



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA KONJONKTİVAL İMPRESYON
SİTOLOJİSİ VE GÖZYAŞI PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ALİ TEZCAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

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

**PARKİNSON HASTALARINDA KONJONKTİVAL İMPRESYON
SİTOLOJİSİ VE GÖZYAŞI PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ALİ TEZCAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. REFİK OLTULU

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göz Hastalıkları Kliniđi'nde uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm, tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Refik Oltulu'ya;

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük katkı ve emekleri olan başta klinik ana bilim dalı başkanı saygıdeğer Prof. Dr. Mehmet Okka'ya ve değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Kemal Gündüz'e, Prof. Dr. Nazmi Zengin'e, Prof. Dr. Ahmet Özkağnıcı'ya, Prof. Dr. Hürkan Kerimođlu'na, Prof. Dr. Günhal Şatırtav Akdeniz'e, Doç. Dr. Gülfidan Bitirgen'e, Doç. Dr. Selman Belviranlı'ya, Doç. Dr. Enver Mirza'ya, Doktor Öğretim Üyesi Mehmet Adam'a, Doktor Öğretim Üyesi Ali Osman Gündođan'a;

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım değerli meslektaşlarıma, yardımcı sağlık personeline;

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, her türlü fedakârlık ve özveriyi gösteren, anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ali Tezcan

Konya, 2024

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iii
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OKÜLER YÜZEY	3
2.1.1. Kornea	3
2.1.2. Konjonktiva.....	7
2.1.3. Gözyaşı Film Tabakası.....	9
2.2. KURU GÖZ	13
2.2.1. Kuru Göz Tanımı	13
2.2.2. Kuru Göz Prevalansı	13
2.2.3. Kuru Göz Risk Faktörleri.....	13
2.2.4. Kuru Göz Patofizyolojisi.....	14
2.2.5. Kuru Göz Tanısında Kullanılan Yöntemler	16
2.2.6. Kuru Göz Tedavisi	21
2.3. PARKİNSON HASTALIĞI.....	22
2.3.1. Parkinson Hastalığının Tanımı.....	22
2.3.2. Parkinson Hastalığında Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	22

2.3.3. Parkinson Hastalığında Patofizyoloji	22
2.3.4. Parkinson Hastalığında Klinik	23
2.3.5. Parkinson Hastalığında Tanı	24
2.3.6. Parkinson Hastalığında Evreleme	26
2.3.7. Parkinson Hastalığında Kuru Göz	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46

SİMGE ve KISALTMALAR LİSTESİ

PH:	Parkinson Hastalığı
SNPK:	Substansia Nigra Pars Kompakta
LC:	Levy Cisimciği
KGH:	Kuru Göz Hastalığı
KİS:	Konjonktival İmpresyon Sitolojisi
EGF:	Epidermal Growth Factor
IL-1RA:	Interleukin 1 Reseptör Antagonisti
TGF-β:	Transforming Growth Faktör-Beta
IG A:	İmmünglobülin A
MMP-9:	Matriks Metalloproteinaz-9
TIMP1:	Doku Matriks Metalloproteinaz İnhibitörü
GKZ:	Gözyaşı Kırılma Zamanı
OSDI:	Oküler Yüzey Hastalık İndeksi
TFOS:	Tear Film And Ocular Surface Society
DEWS:	Dry Eye Workshop
CIC:	Conjunctival Impression Cytology
TBUT:	Tear Break-Up Time
PAS:	Periodic Asid Schiff
HE:	Hematoksilen Eozin

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Korneanın histolojik tabakaları

Şekil 2: Kornea epiteli tabakaları

Şekil 3: Konjonktiva anatomisi

Şekil 4: Gözyaşı film tabakası

Şekil 5: Kuru göz patogenezinde rol oynayan faktörler

Şekil 6: Parkinson hastalığında kuru gözün mekanizmaları

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Nelson KİS evrelerinin 0-3 mikroskopik görüntüleri (X200, hematoksilen ve eozin boyası)

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Kuru göz hastalığı risk faktörleri

