

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEİBOMİUS BEZİ DİSFONKSİYONU İLE KAN LİPİD PROFİLİ ARASINDAKİ
İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Furkan Şen

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEİBOMİUS BEZİ DİSFONKSİYONU İLE KAN LİPİD PROFİLİ ARASINDAKİ
İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Furkan Şen

UZMANLIK TEZİ

Danışman : Prof.Dr. Nazmi Zengin

KONYA, 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi dönemim boyunca bilgi birikimlerini benimle paylaşan tüm hocalarıma, birlikte eğitim almaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma, göz hastalıkları anabilim dalı hemşireleri ve çalışanlarına, anlayışlı destekleri için tüm aileme teşekkür ederim.



ÖZET

MEİBOMİUS BEZİ DİSFONKSİYONU İLE KAN LİPİD PROFİLİ ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Furkan Şen

Uzmanlık Tezi

Konya, 2016

Amaç: Meibomius bezi disfonksiyonunun klinik özelliklerini ve kan lipid profili ile arasındaki ilişkileri değerlendirmek

Gereç ve Yöntem : 2015-2016 yılları arasında N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Göz Kliniği'ne gelen ve meibomius bezi disfonksiyonu (MBD) saptanan, herhangi bir sistemik hastalığı, oküler ve orbital patolojisi olmayan 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların rutin oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların ayrıca meibomius bezi disfonksiyon (MBD) derecelendirmesi, korneal boyanma derecesi (KBD), göz kapağındaki meibomius bezi disfonksiyonuna bağlı kronik değişim bulgularının (MBDKDB) sayısı, alt kapak orta 1/3 bölüm mukokutanöz bileşkede değerlendirilen Marx çizgisi (MÇ) parametreleri ve açlık kan lipid profilleri (KLP) değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 programı kullanılarak yapıldı ve $P<0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaşları 25 ile 65 arasında değişmekteydi. Olguların % 61'i (n=39) kadın, % 39'u (n=25) erkekti. Hastaların MBD dereceleri ile kolesterol türleri arasında, TG ile anlamlı ilişki ($p=0,029$) ve korelasyon, total kolesterol (TOTAL-K) ile sınırda anlamlı ilişki ($p=0,047$) ve korelasyon mevcut idi. Diğer kolesterol türlerinde ise anlamlı ilişki ve

korelasyon yoktu ($p>0,05$). Marx çizgisi (MÇ) parametreleri ile MBD dereceleri arasında yüksek anlamlı ilişki ($p=0,00$) ve korelasyon mevcut idi. Yine MBD dereceleri ile Meibomius bezi disfonksiyonuna bağlı kapaktaki kronik değişim bulguları (MBDKDB) arasında yüksek anlamlı ilişki ($p=0,00$) ve korelasyon saptandı. KBD, MÇ ölçümleri ve MBDKDB arasında da yüksek anlamlı ilişki ($p=0,00$) ve korelasyon mevcut idi. Kolesterol türleri ile MÇ ölçümleri ve MBDKDB arasında sadece TG yönünden yüksek bir korelasyon mevcut iken ($p<0.05$) diğer kolesterol türlerinde ilişki anlamlı değildi. Kolesterol türlerinden hiçbirinin korneal boyanma derecesi ile anlamlı bir korelasyonu yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: MBD'nin kan kolesterollerinden anlamlı olarak TG ve sınırda anlamlı olarak TOTAL-K ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. MÇ ölçümlerinin MBD derecesini belirlemede etkin olduğu görülmüştür. Bu ilişkinin gerçek boyutunu göstermek için yüksek popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır. MBD daha önceden bilinmeyen TG ve TOTAL-K yüksek değerleri için bir marker olarak kullanılabilir. Bu çalışma, önemli kardiyovasküler risk faktörlerini tespit etmede oftalmologların rolünü artırabilir.

Anahtar kelimeler :Meibomius bezi disfonksiyonu, kan lipid profili, Marx çizgisi,



ABSTRACT

INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN MEIBOMIAN GLAND DYSFUNCTION AND BLOOD LIPID PROFILE

Furkan Şen, MD

Konya, 2016

Purpose: To investigate the relationship between clinical features of meibomian gland dysfunction and blood lipid profile.

Materials and Methods: Sixty four patients with MGD without any systemic, no ocular and/or orbital pathology seen at N.E.Ü. Meram Medical Faculty Eye Clinic between 2015-2016, were included in the study. After routine ophthalmological examination, MGD grading, degree of corneal staining (DCS), chronic changes on the eyelid associated with MGD (CCEMGD), Marx line (ML) mucocutaneous junction parameters assessed on lowerlids and fasting blood lipid profile (BLP) were evaluated. The obtained data was analysed using SPSS 21.0 software, and $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Patients' ages ranged from 25 to 65 years. 61% of the patients ($n = 39$) were female, and 39% ($n = 25$) were male. Apart from triglyceride (TG) ($p=0,029$) and TOTAL-C ($p=0,047$) no correlation between MGD severity and cholesterol types ($p>0,05$). Marx line (ML) parameters were found to have highly significant correlation ($p=0,00$) with MGD severity. There were also significant relationships ($p=0,00$) between the MGD severity and the chronic changes on the eyelid due to MGD (CCEMGD), degree of corneal staining (DCS), and ML measurements. A high correlation ($p<0.05$) was detected between TG and CCEMGD and ML measurements but, no correlation was found between these measurements and other types of cholesterol. We didn't find any significant correlation between the DCS and none of the types of cholesterol ($p>0,05$).

Conclusions : Results of our study suggests a MGD relationship between blood TG and by TOTAL-C levels. ML measurements are effective in determining the severity of MGD. Studies with larger populations are needed to prove if this relationship is causal. In case of a causal relationship, MGD can be used a marker of previously unknown high TG and TOTAL-C levels. This might increase the role of ophthalmologists in the early detection of an important cardiovascular risk factor.

Keywords: Meibomian gland dysfunction, blood lipid profile, Marx line

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
RESİMLER	xii
SİMGE VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.MeibomiusGlandDisfonksiyonu	2
2.1.1. Meibomius bezleri	2
2.1.2. MBD Patofizyolojisi	3
2.1.3. Gözyaşı Filmi Lipidleri ve Lipid-Protein Etkileşimleri	5

2.1.4. MBD için Epidemiyoloji ve İlişkili Risk Faktörleri	7
2.1.5. Meibomius Bezi Disfonksiyonunun Tanımlanması ve Sınıflandırılması	8
2.1.6. MBD Tanısı	11
2.1.7.MBD Takip ve Tedavisi	18
2.2. Plazma Lipoproteinleri	23
2.2.1. Lipoproteinlerin Genel Yapısı	23
2.2.2. Lipoprotein sınıfları	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	40
7. KAYNAKLAR	41

TABLULAR

Sayfa No:

Tablo 1	MBD ile ilişkili testler.....	12
Tablo 2	MBD evrelendirmesinin klinik özeti.....	18
Tablo 3	MBD tedavi algoritması.....	19
Tablo 4	Artı hastalık.....	21
Tablo 5	MBD derecelendirmesi.....	27
Tablo 6	Korneal boyanma derecelemesi.....	28
Tablo 7	Hastalarda MBDKD.....	28
Tablo 8	Kan kolesterol düzeyleri.....	30
Tablo 9	Hastaların yaş-cinsiyet özellikleri.....	31
Tablo 10	Hastaların gruplara göre kan lipid profilleri.....	32
Tablo 11	Hastaların Marx Çizgisine ait ölçümleri.....	32
Tablo 12	Hastaların MBDKDB ve korneal boyanma özellikleri.....	33
Tablo 13	Hastaların MÇ ölç. ve MBDKDB'lerinin kor. boy. İle ilişkisi.....	34
Tablo 14	Kolesterol türleri ile diğer özelliklerin korelasyon ilişkisi.....	35
Tablo 15	MÇG, MÇAK-MBO mesafesi, MBDKDB ve KBD'nin korelasyon ilişkisi..	36

ŞEKİLLER

Sayfa No:

Şekil 1	Tek bir meibomius bezinin morfolojisi.....	2
Şekil 2	MBD patofizyolojisi.....	5
Şekil 3	Gözyaşı filmi.....	6
Şekil 4	MBD'nin sınıflandırılması.....	10
Şekil 5	Vital boyalar ile hesaplanan kapak kenarı ölçümleri.....	16
Şekil 6	Lipoproteinlerin genel yapısı.....	23
Şekil 7	Marx çizgisi parametrelerinin hesaplanması.....	29

RESİMLER

Sayfa No:

Resim 1 Sarımsı beyaz salgı ile tıkanmış bez orifisi..... 4

Resim 2 Marx çizgisi..... 14

Resim 3 Marx çizgisinin MBD derecesi ile ilişkisi..... 15



SİMGE VE KISALTMALAR

mm	: Milimetre
MBD	: Meibomius bezi disfonksiyonu
MBDKDB	: Meibomius bezi disfonksiyonuba bağlı kronik değişim bulguları
KBD	: Korneal boyanma derecesi
MÇ	: Marx Çizgisi
MÇG	: Marx Çizgisi genişliği
MÇP	: Marx Çizgisi parametreleri
MÇAK	: Marx Çizgisi anterior kenarı
MBO	: Meibomius bez orifisleri
KLP	: Kan lipidprofili
BPH	: Bening prostat hiperplazisi
EFA	: Esansiyel yağ asitleri
LCAT	: Lesitin kolesterol asetiltransferaz
TOTAL-K	: Total kolesterol
TG	: Trigliserid
HDL-K	: HDL kolesterol
LDL-K	: LDL kolesterol

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meibomius bezleri göz kapaklarında yer alan büyük sebace bezlerdir ve derideki sebace bezlerin modifiye olmuş şeklidir. Üst kapakta 30-40, alt kapakta ise 20-30 adettir. Aktif olarak lipid ve protein sentezleyen bu bezlerin ağızları üst ve alt göz kapağı kenarlarında, kirpiklerin posterioruna açılır. Lipidler, gözyaşına yayılarak stabilitesini destekler ve buharlaşmasını önler (Yokoi 2008).

Meibomius bezlerinin salgısına meibum adı verilir. Meibum daha çok nötral sterollerden ve esterlerden, az oranda trigliserit ve yağ asitlerinden meydana gelmektedir. Meibomius bezi disfonksiyonu (MBD) olan hastalardaki meibumun lipid kompozisyonu normal kişilerden oldukça farklılık göstermektedir. Meibomius bezlerinin yoğun innervasyon altında olmasına rağmen sekresyonun nöral kontrol altında olduğu gösterilememiştir. Hormonların derideki sebace bez sekresyonunu etkilediği bilinmekle beraber meibomius bezleri üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir (McCulley 2000). Masci ve arkadaşları kolesterol düzeylerini değiştiren omega-3 tedavisi ile takip ettikleri MBD'li hastalarda klinik değişimler görmüşlerdir (Masci 2008). Dao ve arkadaşları MBD klinik türleri ile bazı kan kolesterolleri arasında anlamlı ilişkiyi göstermişlerdir (Dao 2010). Bukhari ve arkadaşları ise MBD şiddeti ile bazı kan kolesterolleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir (Bukhari 2013).

Bazı çalışmalar MBD olan hastalarda hiperkolesterolemi mevcudiyetinin ve riskinin yüksek olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada; 25-65 yaş arası MBD'li hastalarda MBD derecelendirmesi, korneal boyanma derecesi (KBD), göz kapağındaki meibomius bezi disfonksiyonuna bağlı kronik değişim bulguları (MBDKDB), alt kapak orta 1/3 bölümde mukokutanöz bileşkede değerlendirilen Marx çizgisi parametreleri (MÇP) ve açlık kan lipid profilleri (KLP) değerlendirilerek, bu değerlerin MBD ile ilişkisi ve MBD' nin hiperkolesterolemi ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

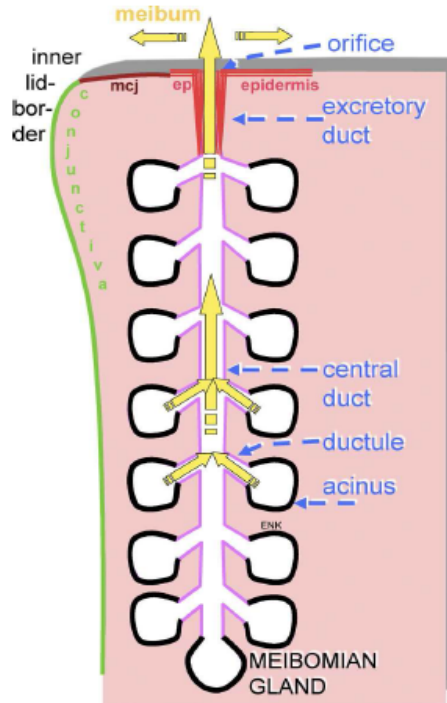
2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEİBOMİUS GLAND DİSFONKSİYONU (MBD)

2.1.1. Meibomius bezleri

Meibomius bezleri göz kapaklarının tarsal plaklarında yer alan büyük sebace bezlerdir. Bu bezler aktif olarak lipid, protein sentezi ve sekresyonu yaparlar. Bunlar üst ve alt göz kapağı kenarlarında, mukokütanöz bileşkenin hemen önüne iletilir (Knop 2011). Glandüler lipidler, gözyaşı filmine katılır ve stabilitesini destekleyip buharlaşmasını önlerler.

Diğer sebace bezlerin aksine, meibomius bezlerinin kıl folikülleriyle doğrudan teması yoktur. Her meibomius bezi meibositler, lateral kanalcıklar, merkezi bir kanal ve posterior kapak kenarına açılan bir terminal sekresyon kanalı içeren çok sayıda sekretuar asiniden oluşur (Knop 2011) (Şekil 1).



