedi, ayrıca iki tedavi grubu arasında da anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Fahmeeda Murtaza ve arkadaşlarının, meibomian bez disfonksiyonuna bağlı evoporatif kuru göz hastalığı olan 10 hasta üzerinde yapıtığı retrospektif vaka serisinde, TZP tedavisi sonrası evaporatif kuru gözde semptomlarında ve gözyaşı film kalitesi ile miktarında anlamlı fonksiyonel iyileşmeler bildirdi. Buna karşın, bizim çalışmamızda her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi ve sonrasında meibografi alan kaybı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Bu sonuçlardaki farklılık, hastaların başlangıçtaki klinik durumuna bağlanabilir. Çalışmamızda, OSDİ skorlarına göre hastalar ileri kuru göz tanısına sahipken, Murtaza'nın çalışmasında Kanada Kuru Göz Değerlendirme anketine göre hafif veya orta derecede kurugöz tanısı almıştır.Ayrıca, bizim çalışmamızda TZP, gece lubrikanı ve siklosporin kullanılırken, Kanada çalışmasındaki katılımcılar TZP damlalarını günde 6 kez kullanmanın yanı sıra, suni gözyaşları, siklosporin, steroidler, lifitegrast, omega 3 takviyeleri, sıcak kompresler ve göz kapağı temizliği gibi önceki tedavileri veya topikal ilaçlarada devam ettiler. Bu farklı tedavi protokolleri, sonuçlardaki değişikliklerin nedenlerinden biri olabileceği düşünüldü [56]

Çalışmamızda, her iki tedavi yönteminde de belirgin yan etki gözlenmedi. TZP'nin kuru göz hastalığın tedavisindeki pek çok avantajına rağmen, literatürde bazı çalışmalarda yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkiler arasında kaşıntı, baş dönmesi, konjonktivit, göz ağrısı ve tahriş yer almaktadır. [48] Ayrıca, TZP ve otolog serum gibi kan bazlı göz damlalarının hazırlanması ve saklanması sırasında mikrobiyal kontaminasyon riski önemli bir güvenlik sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, bu tür ürünlerin hazırlanması ve saklanması sırasında steril prosedürlere titizlikle uyulması ve hastaların doğru kulanım talimatlarına dikkat etmesi büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, sterilite risklerini minimalize etmesi nedeniyle subkonjonktival tedaviler ön plana çıkabilir. Çalışmamız kapsamında, damla tedavisi uygulanan hastalara, sterilite kurallarına uygun şekilde hazırlanmış damlalar teslim edilir ve kullanım kılavuzu, damlaların içinde bulundu özel bir poşete yapıştırılarak hastalara verilmiştir. Subkonjonktival tedaviler ise sterilite kurallarına uyularak yapılmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları şunlardır: Araştırmamızın prospektif randomize olmaması ve retrospektif bir tasarıma sahip olması önemli bir sınırlayıcı faktördür. Ayrıca, hasta sayısının az olması ve hem aköz gözyaşı yetmezliği hem de evaporatif bozuklukları içermesi, sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir.

Çalışmamız, kuru göz tedavisinde trombositten zengin plazmanın damla ve subkonjonktival enjeksiyon yöntemlerini karşılaştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Her iki tedavi yöntemi de hastalaların semptomlarını hafifletme ve klinik bulgularını iyileştirme açısından olumlu etkiler göstermiştir. Uzun yıllar boyunca farklı

damlalar kullanmasına rağmen semptomlarında ve bulgularında düzelme sağlanamayan ya da damla tedavisine karşı intoleransı olan kuru göz hastaları için, subkonjonktival enjeksiyon tedavisi poliklinik koşullarında uygulanabilir bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Subkonjonktival tedavi hastalar tarafından iyi tolere edilmekte ve yan etki profilli düşüktür. Ayrıca, bu yöntemin aylık periyotlarla uygulanması, hastaların günlük damla kulanım sıklığını ve ihtiyaç duyulan damla sayısını azaltarak hem hasta memnuniyetini hem de tedaviye uyumunu artırmaktadır. Standart bir doz uygulanmasına olanak tanıyan subkonjonktival tedavi, düzensiz damla kullanan hastaların izlenmesi ve tedavisi, açısından da önemli bir avantaj sunmaktadır. TZP'nin sahip olduğu biyolojik özellikleri, oftalmoloji alanında hem tedavi etkinliğini artırma hem de güvenli bir tedavi seçeneği sunma açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bu yönüyle, TZP tedaviye dirençli kuru göz hastalarında etkili ve uygulanabilir bir yöntem olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇLAR

1. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

2. Tedavi öncesinde, iki grup arasında düzeltilmiş görme keskinliği, Schirmer testi, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, OSDI skorlaması, Oxford derecelendirmesine göre floresein ile kornea ve konjonktiva boyanması, konjonktival hiperemi ve meibografi açısından istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi.