Tablo 2: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi Anketi

Tablo 3: Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

Tablo 4: Hoehn ve Yahr evrelemesi

Tablo 5: Demografik özellikler

Tablo 6: Parkinson grubu ve kontrol grubu arasında Schirmer ve GKZ ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 7: Parkinson grubu ve kontrol grubu arasında Schirmer ve GKZ ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 8: Parkinson grubu ve kontrol grubu arasında KİS evresinin karşılaştırılması

Tablo 9: Parkinson grubu evre 1 ve Parkinson grubu evre 2 arasında yaş, Schirmer testi, GKZ, OSDI skoru ve KİS evresinin karşılaştırılması

Tablo 10: Parkinson grubunda Schirmer testi, GKZ, OSDI skoru, KİS evresi ve yaş verileri korelasyon analizi

Tablo 11: Kontrol grubunda Schirmer testi, GKZ, OSDI skoru, KİS evresi ve yaş verileri korelasyon analizi

ÖZET

Amaç: Parkinson hastalarında konjonktival impresyon sitolojisi (KİS), Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (Ocular Surface Disease Index, OSDI) anketi ile oküler yüzeyin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu randomize prospektif kontrollü çalışmaya 49 erken dönem Parkinson hastası ve 45 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Parkinson hastalarının Hoehn-Yahr Skalasına göre klinik evrelemesi yapıldı. Çalışma ve kontrol grubuna tam bir oftalmolojik muayene sonrası OSDI anketi, GKZ, Schirmer testi ve KİS uygulandı. Konjonktival örnekler sitolojik olarak Nelson evreleme sistemine göre incelendi. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Parkinson hastalarının 27'si erkek (%55.1), 22'si kadın (%44.9) idi. Kontrol grubunun ise 29'u erkek (%64.4), 16'sı kadın (%35.6) idi. Ortalama yaş Parkinson grubunda 66.1 ± 7.2 yıl ve kontrol grubunda 65.3 ± 7.8 yıl idi. Parkinson grubunda Schirmer testi ve GKZ sonuçları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Parkinson grubunun OSDI skoru sonuçları ve KİS evresi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Parkinson hastalarında evre 2 grubunun yaş ortalaması, evre 1 grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Schirmer testi ortalamasının evre 2 grubunda, evre 1 grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p = 0.009$). Parkinson grubunda KİS evresi ile; Schirmer testi ($r = -0.477$, $p < 0.001$) arasında negatif yönlü orta derecede korelasyon saptandı. Kontrol grubunda Schirmer testi ile; KİS evresi ($r = -0.449$, $p = 0.002$) arasında negatif yönlü orta derecede korelasyon saptandı.

Sonuç: Parkinson hastalığında GKZ ve Schirmer test değerlerinin azalması, konjonktival goblet hücre kaybı ve skuamöz metaplazi gelişimi oküler yüzeyin etkilendiğini göstermektedir. Parkinson hastalarında kuru göz hastalığı tanısının erken konulması oküler yüzey hasarı ve görme bozuklukları gibi komplikasyonları önlemek açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, Konjonktival impresyon sitolojisi, Oküler yüzey, Kuru göz hastalığı, Kornea

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the ocular surface with conjunctival impression cytology (CIC), Schirmer test, tear break-up time (TBUT) and Ocular Surface Disease Index (OSDI) in patients with Parkinson's Disease.

Materials and Methods: This randomized prospective controlled study included 49 early Parkinson's disease and a control group of 45 healthy subjects. Parkinson's patients were clinically staged according to the Hoehn-Yahr Scale. After a complete ophthalmological examination, OSDI, TBUT, Schirmer test and CIC were applied to the study and control group. Conjunctival samples were examined cytologically according to the Nelson staging system. The results were compared statistically between groups.

Results: Of the 49 Parkinson's patients in study 27 (% 55.1) were male, 22 (% 44.9) were female. In the control group, 29 were males (64.4%) and 16 were females (35.6%). The mean age was 66.1 ± 7.2 years in the Parkinson's group and 65.3 ± 7.8 years in the control group. The results of the Schirmer test and TBUT were statistically significantly lower in the Parkinson's group than in the control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$). The results of the OSDI score and CIC stage of the Parkinson's group were statistically significantly higher than the control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$). In Parkinson's patients, the average age of the stage 2 group was found to be statistically significantly higher than the stage 1 group ($p < 0.001$). The Schirmer test mean was found to be statistically significantly lower in the stage 2 group than in the stage 1 group ($p = 0.009$). Parkinson's patients, there was a negative correlation between CIC score and Schirmer test ($r = -0.477$, $p < 0.001$). Control group, there was a negative correlation between CIC score and Schirmer test ($r = -0.449$, $p = 0.002$).