Şekil 1 : Tek bir meibomius bezinin morfolojisi

Meibomius bezi sayısı ve hacmi üst kapakta alt kapaktan çöktür ama üst ve alt göz kapaklarının gözyaşı filmine rölatif fonksiyonel katkısı belirlenememiştir. Ayrıca bu bez için kök hücrelerin kaynağı/kaynakları da bilinmemektedir.

Meibomius bezleri yoğun innervasyona sahiptir ve fonksiyonları androjenler, estrogenler, progesterinler, retinoik asit ve büyüme faktörleri ve muhtemelen nörotransmitterler tarafından düzenlenir. Bezler karmaşık ve tam anlaşılmayan bir süreçle polar ve nonpolar lipidler üretir. Bu lipidler holokrin bir süreçle kanallar içine verilir. Kapağa meibum iletimi kapak hareketi sırasındaki kas kontraksiyonuyla gerçekleşir (Dausch D 2006).

2.1.2. MBD Patofizyolojisi

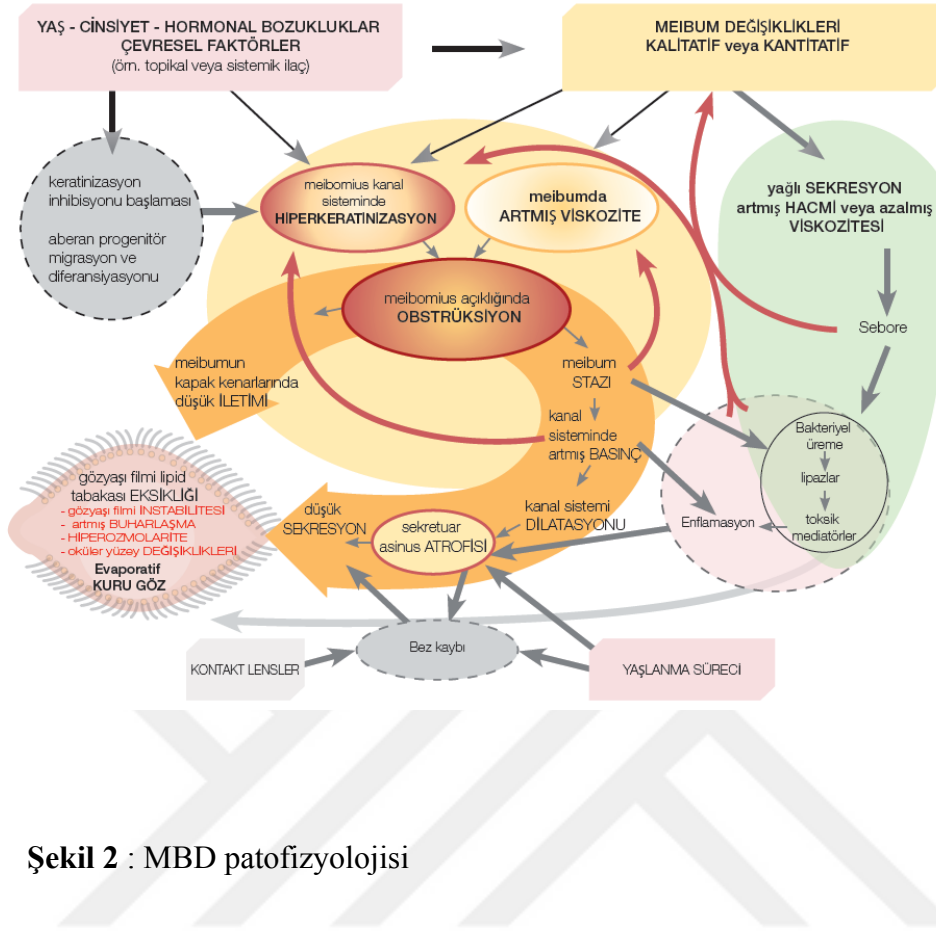
Meibomius bezi disfonksiyonu temel olarak Meibomius bezinin terminal kanalının ya da orifisinin keratinize hücre materyali içeren kalınlaşmış opak meibum ile tıkanmasıyla gelişir (Blackie 2010). Bu tıkanma ise kanal epitelinde hiperkeratinizasyon ve artmış meibum viskozitesine yol açar (Nichols 2011) (Resim 2).



Resim 1 : Sarımsı beyaz salgı ile tıkanmış meibomius bezi orifisi

Bu tıkkayıcı süreç yaş, cinsiyet ve hormonal bozukluklar gibi endojen faktörlerden ve topikal ilaçlar gibi ekzojen faktörlerden etkilenir. Tıkanma bez içinde kistik dilatasyon, meibosit atrofisi, bez kaybı ve sekresyonda azalmaya yol açabilir ve bu etkiler tipik olarak enflamatuar hücreler görülmez (Iovieno 2009).

MBD, kapak kenarı ve gözyaşı filminde meibum azalmasıyla sonuçlanır. Meibum yetersizliği gözyaşı filminde buharlaşma artışına, hiperosmolarite ve stabilite azalmasına, kapak kenarında bakteriyel üreme artışına, buharlaşmaya bağlı kuru göze, oküler yüzeyde enflamasyona ve hasara yol açabilir (Gilbard 1984, Knop 2011) (Şekil 2).



Şekil 2 : MBD patofizyolojisi

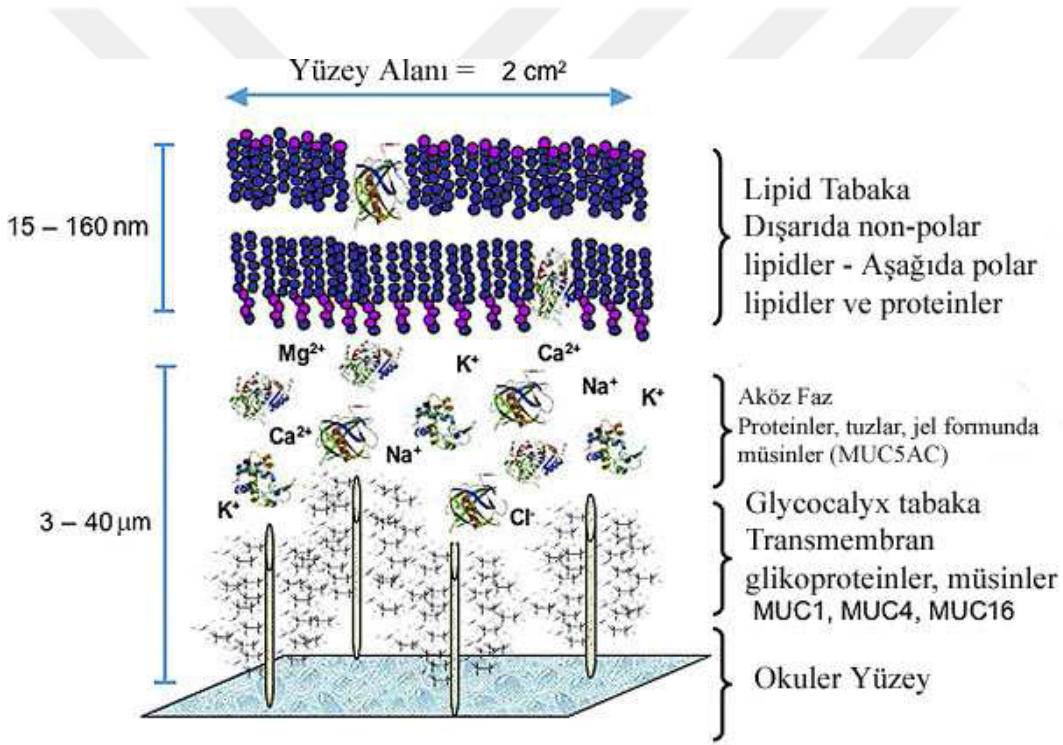
Genel olarak MBD çok önemli bir durumdur ancak olduğundan daha az ciddi olduğu düşünülür ve muhtemelen kuru göz hastalığının görülen en sık nedenidir (Khanal 2007 ve 2008).

2.1.3. Gözyaşı Filmi Lipidleri ve Lipid-Protein Etkileşimleri

Meibomius bezleri insan gözyaşı filmindeki lipidlerin ana kaynağıdır. Meibomius bezi sekresyonları kolesterol ve balmumu esterleri, diesterler, triaçilgliserol, serbest kolesterol, serbest yağ asitleri ve fosfolipidlerden oluşan çeşitli polar ve nonpolar lipidlerden oluşur.

Meibum, gözyaşı filmine yayılıp aköz bileşenin buharlaşmasını yavaşlatma, optik yüzeyin saydamlığını koruma ve mikrobiyal ajanlara, toz ve polenler gibi organik maddelere karşı bir engel oluşturma fonksiyonlarını yapar (Green-Church 2011).

İnsan gözyaşının dış lipid tabakasında absorbe olmuş veya interkalasyon gösteren proteinler (lipokalin, lizozim, sürfaktan proteinleri B ve C) bulunur. Bu protein etkileşimleri, gözyaşı film tabakasının yüzey gerilimini ve fiziksel özelliklerini etkiliyor görünmektedir (Green-Church 2011) (Şekil 3).



Şekil 3: Gözyaşı filmi

Önerilen model ayrıca en dış polar olmayan lipidler ile gözyaşı filminin aköz tabakası arasında bir ara sürfaktan lipid alt tabakası oluşmasında rol oynayan çok uzun zincirli (O-açıl)-omega hidroksi yağ asitlerini kullanır.

İnsan meibum lipid paternleri normal bireyler arasında birçok benzerlik gösterir ama MBD'li kişilerde farklı olabilir. Bu farklardan bazıları lipidleri hidrolize edebilen bazı kommensal kapak bakterileri tiplerinin varlığında artış nedeniyle olabilir. Gerçekten de antibiyotiklerin bakteriyel lipolitik enzimleri inhibe etme yeteneği bu tür farmasötik maddelerin MBD tedavisindeki etkinliğini açıklayabilir.

İnsan meibumundaki lipid profilleri gözyaşı filmindekilerden farklılık gösterir. Özellikle meibum ve gözyaşı filmindeki polar lipidlerin mutlak ve göreceli miktarları henüz belirlenememiştir.

Gözyaşı filmi lipidlerinin başka bir özelliği de kontakt lens kullanımı sırasında kullanım kolaylığı ve rahatlığı açısından gerekli görünmelerine rağmen aynı zamanda bu lensler üzerinde birikebilmeleridir. Kontakt lens kullanımının meibomius bezlerini ve/veya lipid tabakasını bozup gözyaşı buharlaşmasına ve oküler yüzey rahatsızlığına neden olması olasıdır (Korb 2002, 2005 ve 2010).

2.1.4. MBD'nin Epidemiyolojisi ve İlişkili Risk Faktörleri

MBD'nin etiyolojisi aköz eksikliği olan kuru göz hastalığından farklı olabilse de bu iki durum oküler yüzey tahrişi ve görmenin dalgalanması, değişmiş gözyaşı filmi stabilitesi ve olası oküler yüzey bozulması gibi birçok klinik özelliği paylaşabilir. MBD yeterli derecede olduğunda ikinci ana kuru göz hastalığı alt tipi olan "evaporatif" kuru göze neden olabilir. Bu alt tiplerin ikisi bir arada bulunabilir.

Bu hastalığı karakterize eden standardize bir klinik değerlendirme veya üzerinde anlaşılan bir tanımın bulunmaması epidemiyolojik olarak MBD'nin incelenmesini sınırlar.

MBD'nin doğal seyri, MBD'ye neden olan fiili süreçler ve hastalık sürecinde semptomların fiili olarak ne zaman geliştiği konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca MBD semptomlarının meibomius bezi hasarıyla ve bozulmuş meibum iletimiyle birlikte mi veya sonrasında mı başladığı, yoksa oküler yüzey dokularında daha sonra oluşan başka hasar nedeniyle mi oluştuğu açık değildir.

MBD'nin patogenezinde çeşitli oftalmik, sistemik ve ilaçla ilgili faktörler rol oynayabilir. Gözle ilgili faktörler arasında anterior blefarit, kontakt lens kullanımı, Demodex folliculorum ve kuru göz hastalığı bulunur (Groden 1991).

MBD hastalığını destekleyebilecek sistemik faktörler arasında verilenlerle sınırlı olmamak üzere, androjen eksikliği, menapoz, yaşlanma, Sjögren sendromu, yüksek kolesterol düzeyleri, psöriasis, atopi, rozasea, hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisi (BPH) vardır (Schaumberg 2011). MBD patogeneziyle ilişkili ilaçlar arasında antiandrojenler, benign prostat hipertorfisi tedavisi için kullanılan ilaçlar (antiandrojenler), postmenapozal hormon tedavisi (östrojen, progesteronlar), antihistaminler, antidepresanlar ve retinoidler bulunur. Omega-3 yağ asitleri ise MGD'den koruyucu olabilir (Rashid 2008).

Özet olarak MBD göz sağlığı açısından olumsuz olabilecek, sık görülen bir hastalıktır. Yine de prevalans, demografik ve coğrafi dağılımı, risk faktörleri ve göz sağlığı ve yaşam kalitesi üzerine etkileriyle ilgili temel bilgiler bile henüz yeni ortaya çıkmaktadır.