3. Tedavi sonrası (1. ve 3. ay) değerlere bakıldığında, iki grup arasında görme keskinliği, non -invaziv gözyaşı kırılma zamanı, Oxford derecelendirmesine göre floresein ile kornea ve konjonktival boyanma, konjonktival hiperemi ve meibografi ile mebimoian bez değerlendirmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

4. Görme keskinliği açısından damla tedavisinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup, 3.ay elde edilen görme keskinliği değerleri tedavi öncesine ve 1.aya kıyasla anlamlı derece yüksek bulundu. (p=0.001) Subkonjonktival tedavi grubunda zaman içinde istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi. (p=0.913)

5. Schirmer testinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. (p=0.165, p=0.185) Ancak subkonjonktival tedavi grubunda, tedavi sonrası 1. Ay Schirmer düzeyi damla grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. (p=0.027). Her iki tedavi yönteminde de Schirmer testi sonuçlarında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişim saptanmadı. (p=0.111, p=0.104)

6. Her iki tedavi yönteminde de non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (p=0.127, p=0.511)

7. Her iki tedavi yönteminde de 1.ve 3.ay değerlerinin, tedavi öncesi OSDI skoruna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. (p<0.001) Gruplar arası karşılaştırmada, tedavi öncesi ve 1.ay OSDI değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken (p=0.672, p=0.298) 3.ayda subkonjonktival grupta OSDI skoru, damla grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu.(p=0.031)

8. Her iki tedavi yönteminde de Oxford derecelendirmesine göre floresein ile korne ve konjonktiva boyanması tedavi sonrası 1. ve 3.aylarda, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme kaydedildi. ($p<0.001$)

9. Her iki tedavi yönteminde de konjonktiva hiperemisi değerlendirmesinde tedavi sonrası 1. ve 3.aylarda, tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme kaydedildi. ($p=0.013$, $p<0.001$)

10. Her iki tedavi yönteminde de meiografi ile meibomian bez değerlendirmesinde tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ($p=0.604$, $p=0.054$)

Bu çalışmanın sonucunda, her iki tedavi yönteminin de orta ve ileri düzey kuru göz hastalarında bir seçenek olduğu sonucuna varılabilir. Değerlendirilen parametreler açısından iki yöntem arasında belirgin bir fark görülmemekle birlikte, subkonjonktival tedavi, aylık standart doz uygulamalarına olanak tanıması, hastaların günlük damla kullanım sıklığını ve ihtiyaç duyulan damla miktarını azaltması sayesinde hem hasta memnuniyetini hem de tedaviye uyumu artırmasıyla öne çıkmaktadır. Ayrıca, poliklinik koşullarında uygulanabilirliği ile subkonjonktival tedavi, kuru göz tedavisnde uygulanabilir bir yöntem olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Craig, J.P., et al., *TFOS DEWS II Definition and Classification Report.* Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 276-283.
2. Metheetrairut, C., et al., *Comparison of epitheliotrophic factors in platelet-rich plasma versus autologous serum and their treatment efficacy in dry eye disease.* Scientific reports, 2022. **12**(1): p. 8906.
3. Alio, J.L., et al., *Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma.* Ophthalmic research, 2007. **39**(3): p. 124-129.
4. Tiffany, J.M., *The normal tear film.* Dev Ophthalmol, 2008. **41**: p. 1-20.
5. Lemp, M.A., *Advances in understanding and managing dry eye disease.* Am J Ophthalmol, 2008. **146**(3): p. 350-356.
6. Sweeney, D.F., T.J. Millar, and S.R. Raju, *Tear film stability: a review.* Exp Eye Res, 2013. **117**: p. 28-38.
7. Chang, A.Y. and B. Purt, *Biochemistry, Tear Film*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
8. Tiffany, J.M., *Tears in health and disease.* Eye (Lond), 2003. **17**(8): p. 923-6.
9. Erkoç, D.H.Y., *Kuru göz hastalarında topikal otolog serum ve topikal otolog PRP (platelet zengin*