Conclusion: Decreased TBUT and Schirmer test values, conjunctival goblet cell loss, and the development of squamous metaplasia in Parkinson's patients indicate that the ocular surface is affected. Early diagnosis of dry eye disease in Parkinson's patients is important to prevent complications such as ocular surface damage and visual disturbances.

Keywords: Parkinson's disease, Conjunctival impression cytology, Ocular surface, Dry eye disease, Cornea

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH), tremor ve bradikinezi ile karakterize, sinir sisteminin idiyopatik bir hastalığıdır. Genellikle 50-60 yaşları arasında başlayan, ancak genç hastalarda da görülebilen yavaş progresyon gösteren, kronik, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır (1). PH'nın oluşumundaki ana patolojik mekanizma substansia nigranın pars kompaktasındaki (SNPK) melanin içeren dopaminerjik nöronların kaybı, ardından SNPK'nın depigmentasyonu ve Lewy cisimciklerinin (LC) oluşmasıdır (2). SNPK'daki dopaminerjik nöronların yaklaşık yüzde 60-70'inin hücre ölümü gerçekleştiğinde PH'nın semptomları ortaya çıkmaya başlar (3). Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Motor ve non-motor semptomlarla karakterize olan PH'da görme bozukluğu en sık rastlanılan non-motor semptomlardan biridir (4,5). Parkinson hastalarında görülen oküler değişiklikler; görme fonksiyonlarında bozulma (renkli görmede bozukluk, kontrast duyarlılığında azalma, görsel-uzaysal bozukluk), görsel halüsinasyonlar, göz kapağı hareketlerinde değişiklik (spontan göz kırpmada azalma, blefarospazm, göz kapağı açma apraksisi) ve anormal göz hareketleridir. Parkinson hastalarında oküler yüzey değişiklikleri de (kuru göz hastalığı) yaygın olarak görülür (6).

Kuru göz hastalığı (KGH) gözyaşı filminin homeostazının kaybıyla karakterize olan, gözyaşı filminde hiperosmolaritenin, oküler yüzey inflamasyonu ve hasarının, nörosensöriyel anormalliklerin rol oynadığı oküler semptomların eşlik ettiği oküler yüzeyin çok faktörlü bir hastalığıdır (7). Dünya çapında kuru göz hastalığı için tutarlı kanıtlar olan iki önemli risk faktörü yaş ve kadın cinsiyettir (8). KGH'nın patogenezinde temel sebep hiperosmolaritenin tetiklediği oküler yüzey inflamasyonudur. Oküler yüzey inflamasyonu sonucunda epitel ve goblet hücrelerinin kaybı, epitel hücrelerinde skuamöz metaplazi gelişir (9,10).

Konjonktival İmpresyon sitolojisi (KİS), konjonktival yüzeyin sitolojik düzeyde incelenmesi amacıyla selüloz asetat filtre kağıdının konjonktiva yüzeyine yapıştırılarak epitel örneklerinin alınması prensibine dayanmaktadır. Epitelin yüzeyel tabakalarından alınan hücreler mikroskopik olarak incelenir. Ayrıca immünohistokimyasal, polimeraz zincir reaksiyonu ve akım sitometrisi çalışmaları da yapılabilir. KİS, konjonktiva epitelinin hücre morfolojisi, nükleus/sitoplazma oranı ve özellikle goblet hücre yoğunluğu gibi oküler yüzeydeki birçok bozukluğun tanısında kullanılmaktadır (11,12).