2.1.5. Meibomius Bezi Disfonksiyonunun Tanımlanması ve Sınıflandırılması

Uluslararası Meibomius Bezi Disfonksiyonu Çalıştayı'nın 2010 yılında yaptığı tanıma göre MBD sıklıkla terminal kanal obstrüksiyonu ve/veya bezin sekresyonunda kalitatif/kantitatif değişikliklerle karakterize olan, kronik ve diffüz bir bozukluktur. Bunlar gözyaşı filminin bozulmasına, gözde tahriş bulgularına, klinik olarak bariz enflamasyon ve oküler yüzey hastalığına neden olabilir (Nichols 2011).

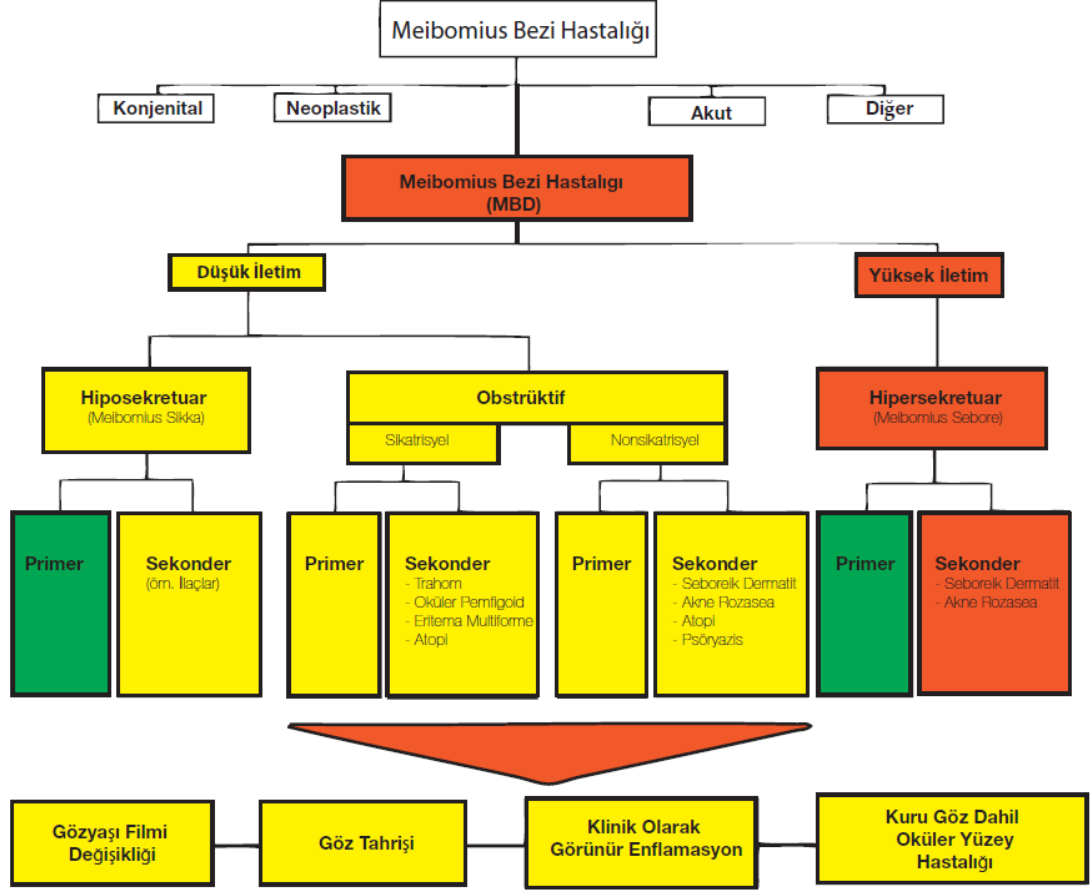
Meibomius bezi disfonksiyonu terimi için birkaç kanıta dayalı açıklama mevcuttur (Nichols 2011). Disfonksiyon terimi Meibomius bezlerinin fonksiyonu bozulduğu için kullanılır. Diffüz terimi bozukluk Meibomius bezlerinin çoğunu ilgilendirdiğinden kullanılır. Şalazyonda olduğu gibi Meibomius bezlerinin lokalize bozukluğu genelde gözyaşı filmi veya oküler yüzey epitelinde anormallik oluşturmaz ve bu nedenle de MBD bağlamı içinde ele alınmaz.

Meibomius bezi ağızlarının ve terminal kanallarının tıkanması ve bezi sekresyonlarında kalitatif ve/veya kantitatif değişiklikler MBD'nin en dikkat çeken özellikleri olarak tanımlanır. Ayrıca tanıma subjektif göz tahrişi bulguları dahil edilmiştir ki, hasta ve sıklıkla klinisyen için en büyük endişeyi doğuran semptomlardır. Hasta semptomlarının azaltılması MBD tedavisinin temel hedefidir.

MBD etiolojisinde enflamasyonun rolü tartışmalıdır ve kesin değildir. Yakın zamana kadarki yayınlarda 'posterior blefarit' ve MBD terimleri aynı anlama geliyormuş gibi kullanılmışlardır ancak bu terimler birbiri yerine kullanılamaz. Posterior blefarit, posterior kapak kenarının enflamatuvar bozukluklarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir ve MBD bunların nedenlerinden sadece birisidir. En erken aşamalarında MBD posterior blefarit için karakteristik klinik bulgularla ilişkili olmayabilir. Bu evrede etkilenen bireyler semptomatik veya asemptomatik olabilirler ki, durumun subklinik olduğu kabul edilir. MBD ilerledikçe semptomlar gelişir; meibumun eksprese edilebilmesinde ve miktarında değişiklikler ile kapak kenarı kızarıklığı gibi kapak kenarı değişiklikleri daha görünür hale gelir. Bu noktada MBD ile ilişkili bir posterior blefaritin mevcut olduğu söylenir.

MBD terimi meibomius bezlerinin fonksiyonel bozukluklarını tanımlamak için uygun kabul edilir. "Meibomius bezi hastalığı" terimi neoplazi ve konjenital hastalık dahil olmak üzere daha geniş bir meibomius bezi bozukluğu yelpazesini tanımlamak için kullanılır (Ota Y 2008). Meibomit veya meibomianit gibi terimler meibomius bezlerinin enflamasyonu ile ilişkili MBD bozukluk alt sınıfını tanımlar. MBD sınıflandırması ve tedavisinde enflamasyon önemli olsa bile MBD; anatomik değişiklikler, patofizyolojik değişiklikler veya hastalığın şiddetine göre sınıflandırılabilir. Her sınıflandırma sisteminin hem klinisyenlerin hem de araştırmacıların gereksinimlerini karşılaması gerekir. Patofizyolojiye dayanan bir sınıflandırmanın bu gereksinimleri en iyi şekilde karşıladığı düşünülür.

MBD'nin meibomius bezi sekresyonu temelinde iki ana kategoride sınıflandırılması önerilmiştir (Nichols 2011) (Şekil 4).



Şekil 4: MBD'nin sınıflandırılması

Hiposekresyonlu MBD, Meibomius bezlerinde belirgin tıkanma olmadan, anormallikler nedeniyle azalmış meibum iletimi durumu olarak tanımlanır. Obstrüktif MBD terminal kanal obstrüksiyonu nedeniyledir. Sikatrisyel formda kanal orifisleri mukozaya geriye doğru çekilirken, nonsikatrisyel MBD'de bu açıklıklar normal pozisyonunda kalır. Yüksek iletimli ve hipersekresyonlu MBD inceleme sırasında tarsi basınç uygulanmasıyla görünür hale gelecek şekilde kapak kenarında büyük miktarda lipid salınmasıyla karakterizedir (Wright 2005).

Her MBD kategorisinin ayrıca belirgin bir altta yatan neden veya etiyoloji olmadan bulunan durumlar için kullanılan primer nedenleri vardır. MBD genel olarak gözyaşı filmi bozuklukları, göz tahrişi semptomları, enflamasyon ve kuru göze neden olabilir (Mori 2003).

2.1.6. MBD Tanısı

MBD tanısı, ister tek başına ister oküler yüzey hastalığı veya kuru gözle ilişkili olsun, herhangi bir oküler yüzey hastalığına tanı konması bağlamında görülmeli ve testler bir testin sonrasındaki testlerin kapsamını minimuma indireceği bir sıra kullanılarak yapılmalıdır. MBD ve MBD ile ilişkili bozuklukların evaporatif kuru göz dahil olmak üzere tanısında kullanılmak üzere önerilen bir dizi test bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1 : MBD ile ilişkili testler (Yokoi 1999, Nichols 2011)

İndeksler hacim ve sekresyon	Gözyaşı sekresyonu	Schirmer 1	Florofotometri/ Florosein klirens hızı
	Gözyaşı hacmi	Mevcut değil	Florofotometri ile hacim
	Gözyaşı hacmi	Menisküs yüksekliği	Menisküs kurvattır yarıçapı; meniskometri
	Gözyaşı klirensi	Gözyaşı filmi indeksi	Gözyaşı filmi indeksi
Oküler Yüzey	Oküler yüzey boyanması	Oxford şeması; NEI/Endüstri şeması	
Enflamasyon	Biyomarkerler		Akış sitometrisi; boncuk array'leri, mikroarray'ler; kitle spektrometrisi: sitokinler ve diğer mediatörler; interlökinler; matriks metalloproteinazları
Ozmolarite	Ozmolarite	TearLab cihazı, diğer	TearLab cihazı, diğer
Stabilite	Gözyaşı filmi	TFBUT; Oküler koruma indeksi	TFBUT; Oküler koruma indeksi
	Gözyaşı filmi lipid tabakası	Yayılma süresi	İnterferometri; yayılma hızı; patern

MBD tanı testleri

Aseptomatik yetişkinlerde belirgin olmayan MBD'yi saptamak için hastanın rutin testlerine bez ekspresyonunun (alt orta kapağa parmakla orta kuvvette basınç uygulanması yoluyla) dahil edilmesi uygundur. MBD tanısının konması hastanın uygun tanısal teknikler

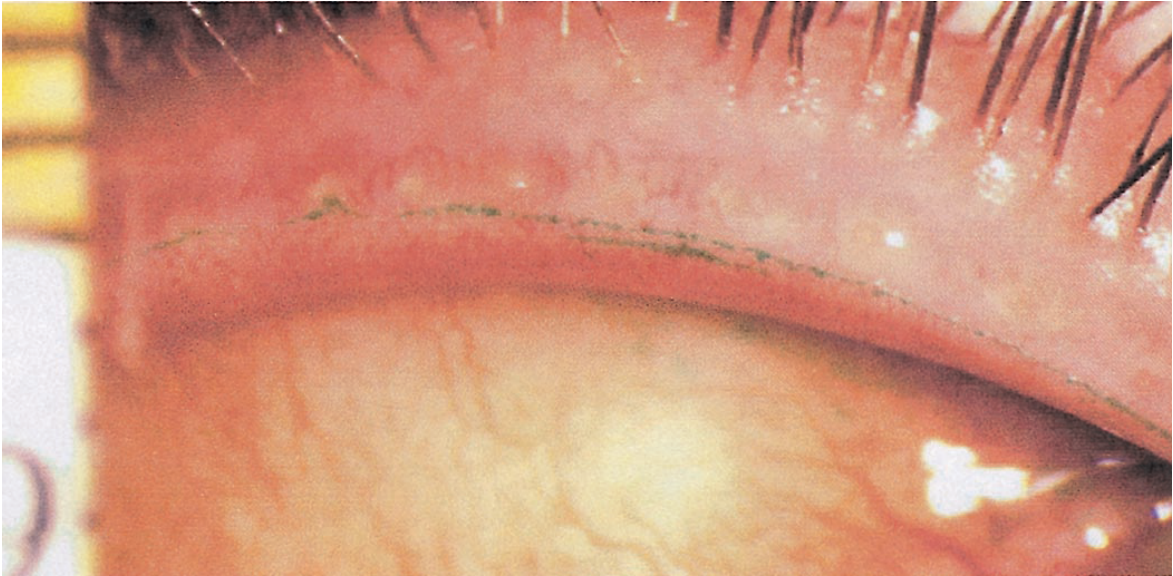
kullanılarak oküler yüzey hasarı ve kuru göz açısından daha ileri değerlendirilmesini gerektirebilir.

Oküler yüzey semptomları veya MBD ile ilişkili morfolojik kapak bulguları olan hastalarda meibomius bezi işlevselliğini, MBD'nin kapsamını ve şiddetini belirlemek üzere alt/üst kapakların orta üçte birlik kısmına parmakla orta şiddette basınç uygulayarak ya da imkan varsa standardize bir teknik kullanılarak değerlendirilmelidir. Gerekirse hasta oküler yüzey hasarı ve kuru göz bulguları açısından daha ileri değerlendirmelere tabi tutulmalıdır.