plazma) tedavilerinin etkileri,. 2014.
10. F.Salmon, J., *Kanski Klinik Oftalmoloji (9.Baskı).* 2021: p. 155-162.
11. Knop, E., et al., *The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(4): p. 1938-78.
12. Li, Q., et al., *Hepatocyte growth factor and hepatocyte growth factor receptor in the lacrimal gland, tears, and cornea.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996. **37**(5): p. 727-39.
13. Rolando, M. and M. Zierhut, *The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease.* Surv Ophthalmol, 2001. **45 Suppl 2**: p. S203-10.
14. Bron, A.J., et al., *TFOS DEWS II pathophysiology report.* Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 438-510.
15. Stapleton, F., et al., *TFOS DEWS II Epidemiology Report.* Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 334-365.
16. Wolffsohn, J.S., et al., *TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report.* Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 539-574.
17. Irkec, M. and T.O.S. Group, *Reliability and validity of Turkish translation of the Ocular Surface Disease Index (OSDI) in dry eye syndrome.* Investigative ophthalmology & visual science, 2007. **48**(13): p. 408-408.
18. Akowuah, P.K., et al., *Comparison of the performance of the dry eye questionnaire (DEQ-5) to the ocular surface disease index in a non-clinical population.* Cont Lens Anterior Eye, 2022. **45**(3): p. 101441.
19. Turhan, S.A., et al., *The Turkish version of the 5-item Dry Eye Questionnaire (T-DEQ-5): Translation, validity, and reliability.* Cont Lens Anterior Eye, 2024: p. 102309.
20. Hong, J., et al., *Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph.* Cornea, 2013. **32**(5): p. 716-21.
21. Sullivan, B.D., et al., *An objective approach to dry eye disease severity.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(12): p. 6125-30.
22. Pult, H. and S. Bandlitz, *Lid-Parallel Conjunctival Folds and Their Ability to Predict Dry Eye.* Eye Contact Lens, 2018. **44 Suppl 2**: p. S113-S119.

23. Messmer, E.M., et al., *Matrix Metalloproteinase 9 Testing in Dry Eye Disease Using a Commercially Available Point-of-Care Immunoassay.* Ophthalmology, 2016. **123**(11): p. 2300-2308.
24. Gupta, S., et al., *Comparison of tear Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) estimation with Schirmer's test in Ocular Surface Disorders.* Rom J Ophthalmol, 2024. **68**(3): p. 225-232.
25. Jones, L., et al., *TFOS DEWS II Management and Therapy Report.* Ocul Surf, 2017. **15**(3): p. 575-628.
26. Craig, J.P., et al., *TFOS DEWS II Report Executive Summary.* Ocul Surf, 2017. **15**(4): p. 802-812.
27. *The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007).* Ocul Surf, 2007. **5**(2): p. 75-92.
28. Korb, D.R., et al., *Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms.* Cornea, 2010. **29**(4): p. 377-83.
29. Craig, J.P., et al., *Developing evidence-based guidance for the treatment of dry eye disease with artificial tear supplements: A six-month multicentre, double-masked randomised controlled trial.* Ocul Surf, 2021. **20**: p. 62-69.
30. Bernabei, F., et al., *Blood-Based Treatments for Severe Dry Eye Disease: The Need of a Consensus.* J Clin Med, 2019. **8**(9).
31. Anitua, E., et al., *Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies.* Acta Ophthalmol, 2015. **93**(8): p. e605-14.
32. Tsubota, K., et al., *Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome.* Br J Ophthalmol, 1999. **83**(4): p. 390-5.
33. Celebi, A.R., C. Ulusoy, and G.E. Mirza, *The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014. **252**(4): p. 619-26.
34. Pan, Q., et al., *Autologous serum eye drops for dry eye.* Cochrane Database Syst Rev, 2017. **2**(2): p. CD009327.
35. Wrobel-Dudzinska, D., et al., *The Comparison between the Composition of 100% Autologous Serum and 100% Platelet-Rich Plasma Eye Drops and Their Impact on the Treatment Effectiveness of Dry Eye Disease in Primary Sjogren Syndrome.* J Clin Med, 2023. **12**(9).
36. Marx, R.E., *Platelet-rich plasma: evidence to support its use.* J Oral Maxillofac Surg, 2004. **62**(4): p. 489-96.
37. Marquez-de-Aracena, R., et al., *[Subconjunctival application of plasma platelet concentrate in the treatment of ocular burns. Preliminary results].* Arch Soc Esp Oftalmol, 2007. **82**(8): p. 475-81.
38. Metheetrairut, C., et al., *Comparison of epitheliotrophic factors in platelet-rich plasma versus autologous serum and their treatment efficacy in dry eye disease.* Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 8906.
39. Gumus, K., K.L. Schuetzle, and S.C. Pflugfelder, *Randomized Controlled Crossover Trial Comparing the Impact of Sham or Intranasal Tear Neurostimulation on Conjunctival Goblet Cell Degranulation.* Am J Ophthalmol, 2017. **177**: p. 159-168.
40. *Temel Göz Hastalıkları* 4. baskı ed. 2024.
41. Yoo, S.E., D.C. Lee, and M.H. Chang, *The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction.* Korean J Ophthalmol, 2005. **19**(4): p. 258-63.