Parkinson hastalığında oküler yüzeyin ve kuru göz hastalığının değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır (13-17). Ancak literatürde Parkinson hastalarında KİS ile oküler yüzey değişikliklerini değerlendiren çalışma yoktur. Çalışmamızın amacı PH'da gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Schirmer testi, Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI) anketi ve KİS ile oküler yüzey değişikliklerini değerlendirmek ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OKÜLER YÜZEY

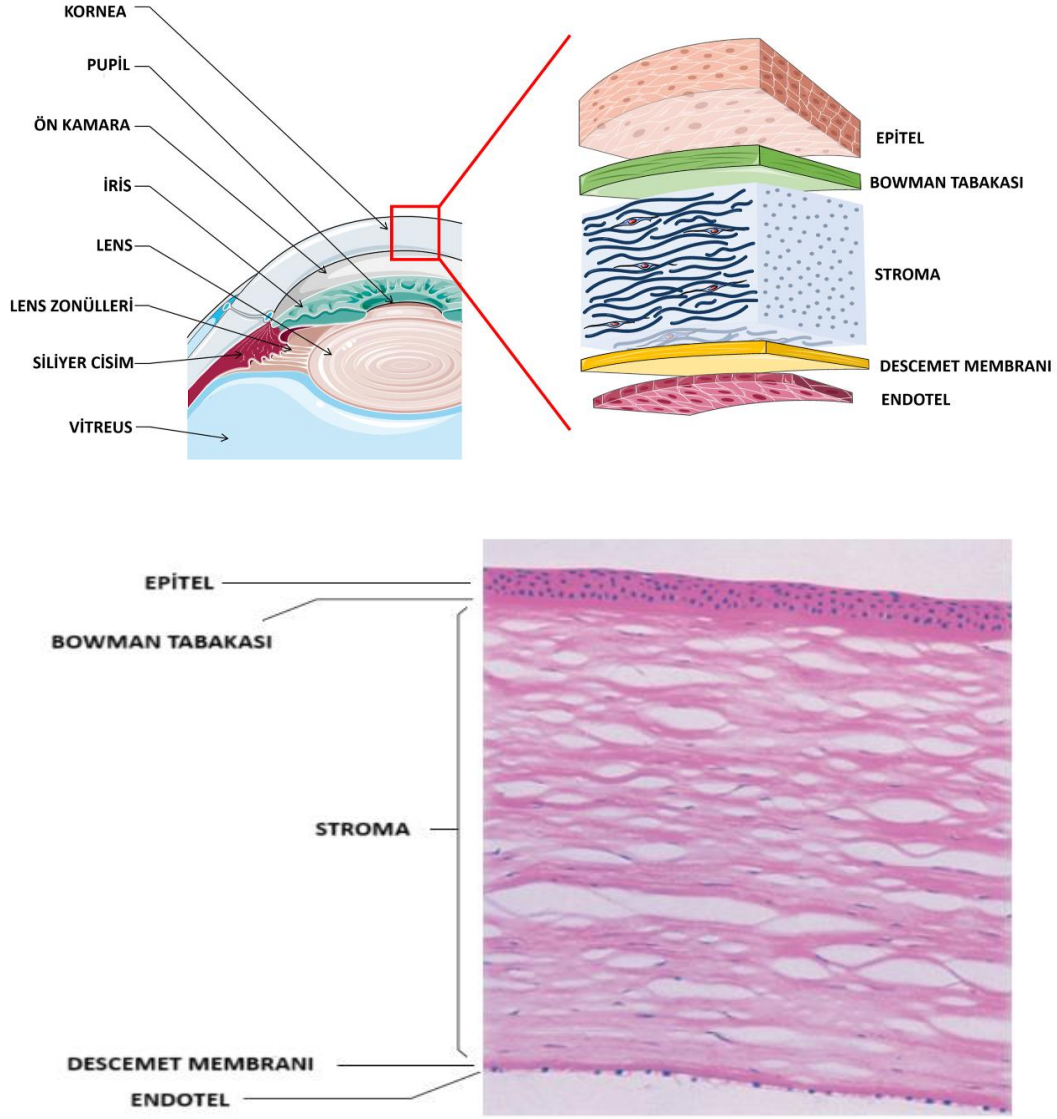
Oküler yüzey; konjonktiva, kornea ve bu yüzeylerin üzerini örten gözyaşı film tabakasından oluşan önemli bir anatomik alandır. Oküler yüzeyin korunması ve fonksiyon gösterebilmesi için göz kapakları, kirpikler, gözyaşı filmi, kornea, konjonktiva, ana ve aksesuar lakrimal bezler ve meibomian bezlerin bir düzen içinde çalışması gerekir (18).