Marx çizgisi

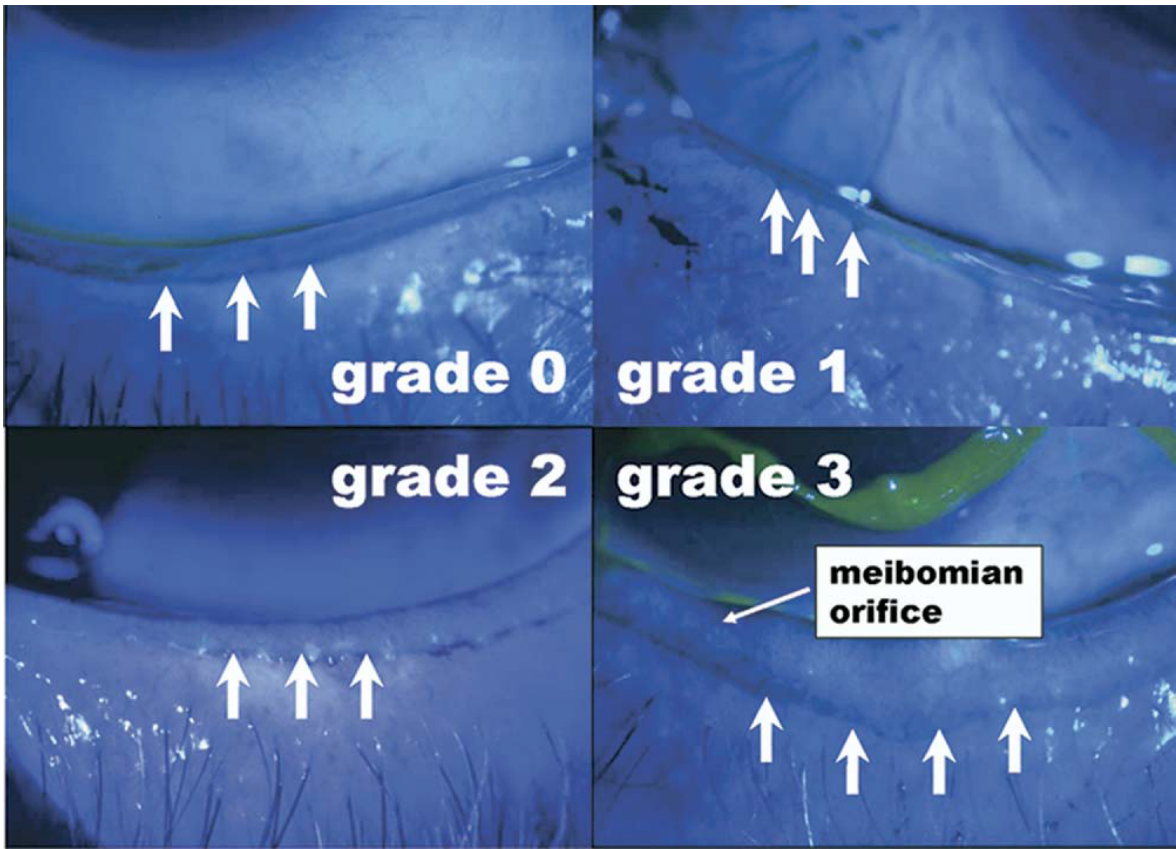
Yıllar öce Marx, tavşanların göz kapağı marjinal zonlarında farklı türdeki vital boyalar ile yaptığı çalışmaların sonuçlarını yayınladı (Marx 1924). Daha sonra yapılan çalışmalarda rose bengal, lisamin yeşili ve floresein boyaları denenmiştir (Macri 2000).

Marx çizgisinin göz kapağının posteriorunda, mukokutanöz bileşke üzerinde olduğu görülmektedir. Anterior ve posterior şeklinde iki çizgiden meydana gelmektedir (Resim 2).



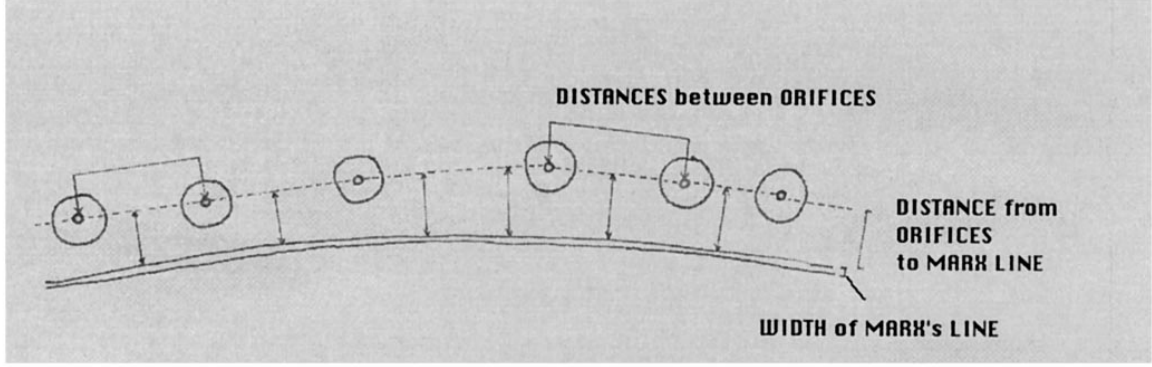
Resim 2: Marx çizgisi

Ön ve arka çizgi arasındaki mesafe düşük seviyede MBD olan hastalarda az iken, yoğun meibomian gland disfonksiyonu olan hastalarda fazladır (Hom 1990) (Resim 3).



Resim 3: Marx çizgisinin MBD derecesi ile ilişkisi

Yapılan çalışmalarda ön ve arka çizgiler arasındaki mesafeler, ön çizgi ile Meibomius bezi orifisleri arasındaki mesafe ve yan yana iki Meibomius bezinin orifisleri arasındaki mesafeler hesaplanmıştır. Meibomius bezindeki disfonksiyonun şiddetine göre bu mesafeler farklılık göstermektedir (Donald 2003) (Şekil 5).



Şekil 5 : Vital boyalar ile hesaplanan kapak kenarı ölçümleri

MBD ile ilişkili kuru göz tanı testleri

MBD ile ilişkili kuru göz tanısı için iki basamaklı bir yaklaşım önerilir. Birinci basamakta hastalarda kuru gözün varlığı tespit edilir. İkinci basamakta ise MBD ile ilişkili evaporatif kuru gözün aköz eksiklikli kuru gözden ayırıcı tanısı yapılır.

Biri genel göz hastalıkları kliniğinde çalışan oftalmologlar ve diğeri ise konuyla ilgili özel uzmanlık birimlerinde çalışan araştırmacılar için uygun olmak üzere iki yaklaşım önerilir. Önerilen bu testlerin kanıtsal tabanı klinik ortamın gerekliliklerine göre değişir.

Genel bir klinikte oküler yüzey hastalığı semptomlarıyla gelen hastalarda MBD ile ilişkili hastalık tanısı koymak için yapılması uygun test dizisi şu şekildedir:

1. Semptom skoru anket formunun uygulanması
2. Gözyaşı kırpma hızının ölçülmesi ve kırpma aralığının hesaplanması
3. Alt kapak kenarında gözyaşı menisküs yüksekliğinin ölçülmesi (Mitra M 2005)
4. Gözyaşı ozmolaritesinin ölçülmesi (mevcut ise)

5. Floresein uygulanması ve gözyaşı filmi kırılma süresinin (BUT) ve "oküler koruma indeksi"nin ölçülmesi

6. Korneal ve konjonktival floresein boyanmasının ölçülmesi

7. Schirmer testi veya alternatifi (fenol kırmızısı iplik testi)

Test 1, 4, 5 ve 6'dan pozitif (anormal) bir sonuç alınması kuru gözün varlığı hakkında genel bir kısmi kanıt sağlar, ancak bunun aköz eksiklikli kuru göz mü ya da evaporatif kuru göz mü olduğunu belirtemez (Tomlinson 2011).

Aköz eksiklikli kuru göz için bulgular gözyaşı akışının ölçülmesi veya aköz hacminin gözyaşı menisküsü yüksekliği veya Schirmer testi temelinde değerlendirilmesiyle elde edilebilir.

8. MBD'nin karakteristikleri daha önceki bir muayenede ortaya konmamışsa (semptomatik/aseptomatik) bu yukarıda anılan testleri izleyen süreçte şu şekilde değerlendirilebilir:

i. Kapağın morfolojik özelliklerinin niceliksel olarak değerlendirilmesi

ii. Ekspresyon: meibumun eksprese edilebilirliğinin ve kalitesinin niceliksel olarak değerlendirilmesi

iii. Meibografi: bez kayıplarının niceliksel olarak değerlendirilmesi

Test sonuçları genel kuru göz tanısını düşündürürse ve gözyaşı akışı ve hacmi testleri normale evaporatif kuru göz düşünülür. MBD'nin niceliksel olarak değerlendirilmesi, meibomius bezlerinin duruma ne kadar katkısı olduğunu ortaya koayacaktır. Test dizisi ayrıca oküler yüzey boyanmasıyla veya olmadan ve kuru gözle veya kuru göz olmadan semptomatik MBD tanısının yapılmasını mümkün kılar. Tedavi sırasında hastalığı izlemek amacıyla her test için kademeli skorlar kullanılabilir (Matsumoto 2009).

Listedeki testlerden bazıları birbirinin alternatifi olarak kullanılabilir ve daha çok araştırma amaçlıdır. Yine tanının önce genel kuru göz tanısı koymak ve sonra MBD evrelendirmesiyle alt tipini belirlemek üzere iki aşamalı olarak yapılması önerilir.

Bu test serisi semptomların değerlendirilmesi (OSDI, DEQ) ve gözyaşlarının ozmolarite, sekresyon, hacim, stabilite ve buharlaşmasının ölçümlerinden oluşur. Kornea ve konjonktiva boyanması gibi oküler yüzey hasarı testleri de test serisine dahil edilmiştir (Nagymihalyi 2004).

Oküler yüzeyin enflamatuvar durumu hakkında genel bilgi sağlamak üzere enflamatuvar mediatör testleri, enflamatuvar hücre markerleri varlığı ve diğer proteomik ve lipidomik kitle spektrometri analizleride değerlendirilebilir ancak halihazırda bunların spesifik olarak MBD ile bağlantıları bilinmemektedir. Aköz eksiklikli kuru göz tanısı için spesifik gözyaşı üretimi ölçütlerinin değerlendirilmesi de önerilir.

2.1.7.MBD'nin Takip ve Tedavisi

Meibomius bezi disfonksiyonu tedavisi farklı kıtalardaki göz sağlığı uzmanları arasında büyük değişiklik gösterir (Romero 2004). Olduğundan eksik bildirme, kullanılan tedavi paternlerini değerlendirmeyi zorlaştırır. Halen olduğundan eksik tanı koymaya sık rastlandığı ve klinik takibin düzensiz olduğu konusunda fikir birliği vardır.

MBD'nin klinik şiddeti için evrelendirme sistemi açısından genel olarak kabul edilen tanımlar olmadığından, hastalık evresi temelinde bir tedavi planı önermek sıkıntılıdır. Yine de göz uzmanlarına mantıklı ve kanıta dayalı bir tedavi yaklaşımı oluşturma açısından yardım etmek ümidiyle bir hastalık evrelendirme özeti önerilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2 : MBD evrelendirmesinin klinik özeti

HASTALIK EVRELENDİRMESİ

Evre	MBD evresi	Yakınmalar	Kornea Boyanması
1	+ (minimum değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Yok	Yok
2	++ (hafif değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Minimum - Hafif	Yok - sınırlı
3	+++ (orta derecede değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Orta	Hafif - orta; genelde periferel
4	++++ (şiddetli derecede değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Belirgin	Belirgin; ayrıca santral

“ARTI” HASTALIK
Mevcut veya birlikte oküler yüzey ve/veya göz kapağı bozuklukları

Hastalığın evrelendirilmesinde MBD'nin etkilerini oküler yüzey üzerindeki aköz eksiklik etkilerinden klinik olarak ayırmanın zor olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca sıklıkla birlikte başka hastalıklar da vardır. Bu nedenle, Tablo 2 evrelendirilmiş hastalığın bir klinik görünümünü temsil etmektedir. “Artı” hastalık olarak tanımlanan ve birlikte bulunan durumlar bakım standardı protokollerine göre eşzamanlı tedavi gerektirebilir (Rieger 1990, Simmons 2007, Wang 2008) (Tablo 3).

Tablo 3 : MBD tedavi algoritması

EVRE	KLİNİK TANIM	TEDAVİ
Evre 1	<p>Asemptomatik: Göz rahatsızlığı semptomu, kaşıntı veya fotofobi yok</p> <p>Bez ekspresyonu temelinde klinik MBD bulguları Minimum değişmiş sekresyonlar: Evre 2 - <4* Eksprese edilebilirlik: 1# Oküler yüzey boyanması yok</p>	<p>Hastaya MBD , diyetin olası etkisi ve işyeri / ev ortamının gözyaşı buharlaşması üzerine etkisi ve bazı sistemik ilaçların olası kurutucu etkisi konusunda bilgi verin</p> <p>± Aşağıda tanımlandığı şekilde ısıtma/ekspresyon dahil göz kapağı hijyeni kullanımını düşünün</p>
Evre 2	<p>Minimum - Hafif göz rahatsızlığı semptomu, kaşıntı veya fotofobi</p> <p>Minimum - Hafif MBD Dağınık göz kapağı özellikleri^Δ Hafif değişmiş sekresyonlar: Evre a4- <8* Eksprese edilebilirlik: 1# Yok - sınırlı göz kapağı yüzeyi boyanması [DEWS 0-7; Oxford 0-3][@]</p>	<p>Hastaya çevre nemini artırma, iş istasyonlarında optimizasyon ve diyetle omega 3 yağ asidi alımını artırma önerileri verin.</p> <p>(±) Göz kapağı hijyeni ve göz kapağı ısıtma (günde bir veya iki kez minimum dört dakika) ve sonrasında orta - sıkı masaj ve MG sekresyonlarının ekspresyonunu başlatın (+). Yukarıdakilerin tümü, artı: ± Suni gözyaşı (sık kullanım için koruyucu maddesiz olanlar tercih edilir) ± Topikal emolyan lubrikan veya lipozom spreyi ± Topikal azitromisin ± Oral tetrasiklin türevlerini düşünün[¶]</p>