42. Schlatter, A., et al., *Effect of Treatment with Topical Azithromycin or Oral Doxycycline on Tear Film Thickness in Patients with Meibomian Gland Dysfunction: A Randomized Controlled Trial.* J Ocul Pharmacol Ther, 2023. **39**(6): p. 371-378.
43. Dogru, M., et al., *Changing trends in the treatment of dry-eye disease.* Expert Opin Investig Drugs, 2013. **22**(12): p. 1581-601.
44. Wan, K.H., L.J. Chen, and A.L. Young, *Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis.* Ocul Surf, 2015. **13**(3): p. 213-25.
45. Priani, D., et al., *Effectiveness of Topical Cyclosporin-A 0.1% Compared to Combined Topical Cyclosporin-A 0.1% with Topical Sodium Hyaluronate on Interleukin-6 Levels in the Tears of Patients with Dry Eye Disease.* Vision (Basel), 2023. **7**(2).
46. Moscovici, B.K., et al., *Treatment of Sjogren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: Prospective double-blind randomized study.* Cont Lens Anterior Eye, 2015. **38**(5): p. 373-8.
47. Alio, J.L., et al., *Treatment of Dry Eye Disease with Autologous Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Interventional, Non-Randomized Study.* Ophthalmol Ther, 2017. **6**(2): p. 285-293.
48. Akowuah, P.K., et al., *Platelet-rich plasma for treating dry eye disease–A systematic review and meta-analysis.* Contact Lens and Anterior Eye, 2024. **47**(1): p. 102091.
49. Alio, J.L., A.E. Rodriguez, and D. WrobelDudzinska, *Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders.* Curr Opin Ophthalmol, 2015. **26**(4): p. 325-32.
50. Alio, J.L., F. Arnalich-Montiel, and A.E. Rodriguez, *The role of "eye platelet rich plasma" (E-PRP) for wound healing in ophthalmology.* Curr Pharm Biotechnol, 2012. **13**(7): p. 1257-65.
51. Hassan, A., et al., *Evaluation of the Use of Highly Concentrated Autologous Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin Membrane to Improve the Outcome in the Management of Severe Dry Eye Disease, Corneal Neurotrophic Ulcer and Corneal Burn.* Cureus, 2024. **16**(1): p. e51794.
52. Kang, M.J., et al., *Efficacy and safety of platelet-rich plasma and autologous-serum eye drops for dry eye in primary Sjogren's syndrome: a randomized trial.* Sci Rep, 2023. **13**(1): p. 19279.
53. Mohammed, M.A., et al., *Lacrimal gland injection of platelet rich plasma for treatment of severe dry eye: a comparative clinical study.* BMC Ophthalmol, 2022. **22**(1): p. 343.
54. Rawat, P., et al., *Autologous platelet-rich plasma eye drop versus artificial tear eye drop for symptomatic dry eye disease: A prospective comparative interventional study.* Indian J Ophthalmol, 2022. **70**(5): p. 1549-1553.
55. Garcia-Conca, V., et al., *Efficacy and safety of treatment of hyposecretory dry eye with platelet-rich plasma.* Acta Ophthalmol, 2019. **97**(2): p. e170-e178.
56. Murtaza, F., et al., *Autologous Platelet-Rich Plasma Drops for Evaporative Dry Eye Disease from Meibomian Gland Dysfunction: A Pilot Study.* Clin Ophthalmol, 2022. **16**: p. 2199-2208.