2.1.1. Kornea

Kornea, gözyaşı filmi ile birlikte ışığın retinal fotoreseptörlere ulaşmasını sağlayan uygun kırma yüzeyini oluşturan, gözü enfeksiyonlara karşı koruyan saydam avasküler bir dokudur. Kornea, 40-45 D'lik kırma gücüyle en yüksek kırıcılığa sahip optik ortam olarak gözün kırma gücünün üçte ikisine katkı sağlar. Korneanın kırılma indeksi 1.376 ve ortalama eğrilik yarıçapı önde 7.8 mm'dir. Merkezinde 500-600 µm kalınlığında olup, çevreye doğru kalınlığı giderek artmaktadır. Erişkin bir gözde ortalama kornea çapı horizontalde 11.5–12 mm ve vertikalde 10.5-11 mm'dir (19). Normal korneada kan damarları yoktur besin sağlanması ve metabolik ürünlerin uzaklaştırılması ön tarafta gözyaşı ve arka tarafta aköz hümör aracılığıyla olmaktadır (20). Kornea vücuttaki en yoğun innervasyona sahip ve en hassas dokulardan biridir, korneanın duyarlılığı konjonktivanınkinden 100 kat daha fazladır (21). Korneanın duyuşal innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik bölümünün nazosilier dalından sağlanır. Sinir lifleri stroma tabakasından korneaya penetre olup Bowman tabakası ve anterior stroma arasında subepitelyal sinir pleksusunu oluşturur. Sonrasında sinir lifleri Bowman tabakasını delerek epitelyal bazal hücrelerin hemen altında subbazal epitelyal sinir pleksusunu oluştururlar (22).

2.1.1.1. Kornea histolojisi

Kornea histolojik olarak dıştan içe; epitel, Bowman tabakası, stroma, Dua tabakası (predesmetik membran), Descemet membranı ve endotelden oluşmaktadır (23) (Şekil 1).