<p>Evre 3 Orta derecede göz rahatsızlığı semptomu, kaşıntı veya fotofobi ve aktivitelere sınırlanma</p> <p>Orta Derecede MBD ↑ kapak kenarı özellikleri (tıkanma, A vaskülarite)^Δ Orta derecede değişmiş sekresyonlar: Evre 8- < 13* Ekspres edilebilirlik: 2[#]</p> <p>Hafif ila orta konjonktival ve periferik korneal boyanma, sıklıkla altta [DEWS 8-23; Oxford 4-10][@]</p>	<p>Yukarıdakilerin tümü, artı: + Oral tetrasiklin türevleri[¶] ± Gece yatarken lubrikan merhem. ± Endike olduğu şekilde kuru göz için antiinflamatuar tedavi</p>
<p>Evre 4 Belirgin derecede göz rahatsızlığı semptomu, kaşıntı veya fotofobi ve aktivitelere kesin sınırlanma</p> <p>Şiddetli MBD ↑ kapak kenarı özellikleri (kayıplar, yer değiştirme)^Δ Şiddetli değişmiş sekresyonlar: Evre 13* Ekspres edilebilirlik: 3[#] Artmış konjonktival ve korneal boyanma, merkezi boyanma dahil. [DEWS 24-33; Oxford 11-15][@]</p> <p>↑ Enflamasyon bulguları: örn. orta derecede konjonktival hiperemi, flüktenüller</p>	<p>Yukarıdakilerin tümü, artı: + Endike olduğu şekilde kuru göz için</p>

Tablo 3'te MBD takibine yönelik olarak kanıta dayalı bir yaklaşım verilmektedir. Her bir evrede önerilen tedaviye cevap alınmadığı takdirde bir sonraki evre için önerilen tedaviye geçilir. Tablo'da yer alan [\pm] işareti söz konusu evrede belirtilen tedavinin kullanımını destekleyecek kanıtın sınırlı olduğu ya da yeni çıktığı, bu nedenle tedavinin klinik kanaat temel alınarak yapılması gerektiği anlamına gelir. [+] işareti tedavinin hastalığın o evresi için kanıtlarla desteklendiği anlamına gelir (Tablo 4). Meibumun eksprese edilebilirliği ve eksprese edilen meibumun kalitesi MBD'nin klinik değerlendirmesinde dayanılacak temel özellikleridir (Key 1996). Eğer sekonder bir neden varsa öncelikle tedavi edilmelidir (Geerling 2011).

Tablo 4 : Artı hastalık

“ARTI” HASTALIK	Herhangi bir evrede oluşan ve tedavi gerektiren spesifik durumlar anlamına gelir. MBD ‘nin nedeni veya buna sekonder olabilirler veya tesadüfi olarak bulunabilirler.	
	1. Alevlenmiş enflamatuar oküler yüzey hastalığı	Endike olduğu şekilde puls tarzında hafif steroidler
	2. Mukoza keratinizasyonu	Bandaj kontakt lens/ skleral kontakt lens
	3. Fliktenüler keratit	3. Steroid tedavisi
	4. Trikiasis (örn. sikatrisyel konjonktivit, oküler sikatrisyel pemfigoid)	4. Epilasyon, kriyoterapi
	5. Şalazyon	5. İntralezyonel steroid veya eksizyon
	6. Anterior blefarit	6. Topikal antibiyotik veya antibiyotik/ steroid
	7. Demodex ilişkili anterior blefarit, silindir tarzında kepeklenme	7. Çay çiçeği yağı ile silme

Tablo 3’te ana hatları verildiği şekilde meibum kalitesi alt kapağın orta üçte birinde 8 bezin her birinde değerlendirilir. Meibum eksprese edilebilirliği ise alt veya üst kapaktan 5 bezde değerlendirilir. Sayısal boyanma skorları açıktaki kornea ve konjonktivanın boyanmasının toplam bir skoru anlamına gelir. Topikal olarak uygulanan floreseinle kornea boyanmasının normal kişilerde de sporadik olarak görülebileceği akılda tutulmalıdır (Lapalus 1990, Furrer 1999, Fraunfelder FW 2006). Bu nedenle, sadece

korneanın aynı ya da komşu bölgelerinde tekrar tekrar gözlenen boyanma "patolojik boyanma" olarak kabul edilmelidir.

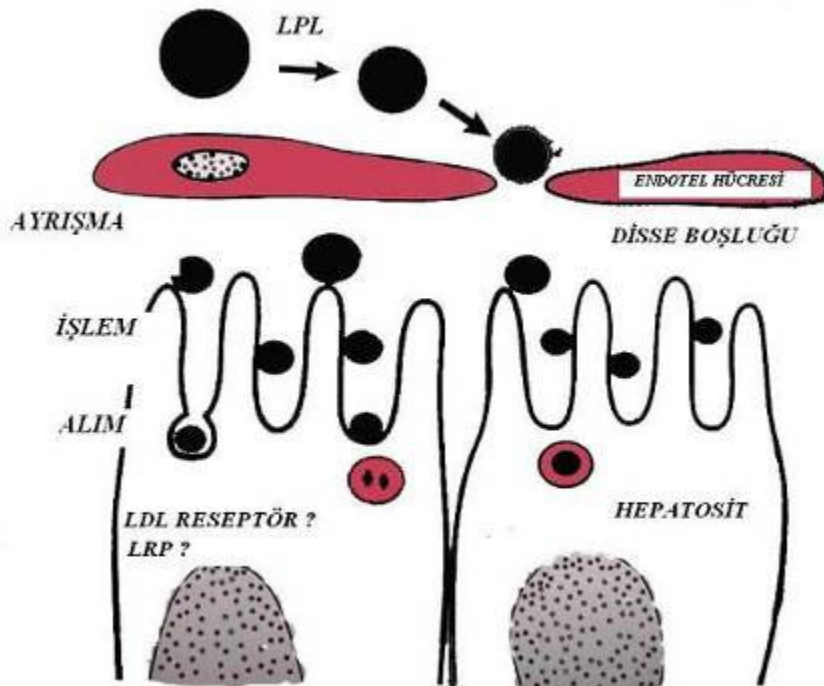
Kullanılan her sistemik ilaç için, ilaca bağlı sistemik yan etkilerin akla gelmesi gerekir. Yukarıda verilen tedavi algoritması hatırd tutularak sistemik tetrasiklin türevi kullanımı için fototoksisite ve esansiyel yağ asitleri (EYA) antikoagulan etkileri özellikle endişeye neden olur (Aubert 1998, Murphy 2008, Kamemoto 2009). EYA çok dikkat çeken gıda takviyelerinden biridir, ancak şu ana kadar MBD'de etkinliklerini destekleyen tek bir yayınlanmış klinik çalışma vardır. Bu durum cinsiyet hormonları için de geçerli olup ne etkinliği konusunda yayınlanmış klinik çalışma bulguları ne de ruhsatlandırılmış bir ürün vardır (Sanchez 2005). Bu nedenle, bu potansiyel tedavi yaklaşımı, bu hastalık evresinde rutin olarak önerilmemektedir. Ayrıca topikal N-asetilsistein de MBD tedavisinde etkili bulunmuştur (Goto 2002, Akyol Salman 2010, Craig 2010).

Kronik topikal kortikosteroid tedavisinin de riskleri (katarakt oluşumu, göz içi basıncında artma) iyi bilinmektedir. Bu nedenle bu tür ilaçların kullanımı akut MBD alevlenmelerinin tedavisi için saklanmalıdır ve asla kronik tedavi olarak kullanılmamalıdır (Scoper 2008) (Yactayo-Miranda 2009). Topikal kortikosteroid kullanımı söz konusu olduğunda göz içi basıncının düzenli olarak izlenmesi şarttır. Artı hastalık durumlarının takibinde bakım standartları izlenmelidir; bu da Tablo 3'te verilen tedavilerle sınırlı değildir.

2.2. PLAZMA LİPOPROTEİNLERİ

2.2.1. Lipoproteinlerin Genel Yapısı

Lipidler kanda lipoprotein adı verilen suda çözünür makromolekül kompleksleri halinde taşınırlar. Lipoproteinlerin genel fonksiyonu, çözünmeyen lipidlerin kanda çözünebilir lipid ve protein kompleksleri halinde taşınması için bir araç görevi görmesidir. Çeşitli lipoproteinlerle ilişkili, apolipoprotein adı verilen yaklaşık on değişik protein yapısı bulunmaktadır (Apo B, Apo E vb). Lipoproteinlerin genel yapısı, hidrofobik lipidlerin (trigliseridler ve kolesterol esterleri) birçoğunu kapsayan bir çekirdek ile protein, serbest kolesterol ve fosfolipidlerden oluşan bir yüzey tablosundan meydana gelen küresel bir partikül şeklindedir (Semenkovich 1999) (Şekil 6).



Şekil 6: Lipoproteinlerin genel yapısı

2.2.2. Lipoprotein sınıfları

Lipid taşınmasında çeşitli roller üstlenen başlıca altı lipoprotein sınıfı bulunmaktadır (Thomas 2002).

Şilomikronlar

Şilomikronlar plazma lipoproteinlerinin en büyük olanlarıdır. Bunlar yaklaşık % 98-99 lipid ve % 1-2 proteinden oluşmaktadır. Şilomikronlar postprandiyal plazmada bulunurlar ve dolaşım esnasında çeşitli apolipoproteinleri içerirler. İçerdikleri en belirgin apolipoprotein Apo B 48'dir. Şilomikronlar ince bağırsak (duodenum ve proksimal jejunum) epitel hücreleri tarafından üretilirler. Diyet yağ ve kolesterolü, safra asidi miçelleri olarak, epitel hücresi membranlarının fırçamsı kenarına iletildiklerinde şilomikronların sentezine başlanır.

Barsak epitel hücreleri tarafından tutulan serbest yağ asitleri ve monogliseridler bağırsak hücrelerinde trigliseridlere çevrilirler. Büyük şilomikron partiküllerinin oluşumunda trigliseridlerle birlikte fosfolipidler ve kolesterolde kullanılır. Serbest yağ asitleri salgılanmasını katalize eden ve şilomikronları; trigliserid bakımından fakir, bir ölçüde kolesterol açısından zengin şilomikron kalıntıları haline çeviren lipoprotein lipaz, dolaşımında bulunan şilomikronlar üzerine etki eder. Şilomikronlar tarafından trigliserid şeklinde taşınan serbest yağ asitleri, ya enerji kaynağı olarak okside edilmek yada lipoprotein-trigliserid sentezinde yeniden kullanılmak üzere çeşitli dokular tarafından alınırlar. Plazmadaki şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından plazmadan temizlenir (Sardesai 2003).

VLDL

VLDL-Kolesterol (VLDL-K), çapı 300 ile 700 Å arasında olan partiküllerdir. Bu partiküller % 85-90 lipid (% 55 trigliserid, %20 kolesterol ve %15 fosfolipid) ve %10-15 proteinden oluşmaktadır. Bunların en belirgin apolipoprotein yapıtası Apo B100 dür. VLDL-K karaciğer tarafından sentez edilir. Hepatositlere daha fazla serbest yağ asidi götürülmesi VLDL-K sentezini stimüle edilebilir. VLDL-K'nın oluşturulmasında kullanılacak trigliserid ve fosfolipid endoplazmik retikulumda sentez edilir. VLDL kolesterol de-novo olarak sentez edilebilir veya lipoprotein katabolizması sırasında karaciğer tarafından kazanılan kolesterol yeniden kullanılır. Sentezlenen VLDL-K'nın başlıca apolipoprotein yapıtaşları Apo B100, Apo E ve küçük miktarda Apo C'lerdir (Krauss 2004).

IDL

VLDL-K'nın katabolizma ürünleri IDL kolesterol (IDL-K) olarak adlandırılır. IDL-K Apo B100 ve Apo E'yi tutar, ancak Apo C'lerin büyük bir kısmını kaybetmiştir. IDL-K hepatik lipazın katıldığı son süreçle LDL-K'ya çevrilir. LDL-K plazmada bulunan başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteindir ve sadece Apo B100 içerir. VLDL-K'nın yaklaşık % 50'si LDL-Kolesterolle (LDL-K)'ye çevrilir.

Plazmadaki VLDL-K'nın geri kalan % 50'si, VLDL-K artıkları (küçük VLDL-K) ve IDL-K olarak doğrudan doğruya karaciğer tarafından temizlenir. LDL-K'nın LDL reseptörleri tarafından alınmasına Apo B100 aracılık eder.

LDL

LDL kolesterol plazmadaki başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteindir. Plazmadaki toplam kolesterolün yaklaşık %70' i LDL-K'da bulunmaktadır. LDL-K'nın yaklaşık %75'i lipid (%35 kolesterol ester, %10 serbest kolesterol, %10 trigliserid, %20 fosfolipid) ve %25' i proteinden oluşmaktadır. Eser miktarlardaki Apo E dışında bu partiküllerde var

olan tek protein Apo B100 dür. LDL-K'nın yaklaşık %75'i karaciğer parankim hücreleri tarafından alınmaktadır. Diğer birçok doku da küçük miktarlarda LDL-K almaktadır. Plazma kolesterolünün %70'ini taşıması nedeniyle LDL-K aterojen lipoprotein olarak kabul edilmektedir (Barter P. 2004).

HDL

HDL-K, yaklaşık %50 lipid (%25 fosfolipid, %15 kolesterol ester, %5 serbest kolesterol, %5 trigliserid) ve %50 protein içerir. Kendi içinde HDL2 ve HDL3 gruplarına ayrılmıştır. HDL-K'nın başlıca apolipoproteinleri Apo A1 (%65) Apo 2 (%25) ve daha küçük miktarlarda Apo C ve Apo E (HDL1-aktif form)'dir. İnsan vücudunda, HDL-K sentezine ait üç kaynak bulunmaktadır :

- I. Karaciğer olgunlaşmamış HDL-K adı verilen bir Apo A1 fosfolipid diski salgılar.
- II. Bağırsaklarda da küçük bir Apo A1 HDL-K partikülünü doğrudan sentezleyebilir.
- III. HDL-K şilomikronlardan ve VLDL-K den gelen yüzey maddesinden üretilir.

HDL-K diskleri hücrelerden ve diğer lipoproteinlerden lipid ve özellikle serbest kolesterol toplarlar. Bu durum serbest kolesterol bakımından zenginleşmiş Apo A1 fosfolipid disklerini meydana getirir. Lesitin kolesterol açıltransferaz enzimi (LCAT) kolesterolü esterleştirir. Bunun sonucunda HDL-K'nın çekirdeğini oluşturmaya başlayan kolesterol esterleri meydana gelir. Daha fazla kolesterol esterleştikçe disk, HDL3 adı verilen küçük bir partikül haline dönüştürülür. HDL3'ler serbest kolesterolün mükemmel alıcılarıdır. Alınan ve esterleştirilen serbest kolesterol miktarı arttıkça partikülün boyutu büyür ve HDL2 meydana gelir. Bazı hayvanlarda ve daha az ölçüde olmakla beraber insanlarda HDL2 kolesterol ester yönünden daha da zenginleşebilir ve aynı zamanda ApoE (HDL1) de edinebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eylül 2015 ve Mart 2016 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve MBD olan hastalar arasında prospektif olarak yapılmıştır. Çalışma öncesinde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak onay alınmıştır.

Meibomius bezi disfonksiyonu olan 25-65 yaş arasındaki 64 hastanın 64 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların rutin oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Ayrıca MBD derecelendirmesi, korneal boyanma derecesi (KBD), göz kapağındaki Meibomius bezi disfonksiyonuna bağlı kronik değişim bulguları (MBDKDB), alt kapak orta 1/3 bölümde mukokutanöz bileşkede değerlendirilen Marx çizgisi parametreleri (MÇP) ve açlık kan lipid profilleri (KLP) değerlendirildi. Hastaların muayeneleri ve açlık kan kolesterol tetkiki için kan alımı aynı gün içinde yapıldı.

Herhangi bir sistemik hastalığı, oküler ve orbital patolojisi olan ve sistemik ve/veya oküler herhangi bir ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.





MBD alt kapak orta 1/3 kısmı baz alınarak, biomikroskopik incelemede ilgili bölgeye başparmak ile orta şiddette bası uygulanarak Meibomius bezi orifislerindeki salgının rengi ve kıvamına göre (grade 0 - grade 3 aralığında) değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo 5 : MBD derecelendirmesi

Grade	Klinik özellikler
0	Meibomius bezi orifisleri açık, meibum akışkan, rengi açık
1	Meibomius bezi orifisleri açık, meibum orta düzeyde koyu, rengi koyulaşmış
2	Meibomius bezi orifisleri açık, meibum yoğun kıvamda, koyu renkli
3	Meibomius bezi orifisleri tıkalı

Korneal boyanma derecesi (KBD) %1 fluoresein sodyum striplerinin alt kapak konjonktivasına muamele edilmesi ile (grade 0 – grade 3 aralığında) biomikroskopik inceleme ile değerlendirildi (Tablo 6).

Tablo 6 : Korneal boyanma derecelemesi

PANEL	GRADE	
	0	Korneal boyanma yok
	I	Az düzeyde boyanma
	II	Orta düzeyde boyanma
	III	Yoğun düzeyde boyanma

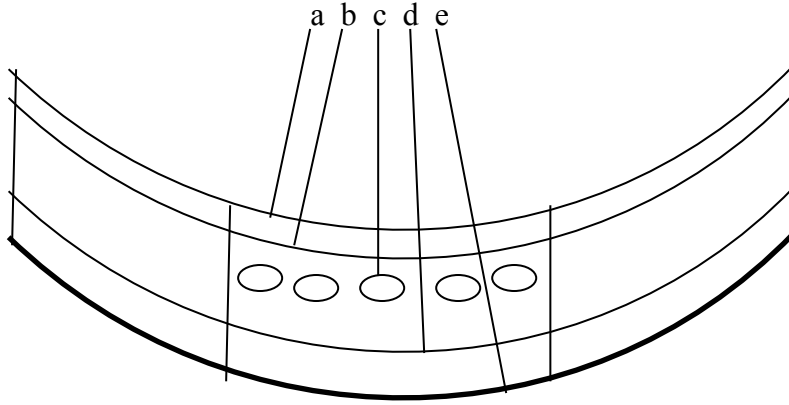
Meibomius bezi disfonksiyonuna bağlı kronik değişim bulgularından (MBDKDB) (Tablo 7) kaç tanesinin var olduğu her hasta için biomikroskopik inceleme sırasında kaydedildi.

Tablo 7 : Hastalarda MBDKD

MBDKDB
Kapak kenarında kalınlaşma
Kapak kenarında düzensizlik

Kapak kenarında skar
Kapak kenarında damarlanma
Trikiyazis
Şalazyon
Marjinal keratit
Anterior blefarit
Posterior blefarit

Alt kapak forniksine 1,5 mg lisamin yeşili içeren stripler uygulanarak, alt kapak orta 1/3 bölümü Marx çizgisi (MÇ) parametreleri açısından değerlendirildi (Şekil 19). Marx çizgisinin (MÇ) anterior (b) ve posterior (a) kenarı arasındaki mesafe ve anterior kenarı (b) ile Meibomius bezlerinin orifis düzeyleri (c) arasındaki mesafe milimetrik cetvel yardımı ile biomikroskopik incelemede ölçüldü. İleri MBD'de görülen anterior Marx çizgisi'nin (b) Meibomius bez orifislerinden (c) ileri olduğu durumlarda fark mm cinsinden (-) eksi değer olarak kaydedildi (Şekil 7).



Şekil 7: Marx çizgisi parametrelerinin hesaplanması

Aynı hastaların açlık kan serum lipid profilleri (KLP) (total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL) alınarak kaydedildi (Tablo 8).

Tablo 8: Kan kolesterol düzeyleri

<u>Lipoprotein</u>	<u>Düzyey (mg/dl)</u>	<u>Sınıflandırma</u>
LDL kolesterol	< 100	Optimal
	100-129	İstenen
	130-159	Sınırdā yüksek
	160-189	Yüksek
	≥ 190	Çok yüksek
Total kolesterol	< 200	İstenen
	200-239	Sınırdā yüksek
	≥ 240	Yüksek
Trigliserid	< 150	Normal
	150-199	Sınırdā yüksek
	200-499	Yüksek
	≥ 500	Çok yüksek
HDL kolesterol	< 40	Düşük
	≥ 60	Yüksek

Çalışmanın tüm istatistiksel analizleri SPSS 21.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Parametrik değerler ortalama±standart sapma, nonparametrik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk's testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki anlamlılık ki-kare testi ile değerlendirildi. İki'den fazla alt kategorisi mevcut değişkenler arasındaki ilişki normal dağılılan verilerde varyans analizi, normal dağılmayan değişkenlerde Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Non-parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya grade 0 - grade 3 arasında, her grupta 16 hasta olmak üzere Meibomius bezi disfonksiyonu olan 64 hasta dahil edildi. Hastaların % 61'i (n=39) kadın, % 39'u (n=25) erkekti. Hastaların yaşları 25 ile 65 arasında değişmekteydi. Çalışmaya her iki gözde de aynı derecede Meibomius bezi disfonksiyonu olan hastalar dahil edilerek tek gözlerindeki bulgular dikkate alındı. Grade 0, grade 1, grade 2 ve grade 3 gruplarında yaş ortalaması sırası ile; 45,25±12,47, 48,69±10,17, 49,81±11,37, 49,81±11,37 olup aralarında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Grade 0, grade 1, grade 2 ve grade 3 gruplarında erkek-kadın olarak oranlar (n/%) sırası ile; 6(%9,4) - 10(%15,6), 6(%9,4)- 10(%15,6), 6(%9,4)- 10(%15,6), 7(%10,9)- 9(%14,1) olup arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.005) (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların yaş-cinsiyet özellikleri

	MBD 0 ortalama±ss	MBD 1 ortalama±ss	MBD 2 ortalama±ss	MBD3 ortalama±ss	P
YAŞ	45,25±12,47	48,69±10,17	49,81±11,37	46,31±10,62	0,666
CİNSİYET	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
E	6(%9,4)	6(%9,4)	6(%9,4)	7(%10,9)	0,978
K	10(%15,6)	10(%15,6)	10(%15,6)	9(%14,1)	

Başlıca Meibomius bezi disfonksiyon derecesi ile kan lipid profili arasındaki ilişkiyi inceleyen bu çalışmada, tüm hastaların MBD derecelerine göre kan kolesterol ortalaması ve diğer değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Hastaların TOTAL-K kolesterol ortalamaları grade 0, grade 1, grade 2 ve grade 3 gruplarında sırası ile; 196,0±43,83,

174,0±41,35, 194,25±30,22 ve 208,75±31,15 olup arasında sınırdan anlamlı ilişki vardı (p=0,047). Hastaların TG ortalamaları grade 0, grade 1, grade 2 ve grade 3 gruplarında sırası ile; 94,81±43,06, 105,69±49,05, 124,81±53,19 ve 130,37±31,02 olup arasında anlamlı ilişki vardı (p<0,005). HDL değerleri grade 0, grade 1, grade 2 ve grade 3 gruplarında sırası ile; 54,37±14,79, 48,87±8,88, 53,06±12,10 ve 49,37±11,72 olup arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0,05). LDL değerleri ise aynı gruplarda sırası ile; 122,62±34,72, 103,75±34,18, 116,12±27,57 ve 133,06±27,31 olup arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0,05).

Buna göre tüm hasta gruplarında, MBD ile sadece TG ve total kolesterol arasında anlamlı ilişki bulunduğu saptandı.

Tablo 10 : Hastaların gruplara göre kan lipid profilleri

	MBD 0 ortalama±ss	MBD 1 ortalama±ss	MBD 2 ortalama±ss	MBD3 ortalama±ss	P
TOTAL	196,0±43,83	174,0±41,35	194,25±30,22	208,75±31,15	0,047**
TG	94,81±43,06	105,69±49,05	124,81±53,19	130,37±31,02	0,029**
HDL	54,37±14,79	48,87±8,88	53,06±12,10	49,37±11,72	0,507
LDL	122,62±34,72	103,75±34,18	116,12±27,57	133,06±27,31	0,075

Marx çizgisi genişliğinde grade 0, grade 1, grade 2 ve grade 3 gruplarında değer ortalamaları sırası ile; 0,1±0,0, 0,22±0,13, 0,46±0,24 ve 0,66±0,26 olup arasında anlamlı ilişki mevcut idi. Marx çizgisi anterior kenar – meibomius bezi orifisleri arasındaki mesafe ölçümlerinde grade 0, grade 1, grade 2 ve grade 3 gruplarında değer ortalamaları sırası ile; 0,4±0,0, 0,27±0,13, 0,14±0,24 ve (-)0,56±0,26 olup arasında anlamlı ilişki vardı (p=0,000) (Tablo 11).

Tablo 11 : Hastaların Marx çizgisi'ne ait ölçümleri

	MBD 0 ortalama±ss	MBD 1 ortalama±ss	MBD 2 ortalama±ss	MBD3 ortalama±ss	P
MÇGENİŞLİK	0,1±0,0	0,22±0,13	0,46±0,24	0,66±0,26	0,000
ANT-ORİ MES	0,4±0,0	0,27±0,13	0,14±0,24	-0,56±0,26	0,000

(ANT – ORİ MES = MÇ anterior kenarı – Meibomius bezi orifisleri arasındaki mesafe)

Meibomius bezi disfonksiyonuna bağlı kronik değişim bulgusu (MBDKDB) mevcudiyeti yönünden bakıldığında grade 0, grade 1, grade 2 ve grade 3 gruplarında bulgu

sayısı ortalamaları sırası ile; $0,0 \pm 0,0$, $0,19 \pm 0,40$, $1,0 \pm 1,15$ ve $2,19 \pm 1,17$ olup arasında anlamlı ilişki vardı ($p < 0,05$). Korneal boyanma mevcudiyetine göre bakıldığında; grade 0, grade 1, grade 2 ve grade 3 gruplarında korneal boyanmanın olmadığı görülen hastaların n(%) değerleri sırası ile; 16(%25) 14(%21,9) 10(%15,6) ve 3(%4,7) olup arasında anlamlı ilişki mevcut idi ($p < 0,05$). Minimal korneal boyanmanın olduğu hastaların n(%) değerleri, aynı gruplarda sırası ile; 0(%0), 2(%3,1), 5(%7,8) ve 9(%14,1) olup arasında anlamlı ilişki mevcut idi ($p < 0,05$). Orta derecede korneal boyanmanın olduğu hastaların n(%) değerleri, aynı gruplarda sırası ile; 0(%0), 0(%0), 1(%1,6) ve 3(%4,7) olup arasında anlamlı ilişki mevcut idi ($p < 0,05$). Yoğun korneal boyanmanın olduğu hastaların n(%) değerleri, aynı gruplarda sırası ile; 0(%0), 0(%0), 0(%0) ve 1(%1,6) olup arasında anlamlı ilişki mevcut idi ($p < 0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12 : Hastaların MBDKDB ve korneal boyanma özellikleri

	MBD 0 ortalama \pm ss	MBD 1 ortalama \pm ss	MBD 2 ortalama \pm ss	MBD3 ortalama \pm ss	P
MBDKDB	$0,0 \pm 0,0$	$0,19 \pm 0,40$	$1,0 \pm 1,15$	$2,19 \pm 1,17$	0,000
KORNEAL BOYANMA	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
yok	16(%25)	14(%21,9)	10(%15,6)	3(%4,7)	
minimal	0(%0)	2(%3,1)	5(%7,8)	9(%14,1)	0,000
orta düzey	0(%0)	0(%0)	1(%1,6)	3(%4,7)	
yoğun	0(%0)	0(%0)	0(%0)	1(%1,6)	

(MBDKDB = MBD'ye bağlı kapaklardaki kronik değişim bulguları)

Tüm hastalar değerlendirildiğinde; Marx çizgisi'nin genişlik ortalama değerleri; korneal boyanmanın olmadığı hastalarda $0,25 \pm 0,19$, minimal korneal boyanmanın olduğu hastalarda $0,52 \pm 0,29$, orta düzeyde korneal boyanmanın olduğu hastalarda $0,75 \pm 0,29$, yoğun korneal boyanmanın olduğu hastalarda $1,0 \pm 0,0$ olup tüm gruplarda anlamlı ilişki mevcut idi ($p < 0,05$) (Tablo 13).