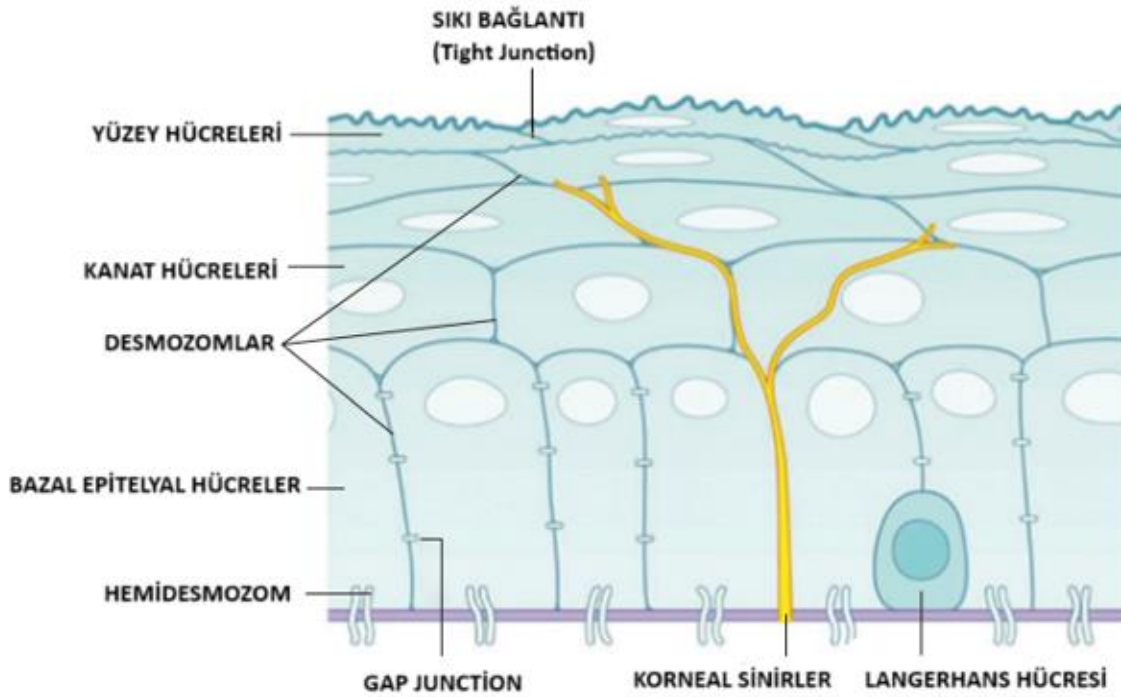


Şekil 1. Korneanın histolojik tabakaları

2.1.1.1.1. Epitel

Kornea epiteli gözyaşı film tabakası ile birlikte korneada düzgün bir refraktif yüzey oluşmasına katkıda bulunur, yabancı cisim ve mikroorganizmalara karşı bir bariyer fonksiyonu görür. Kornea yüzeyi, 4-6 hücre tabakasından oluşan ve tipik olarak 40-50 μm kalınlığında, lipofilik, keratinize olmayan, çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Farklı yapıda ve fonksiyonda; yüzeysel, kanatsız ve bazal olmak üzere üç tip hücre içerir (24). Bazal hücreler 12 μm genişliğe ve yaklaşık 6000 hücre/ mm^2 yoğunluğa sahiptir ve alttaki bazal laminaya hemidesmozomlarla bağlanırlar. Bazal epitel hücreleri, tip IV kollajen, laminin ve diğer proteinlerden oluşan 50 nm kalınlığında bir bazal membran sentezler. Bazal hücreler

arasında bulunan Gap junction adı verilen sıkı bağlantılar hücreler arasında küçük moleküllerin alışverişine olanak sağlar. Bazal hücre katmanının üzerinde 2 veya 3 kat poligonal kanat hücreleri bulunur. Bu katmanların yüzeyinde ise son derece ince olan ve birbirlerine sıkı bağlantılarla bağlanan 1-2 kat yüzey hücreleri bulunur. Sıkı bağlantılar, yüzey epitel hücrelerinin difüzyona karşı bir bariyer görevi görmesini sağlar (25). Limbal kök hücreler sürekli çoğalarak kornea periferinden santrale doğru göç ederler bu göç sırasında yüzey epitel hücrelerine ve bazal hücrelere farklılaşırlar. Olgunlaşmayla birlikte, bu farklılaşmış hücreler en dış yüzeyleri mikrovilluslarla kaplanır. Hücrelerin apikal kısımlarında bulunan mikrovilluslar gözyaşının en altta bulunan müsin tabakasıyla etkileşir ve gözyaşının kornea yüzeyinde dağılımına ve stabilizasyonuna yardımcı olurlar. Ortalama yaşam süreleri 7-14 gün olan yüzeyel hücreler, bazal hücrelerin çoğalıp yüzeye doğru diferansiye olmalarıyla oluşur. Kornea epiteli içerisinde lenfositler, histiyositler, makrofajlar gibi non-epitelyal hücreler de bulunmaktadır (25) (Şekil 2).



Şekil 2. Kornea epiteli tabakaları

2.1.1.1.2. Bowman tabakası

Kornea epitelinin bazal laminasının altında, rastgele dağılmış kollajen fibrillerden oluşan sert bir katman olan Bowman tabakası bulunur. Bowman tabakası tip I, tip V kollajen ve proteoglikanlardan oluşur. Bu tabaka 15 µm kalınlığındadır. Bowman tabakası kendini yenileyemez ve hasar oluştuğunda skar dokusu gelişir (26).

2.1.1.1.3. Stroma

Kornea kalınlığının yaklaşık %90'nı oluşturmaktadır. Kollajen fibrillerin düzenli yerleşimi ve aralarındaki boşlukların proteoglikanlar (kondroitin sülfat ve keratan sülfat) ve modifiye fibroblastlar (keratositler) ile organize olmasından oluşmaktadır. Ön stroma arka stromaya göre daha fazla keratosit içerir ve kollajen lameller iç içe geçmiştir. Keratositlerin boyutu ve yoğunluğu stroma boyunca farklılık gösterir ve kornea boyunca 3 boyutlu bir ağ oluşturur. Keratosit yoğunluğu yaşla birlikte ve ayrıca lazer refraktif cerrahiyi takiben azalır. Korneada tip I ve tip V fibriller kollajenler, tip VI kollajen filamentleri ile iç içe geçmiştir. Düzenli yerleşimin sürdürülmesi ve kollajen aralıklarının korunması optik saydamlık için kritiktir. Saydam bir kornea için keratositlerin, kollajen fibrillerin ve hücre dışı matrisin kornea stromasında eşit dağılımı gereklidir. Korneanın saydamlığı aynı zamanda kornea stromasının su içeriğinin %78'de tutulmasına da bağlıdır. Kornea hidrasyonu büyük ölçüde sağlam epitelyal ve endotelyal bariyerler ve Na⁺/K⁺- ATPase gibi iyon taşıma sistemine bağlı endotelyal pompanın işleyişi tarafından kontrol edilir (23,27-29).