MÇ anterior kenarı ile meibomius bezi orifisleri arasındaki mesafe ölçümünün ortalama değerleri; korneal boyanmanın olmadığı hastalarda $0,28 \pm 0,16$, minimal korneal boyanmanın olduğu hastalarda $0,06 \pm 0,27$, orta düzeyde korneal boyanmanın olduğu

hastalarda (-)0,15±0,29, yoğun korneal boyanmanın olduğu hastalarda (-)0,40±0,0 olup tüm gruplarda anlamlı ilişki mevcut idi (p<0,05) (Tablo 13).

Tüm hastalarda MBDKDB mevcudiyeti sayısının ortalama değerleri; korneal boyanmanın olmadığı hastalarda 0,49±1,0, minimal korneal boyanmanın olduğu hastalarda 1,31±1,01, orta düzeyde korneal boyanmanın olduğu hastalarda 2,5±1,91, yoğun korneal boyanmanın olduğu hastalarda 2,0±0,0 olup tüm gruplarda anlamlı ilişki mevcut idi (p<0,05) (Tablo 13).

Tablo 13 : Hastaların MÇ parametrelerinin ve MBDKDB'lerinin korneal boyanma düzeyleri ile ilişkisi

	KORNEAL BOYANMA				p
	YOK	MİNİMAL	ORTA DÜZEY	YOĞUN	
	ortalama±ss	ortalama±ss	ortalama±ss	ortalama±ss	
MÇ GENİŞLİK	0,25±0,19	0,52±0,29	0,75±0,29	1,0±0,0	0.000
ANT – ORİ. MES.	0,28±0,16	0,06±0,27	-0,15±0,29	-0,40±0,0	0.000
MBDKDB	0,49±1,0	1,31±1,01	2,5±1,91	2,0±0,0	0.000

MBDKDB : MBD'ye bağlı kapaklardaki kronik değişim bulguları

MÇ : Marx çizgisi

Tablo 14'te hastaların kolesterol değerleri ile diğer özellikleri arasında korelasyon ilişkisi gösterilmiştir. MBD ile kolesterol türleri arasında korelasyon ilişkisine bakıldığında; total kolesterol (TOTAL-K)ile sınırda korelasyon ilişkisi (r=0,225), TG ile yüksek korelasyon ilişkisi mevcut idi (r=0,377). LDL-kolesterol (LDL-K) ile zayıf korelasyon ilişkisi görülürken (r=0,174), HDL-kolesterol (HDL-K) korelasyon ilişkisi mevcut değildi (r=(-)0.081).

Marx çizgisi (MÇ) genişliği ve MÇ anterior kenarı ile meibomius bez orifisleri arasındaki mesafe ölçümlerinin, TG ile arasında yüksek korelasyon ilişkisi mevcut iken (sırası ile r=0,370 ve -0,344), diğer kolesterol türleri arasında belirgin korelasyon ilişkisi mevcut değildi.

Meibomius bezi disfonksiyonuna bağlı kapaklardaki kronik değişim bulguları (MBDKDB) ile kolesterol türleri arasındaki korelasyon ilişkisine bakıldığında; MBDKDB'nin TG ile yüksek ($r=0,345$), TOTAL-K ve LDL-K ile orta düzeyde korelasyon ilişkisi olup (sırası ile $r=0,295$ ve $0,248$), HDL-K ile korelasyon ilişkisi olmadığı görüldü ($r=0,041$). Korneal boyanma derecesinin hiçbir kolesterol türü ile yüksek korelasyon ilişkisi olmadığı görüldü.

Hastaların yaşlarının TG ile yüksek korelasyon ilişkisi görülürken ($r=0,346$), diğer kolesterol türleri ile belirgin korelasyon ilişkisi yoktu. Tüm hastalarda cinsiyet ile sadece HDL-K arasında yüksek korelasyon ilişkisi görülürken ($r=0,338$) (HDL-K ortalaması E/K = 46,4/55,8), diğer kolesterol düzeyleri ile arasında belirgin korelasyon ilişkisi yoktu.

Tablo 14 : Kolesterol türleri ile diğer özelliklerin korelasyon ilişkisi

	TOTAL-K	TG	HDL-K	LDL-K
	r	r	r	r
	p	p	p	p
MBD	0,225 0,074	0,377** 0,002	-0,081 0,522	0,174 0,170
MÇ GENİŞLİK	0,149 0,240	0,370** 0,003	-0,041 0,746	0,080 0,530
ANT-ORİ MES.	-0,119 0,348	-0,344** 0,005	0,041 0,746	-0,070 0,581
MBDKDB	0,295* 0,018	0,345** 0,005	0,041 0,746	0,248* 0,049
KOR. BOY.	0,153 0,227	0,240 0,057	0,006 0,964	0,127 0,311
YAŞ	0,132 0,299	0,346** 0,005	-0,126 0,323	0,113 0,373
CİNSİYET	0,104 0,413	-0,084 0,509	0,338** 0,006	0,009 0,946

r : korelasyon gücü

p : istatistiksel anlamlılık düzeyi

Marx çizgisi genişliği (MÇG), MÇ anterior kenarı (MÇAK) ile Meibomius bezi orifisleri (MBO) arasındaki mesafe, Meibomius bezi disfonksiyonuna bağlı kronik değişim

bulgusu (MBDKDB) ve korneal boyanma derecesi (KBD) arasındaki korelasyon ilişkisi değerlendirildiğinde; her bir bulgunun diğerleri ile yüksek korelasyon ilişkisi olduğu görüldü (Tablo 15).

Tablo 15 : MÇG, MÇAK-MBO mesafesi, MBDKDB ve KBD'nin korelasyon ilişkisi

	MÇ-Genişlik	ANT-ORİ MES	MBDKDB	KOR BOY
	r	r	r	r
	p	p	p	p
MÇ-Genişlik	----- 0,000	-0,978** 0,000	0,663** 0,000	0,585** 0,000
ANT-ORİ MES.	-0,978** 0,000	----- 0,000	-0,588** 0,000	-0,541** 0,000
MBDKDB	0,663** 0,000	-0,588** 0,000	----- 0,000	0,529** 0,000
KOR. BOY.	0,585** 0,000	-0,541** 0,000	0,529** 0,000	----- 0,000

r : korelasyon gücü

p : istatistiksel anlamlılık düzeyi

5. TARTIŞMA

Meibomius bezi disfonksiyonu, kuru gözün aköz eksikliği mevcut olan türünden sonra en sık nedenidir ve prevalansı büyük değişiklik gösterir (Hom 1990). Genel popülasyonda prevalansı % 38,9, 60 yaş üzerinde % 71,7 olarak bildirilmiştir. (Stanek 2000). Bir başka çalışmada prevalansı % 50 - % 70 arasında değişmekle beraber bir kısmı klinik tespitin dışında kalmaktadır (Lemp ve Nichols 2009). Çok ilginç bir gözlem MBD'nin Asya popülasyonlarında prevalansının farklı popülasyon tabanlı çalışmalarda %46,2 ile %69,3 arasında olacak şekilde çok daha yüksek olduğunun görülmesidir. Aksine beyaz ırkta prevalans %3,5 ile %19,9 arasındadır (Nichols 2011). Bizim olgularımız ise, çalışmanın anlamlı olabilmesi amacıyla MBD'nin en sık görüldüğü 25 – 65 yaş aralığından seçildi. Oluşturulan grupların özellik ve sayıları kontrol edildiğinden, MBD'nin toplumumuzdaki prevalansını göstermesi bakımından anlamı yoktu. Yayınlarda erkek-kadın oranı hakkında yeterli bilgi olmadığı için, cinsiyet dağılımı rastgele oluşturuldu. MBD'li hastalar, MBD derecelerine göre gruplar arası karşılaştırmanın kolay ve anlamlı olması adına eşit sayıda gruplandırıldı. Gruplara, yine değerlendirme gücünün yüksek olması amacıyla, yaş dekadlarına göre hastalar homojen dağıtılmaya çalışıldı ve grupların yaş ortalaması bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Meibum daha çok nötral sterollerden ve esterlerden, az oranda trigliserit ve yağ asitlerinden meydana gelmektedir. MGD'li hastalardaki meibum lipid kompozisyonu normal kişilerden oldukça farklılık göstermektedir (Nichols 2011). Meibomius bezleri yoğun innervasyon altında olmasına rağmen sekresyonun nöral kontrol altında olduğu gösterilememiştir. Hormonların derideki sebace bez sekresyonunu etkilediği bilinmekle beraber meibomius bezleri üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir (McCulley 2000).

Mascai ve ark. kolesterol düzeylerini değiştiren omega-3 tedavisi ile takip ettikleri MGD'li hastalarda klinik değişimler görmüşlerdir (Mascai 2008). Meibomius salgısı ve MBD; sistemik durumlardan ve kullanılan ilaçlardan etkilendiği için, hastalar sistemik ve oküler hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, aköz eksiklikli kuru gözü olmayan ve daha önce MBD ile ilgili tedavi almayan hastalardan oluşturuldu.

Meibomius bezi salgısının ağırlıklı olarak lipitlerden oluşması, araştırmacıları sistemik kolesterol değerleri ile Meibomius bezi davranışı arasındaki ilişkiyi gözlemlemeye yöneltmiştir. Dao ve ark. orta ve ileri derecede MBD'li 46 hasta ile yaptıkları bir çalışmada özellikle TOTAL-K ve TG düzeyleri ile MBD derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar HDL düşüklüğünün MGD'lilerde kontrollere göre anlamlı derecede az görüldüğünü, diğer kolesterol düzeyleri ile MBD arasında ise anlamlı bir ilişki tespit edemediklerini bildirmişlerdir (Dao 2011). Pinna ve arkadaşları MGD saptanan 60 hastada ortalama TOTAL K, trigliserid, LDL ve HDL değerlerinin MGD bulunmayan hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Pinna 2013). Braich ve arkadaşları da 109 hastalık serilerinde benzer sonuçlar elde etmişlerdir (Braich 2016). Bir başka çalışmada Bukhari MGD'li 136 hastadan oluşan serisinde, tüm kolesterol türlerinde MBD derecesi ile bir değişim görmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (Bukhari 2013). Bizim çalışmamızda da; MBD derecesi ile TG arasında kuvvetli, total kolesterol ile sınırdaki bir ilişki mevcut idi. Diğer kolesterol türleri ile MBD arasında anlamlı ilişki yoktu. Korelasyon düzeyinde ise sadece TG ile kuvvetli bir ilişki mevcut iken, diğer kolesterol düzeylerinde anlamlı değildi.

Marx çizgisi vital boyalar ile mukokutanöz bileşkede oluşan değişiklikleri ortaya koyan bir bulgudur. Meibomius bezi disfonksiyonu (MBD) ile değişiklik gösterdiği için araştırmacılar, MBD'de MÇ ölçümlerine bakmışlardır. Yamaguchi ve ark. 251 hasta ile yaptıkları ve MÇ genişliği baktıkları çalışmada, MBD derecesi ve yaş ile MÇ genişlik ölçümlerinin yüksek derecede korele olduğunu göstermişlerdir (Yamaguchi 2006). Hughes ve ark. 2003 yılında orta-şiddetli MBD'si bulunan hastalar ile üst kapakta yaptıkları çalışmalarında; MÇ genişliği ortalama değerini $0,11\pm 0,10$ mm, MÇ anterior kenarı ile meibomius bezi orifisleri arasındaki mesafeyi ortalama $0,13$ mm bulmuşlardır (Hughes 2003). Bizim çalışmamızda; MÇ genişliğinin MBD ile arasında anlamlı bir ilişki ve korelasyon mevcut iken, yaş ile arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Çalışmamızda alt kapak orta 1/3'ünde; MÇ genişliği ortalama değeri $0,36$ mm iken, MÇ anterior çizgisi ile Meibomius bezi orifisleri arasındaki mesafenin ortalama değeri tüm hastalarda $0,06$ mm

idi. Bizim çalışmamızdaki ölçüm ortalamalarının farklı olması; hasta sayısının farklı olması, irksal farklılık, çalışmamızdaki ölçümlerin alt kapaktan alınması ve tüm gruplarda sayıların eşit miktarda olmasından kaynaklanmış olabilir.

MBD bir kuru göz nedeni olduğundan, MBD'ye bağlı kuru gözün kornea üzerinde yaptığı etkiler incelenerek hastalık aktivitesi hakkında bilgi edinilebilir. Azizi ve ark. değişen derecedeki MBD hastalarında korneal epitel bozukluğunu % 87, kontrol grubunda ise % 0 olarak bulmuşlardır (Azizi 2011). Bizim çalışmamızda da korneal boyanma ve MBD'ye bağlı kronik kapak bulgularının, MBD derecesi ile ileri derecede anlamlı ilişkisi ve korelasyonu mevcut idi.

Ayrıca literatürde kapsamlı bir çalışma yok iken; bizim çalışmamızda MÇ genişliğinin ve MÇ anterior kenarı ile Meibomius bezi orifisleri arasındaki mesafenin, korneal boyanma derecesi ile arasında korelasyon gücü yüksek bir ilişki mevcut idi. Meibomius bezi disfonksiyonuna bağlı kapaktaki kronik değişim bulguları (MBDKDB) ile yine korneal boyanma yoğunluğu arasında güçlü korelasyon ilişkisi mevcut idi.

Yine literatürde kapsamlı bir çalışma yok iken; çalışmamızda kolesterol türlerinden sadece TG'nin Marx çizgisi parametreleri ile güçlü korelasyon ilişkisi mevcut olup, diğer kolesterol türleri ile anlamlı ilişkisi yoktu. MBDKDB'nin HDL-K hariç diğer kolesterol türleri ile güçlü korelasyon ilişkisi mevcut olup, korneal boyanma derecesinin (KBD) hiçbir kolesterol türü ile korelasyon ilişkisi mevcut değildi. Bu durum MBD derecesi ile kolesterol türleri arasındaki ilişkiye paraleldir.

Literatürde MBD ile kan lipid profili, MBD ile Marx çizgisi parametreleri ve MBD ile diğer oküler özellikler arasındaki ilişkiyi ayrı ayrı inceleyen çalışmalar mevcut ise de, hepsini kapsamlı olarak inceleyen çalışmalar bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda da MBD ile kan lipid profili arasındaki ilişkiler literatürdeki verilerle benzer bulunmuştur. Ayrıca MBD derecesi ile Marx çizgisi parametreleri, kapaktaki MBD'ye bağlı oluşan kronik bulgular ve korneal boyanma yoğunluğu literatürdeki verilere benzer şekilde artmaktadır.

6. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında kan lipid profilinin MBD üzerine olan etkisi ve MBD'nin hem göz kapağı hem de oküler yüzey üzerine olan ortak etkisi üzerinde durulmuştur.

Bu tez çalışmasında MBD'nin kan kolesterollerinden özellikle TG olmak üzere, bazılarından etkilendiği literatürdeki verilerle paralel olarak görülmektedir. Özellikle klinikte görülen şiddetli MBD hastalarının kan lipid profili açısından taranması yararlı olacaktır. Ayrıca ortaya çıkan bir diğer gerçek de şudur ki; MBD'de sıradan bir kuru göze oranla daha şiddetli göz ve kapak bulguları ortaya çıkabilmektedir. Çalışmada değerlendirilen diğer parametrelerin kan lipid profili ile olan korelasyon ilişkisi, MBD'nin kan lipid profili ile olan korelasyon ilişkisine benzerdir.

Göz hekimlerinin şiddetli MBD hastalarında yaşı ve cinsiyeti dikkate almadan kan lipid profili bakması, MBD'li hastalarda şikayete yönelik doğru tedavinin başlanması için kapak ve oküler bulguları kapsamlı olarak değerlendirmesi, Marx çizgisi parametrelerine bakarak MBD'nin şiddeti bakımından bilgi sahibi olması gerektiği kanaatine ulaşılabilir.

Yukarıda bahsedilenlerin ışığında; daha fazla sayıda MBD'li hasta ile yapılan, hastaların takip edilerek MBD tedavisine cevap vermesi ve direnç göstermesine göre, kan lipid profili ile MBD arasındaki ilişkinin daha net değerlendirilebileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

Akyol Salman İ, Azizi S, Mumcu U, Baykal O.: Efficacy of topical N-acetylcysteine in the treatment of meibomian gland dysfunction. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010; 26: 329–333.

Aubert JD, Juillerat-Jeanneret L, Fioroni P, Dayer P, Plan PA, Leuenberger P.: Function of human alveolar macrophages after a 3-day course of azithromycin in healthy volunteers. *Pulm Pharmacol Ther.* 1998;11: 263–269.

Azizi S, Uçak T, Yaşar I, Karakurt Y, Erdogan E, Salman I. Semin.: Evaluation of the corneal layers in meibomian-gland-dysfunction-related dry eye by in vivo slit-scanning confocal microscopy. *Ophthalmology.* 2016; 15:1–7.

Barter P.: Metabolic abnormalities high density lipoproteins. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2004; 33: 393-403.

Blackie CA, Korb DR, Knop E, Bedi R, Knop N, Holland EJ.: Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction (NOMGD). *Cornea.* 2010; 29: 1333–1345.

Braich PS, Howard MK, Singh JS.: Dyslipidemia and its association with meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol.* 2016; 36: 469–476

Bukhari AA.: Associations between the grade of meibomian gland dysfunction and dyslipidemia. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2013; 29:101–103.

Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffsohn JS.: Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010; 33: 83–87.

Dao AH, Spindle JD, Harp BA, Jacob A, Chuang AZ, Yee RW.: Association of dyslipidemia in moderate to severe meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150: 371–375.

- Dausch D, Lee S, Dausch S, Kim JC, Schwert G, Michelson W.: Comparative study of treatment of the dry eye syndrome due to disturbances of the tear film lipid layer with lipid-containing tear substitutes (in German). *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2006; 223: 974–983.
- Donald C, Hamilton L, Doughty M.: A quantitative assessment of the location and width of Marx's line along the marginal zone of the human eyelid. *Optom Vis Sci.* 2003; 80: 564–72.
- Fraunfelder FW.: Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. *Cornea.* 2006; 25: 1133–1138.
- Furrer P, Mayer JM, Plazonnet B, Gurny R.: Ocular tolerance of preservatives on the murine cornea. *Eur J Pharm Biopharm.* 1999; 47: 105–112.
- Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols KK.: The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci. Special issue.* 2011; 52: 2050–2064.
- Gilbard JP, Carter JB, Sang DN, Refojo MF, Hanninen LA, Kenyon KR.: Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology.* 1984; 91: 1205–1212.
- Goto E, Shimazaki J, Monden Y, et al.: Low-concentration homogenized castor oil eye drops for noninflamed obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology.* 2002; 109: 2030–2035.
- Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S, Glasgow BJ.: The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the subcommittee on tear film lipids and lipid–protein interactions in health and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci. Special issue.* 2011; 52: 1979–1993.
- Groden LR, Murphy B, Rodnite J, Genvert GI.: Lid flora in blepharitis. *Cornea.* 1991; 10: 50–53.
- Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR.: Prevalence of meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci.* 1990; 67: 710–712.

- Hughes C, Hamilton L, Doughty MJ.: A quantitative assessment of the location and width of Marx's line along the marginal zone of the human eyelid. *Optom Vis Sci.* 2003; 80: 564–572.
- Iovieno A, Lambiase A, Micera A, Stampachiacchiere B, Sgrulletta R, Bonini S.: In vivo characterization of doxycycline effects on tear metalloproteinases in patients with chronic blepharitis. *Eur J Ophthalmol.* 2009; 19: 708–716.
- Kamemoto A, Ara T, Hattori T, Fujinami Y, Imamura Y, Wang PL.: Macrolide antibiotics like azithromycin increase lipopolysaccharide-induced IL-8 production by human gingival fibroblasts. *Eur J Med Res.* 2009; 14: 309–314.
- Key JE.: A comparative study of eyelid cleaning regimens in chronic blepharitis. *CLAO J.* 1996; 22: 209–212.
- Khanal S, Simmons PA, Pearce EI, Day M, Tomlinson A.: Effect of artificial tears on tear stress test. *Optom Vis Sci.* 2008; 85: 732–739.
- Khanal S, Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA.: Effect of an oil-in-water emulsion on the tear physiology of patients with mild to moderate dry eye. *Cornea.* 2007; 26: 175–181.
- Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA.: The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the subcommittee on anatomy, physiology and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci. Special Issue.* 2011; 52: 1938–1978.
- Korb DR, Herman JP, Blackie CA, et al.: Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms. *Cornea.* 2010; 29: 377–383.
- Korb DR, Herman JP, Greiner JV, et al.: Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens.* 2005; 31: 2–8.
- Korb DR, Greiner JV, Herman JP, et al.: Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J.* 2002; 28: 211–216.
- Krauss RM, Siri PW.: Metabolic abnormalities triglyceride and low density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2004; 33: 405–415.
- Lapalus P, Ettaiche M, Fredj-Reygrobelle D, Jambou D, Elena PP.: Cytotoxicity studies in ophthalmology. *Lens Eye Toxic Res.* 1990; 7: 231–242.

- Lemp MA, Nichols KK.: Blepharitis in the United States 2009, A survey-based perspective on prevalence and treatment. *Ocul Surf.* 2009; 7: S1–S14.
- Macri A, Pflugfelder S.: Correlation of the Schirmer I and fluorescein clearance tests with the severity of corneal epithelial and eyelid disease. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: 1632–1638.
- Macsai M.: The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008; 106: 336–356.
- Marx E, Pult H, Korb DR, Blackie CA, Knop E.: About vital staining of the eye and eyelids. The anatomy, physiology, and pathology of the eyelid margins and the lacrimal puncta by E. Marx. 1924. *Optom Vis Sci.* 2010; 87: 718–724.
- Matsumoto Y, Shigeno Y, Sato EA, et al.: The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247: 821–829.
- McCulley JP, Shine WE.: Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea.* 2000; 19: 650–658.
- Mitra M, Menon GJ, Casini A, et al.: Tear film lipid layer thickness and ocular comfort after meibomian therapy via latent heat with a novel device in normal subjects. *Eye.* 2005; 19: 657–660.
- Molvalılar S, Sandalcı Ö, Azizlerli H, Alagöl MF, Orhan Y, Tanakol R, Aral F, et al. Editör Sencer E.: *Endokrinoloji metabolizma ve beslenme hastalıkları.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2001; 425–442.
- Mori A, Shimazaki J, Shimmura S, Fujishima H, Oguchi Y, Tsubota K.: Disposable eyelid-warming device for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Jpn J Ophthalmol.* 2003; 47: 578–586.
- Murphy BS, Sundareshan V, Cory TJ, Hayes D, Jr, Anstead MI, Feola DJ.: Azithromycin alters macrophage phenotype. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 554–560.
- Nagymihályi A, Dikstein S, Tiffany JM.: The influence of eyelid temperature on the delivery of meibomian oil. *Exp Eye Res.* 2004; 78: 367–370.
- Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley PJ, Den S, Foulks GN.: The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci. Special Issue.* 2011; 52: 1930-1937.

- Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, Lemp MA, Sullivan DA.: The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci. Special Issue.* 2011; 52: 1922–1929.
- Ota Y, Matsumoto Y, Dogru M, et al.: Management of evaporative dry eye in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *Optom Vis Sci.* 2008; 85: E795–E801.
- Pinna A, Blasetti F, Zinellu A, Carru C, Solinas G.: Meibomian gland dysfunction and hypercholesterolemia. *Ophthalmology.* 2013; 120: 2385–2389.
- Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, Barabino S, Schaumberg DA, Dana MR.: Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126: 219–225.
- Rieger G.: Lipid-containing eye drops: a step closer to natural tears. *Ophthalmologica.* 1990; 201: 206–212.
- Romero JM, Biser SA, Perry HD, et al.: Conservative treatment of meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens.* 2004; 30: 14–19.
- Sanchez J, Somolinos AL, Almodovar PI, Webster G, Bradshaw M, Powala C.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 791–797.
- Sardesai VM.: *Cholesterol And Hyperlipidemia Introduction To Clinical Nutrition.* 2th Edition. USA Marcel Dekker. 2003; 339–353.
- Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas BE, Tong L, Uchino M, Nichols K.: The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the subcommittee on the epidemiology of and associated risk factors for MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci. Special Issue.* 2011; 52: 1994–2005.
- Scoper SV.: Review of third-and fourth-generation fluoroquinolones in ophthalmology: in-vitro and in-vivo efficacy. *Adv Ther.* 2008; 25: 979–994.
- Semenkovich CF, Balado D.: *Modern Nutrition in Health and Disease.* 9th edition: Nutrient and genetic regulation of lipoprotein metabolism. Lippincott Williams Wilkins. 1999; 1191–1197.

- Simmons PA, Vehige JG.: Clinical performance of a mid-viscosity artificial tear for dry eye treatment. *Cornea*. 2007; 26: 294–302.
- Stanek S. Meibomian gland status comparison between active duty personnel and US veterans. *Military Medicine*. 2000; 165: 591–593.
- Thomas B.: *Manual of Dietetic Practice*. 3rd edition: Hyperlipidaemia. Massachusetts. Blackwell Science. 2002; 525–534.
- Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh J R, Pearce E I, Yee R, Yokoi N, Arita R, Dogru M.: The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Special Issue. 2011; 52: 2006–2049.
- Wang J, Simmons P, Aquavella J, et al.: Dynamic distribution of artificial tears on the ocular surface. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126:619–625.
- Wright III JS, Jin R, Novick RP.: Transient interference with staphylococcal quorum sensing blocks abscess formation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 1691–1696.
- Yactayo-Miranda Y, Ta CN, He L, et al.: A prospective study determining the efficacy of topical 0.5% levofloxacin on bacterial flora of patients with chronic blepharoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247: 993–998.
- Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, et al.: Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49: 5319–5324.
- Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ.: Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117: 723–729.