2.1.1.1.4. Dua tabakası (predesmetik membran)

2013 yılında Dua tarafından tanımlanan stromanın arka kısmında Descemet membrana sıkı bir şekilde yapışan hücre içermeyen tabakadır. Kalınlığı 6-15 µm arasında değişir. Dua tabakası tip I kollajenden oluşur ve korneanın diğer katmanlarından daha fazla miktarda elastin bulunur (23).

2.1.1.1.5. Descemet membranı

Kornea endotelinin bazal membranı olan Descemet membranı gerçek bir bazal membrandır ve kalınlığı yaşla birlikte artar. Doğumda 3-4 mikron kalınlığında olan Descemet membranı yetişkinlerde 10-12 mikrona kadar yükselir. İntrauterin dönemde gelişen bir ön bantlı bölge (4.6 ± 0.4 µm kalınlığında) ve yaşam boyunca kornea endoteli tarafından oluşturulan arka bantsız bir bölgeden oluşur (yetişkinlerde ortalama 11.8 ± 0.4 µm, yılda yaklaşık 0.1 µm artar). Diğer bazal membranlar gibi Descemet membranı da tip

IV kollajenden zengindir. Schwalbe çizgisi, Descemet membranının sonunu ve trabeküler ağın başlangıcını tanımlayan gonyoskopik bir işarettir (21).

2.1.1.1.6. Endotel

Descemet membranının arka yüzeyini örten, çoğunlukla altıgen şekilli mozaik paternde dizilmiş tek sıra hücrelerden oluşur. Hücre yoğunluğu endotel yüzeyi boyunca değişiklik gösterir; konsantrasyon tipik olarak periferde en yüksektir. Merkezi endotelyal hücre yoğunluğu yaşla birlikte yılda ortalama %0.6 oranında azalır, 15 yaşında yaklaşık 3400 hücre/mm²'den 85 yaşında yaklaşık 2300 hücre/mm²'ye düşer. Tipik olarak genç endotel hücreleri büyük çekirdeklere ve bol miktarda mitokondriye sahiptir. Kornea merkezinde endotel hücre sayısı 2000 ila 3000 hücre/mm² arasındadır. Endotel hücre sayısı 500 hücre/mm²'nin altında olan gözlerde kornea ödemi gelişme riski vardır. Endotel hücrelerinin sayısı yaşla birlikte azalır. Endotel hücrelerinin boyutu, şekli ve dağılımı, yarık lambadaki speküler mikroskopi ile gözlemlenebilir. Bu hücrelerin apikal yüzeyleri ön kamaraya bakar; bazal yüzeyleri Descemet membranını salgılar. Endotel hücre membranının lateral kısımlarında Na⁺/K⁺-ATPase pompa bölgelerini bulunur ve stromadan aköz hümöre net iyon akışı sağlar, böylece kornea saydamlığı korunmuş olur. Cerrahi, inflamasyon veya hastalık (örneğin, Fuchs endotelyal kornea distrofisi) yoluyla endotel hücre fonksiyon bozukluğu ve kaybı, endotel dekompanseasyonuna, stromal ödem ve görme kaybına neden olabilir. Endotel hücrelerinin kaybı hücre yoğunluğunun azalmasına ve kalan hücrelerin migrasyonuna ve büyümesine neden olur. Bu hücre bulguları speküler veya konfokal mikroskopi ile polimegatizm (hücre boyutunda değişkenlik) ve polimorfizm (hücre şeklindeki değişkenlik) olarak gözlemlenebilir (25,30-34).

2.1.2 Konjonktiva

Konjonktiva, göz kapaklarında mukokutanöz bileşkedeki başlayıp kapakların iç yüzeyini örttüğünden sonra forniksleri oluşturan ve skleranın dış yüzeyini örterek korneaskleral limbusta sonlanan transparan müköz membrandır (35). Dış etkenlere karşı bariyer görevi görür ve gözyaşı içeriğine katkı sağlar (36).

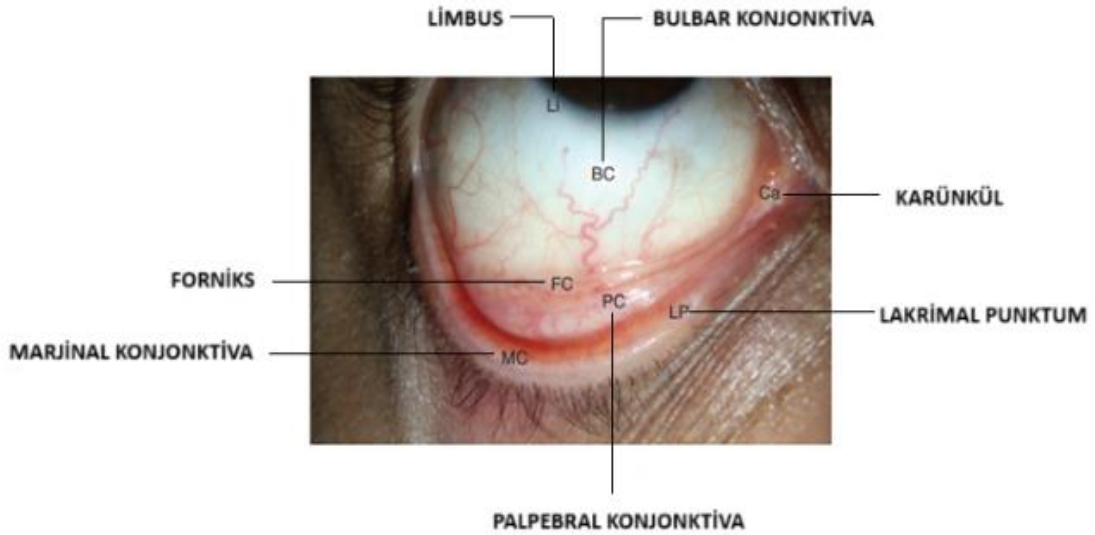
2.1.2.1. Konjonktiva anatomisi

Konjonktiva anatomik olarak üç bölgeden oluşur: Bulbar konjonktiva, palpebral konjonktiva ve forniks (Şekil 3).

Palpebral konjonktiva, kapak kenarında mukokütanöz bileşmeden başlar ve göz kapaklarının iç yüzeyini örter. Tarsa sıkıca yapışıktır (35).

Bulbar konjonktiva, ön sklerayı örter ve limbusta sonlanır. Bulbar konjonktiva tenon kapsülüne limbus bölgesi hariç gevşek olarak bağlıdır. Limbus bölgesinde bulbar konjonktiva tenon kapsülüne sıkıca bağlıdır (35).

Forniks, bulbar ve palpebral konjoktivayı birleştirir. Burada alttaki dokulara gevşekçe yapışır (37).



Şekil 3. Konjonktiva anatomisi

2.1.2.2. Konjonktiva histolojisi

Konjonktiva üstte epitel ve altında yer alan stroma (lamina propria) olmak üzere iki bölümden oluşur.

2.1.2.2.1. Konjonktiva epiteli

Konjonktiva epitelinin birçok işlevi vardır. Konjonktivanın goblet hücreleri gözyaşı filminin bir parçasını oluşturan müsin salgılar. Konjonktiva epiteli oküler yüzeyin savunmasına yardımcı olan bazı bağışıklık hücrelerine de sahiptir. Konjonktiva epiteli nonkeratinizedir ve konjonktivanın her bölümü için özelleşmiştir. Palpebral konjonktiva epiteli silindirik hücrelerden oluşur ve iki kat epitel tabakası bulunur (37). Bulbar konjonktiva ise beş kat epitel tabakasından oluşan bazalde kuboidal başlayarak yüzeye yaklaştıkça yassılaştıran hücrelerden oluşur (35). Konjonktiva epitel tabakasında bazal epitel hücreleri arasında melanositler ve tüm konjonktivada yaygın olarak Langerhans hücreleri ile konjonktiva ile ilişkili lenfoid dokuyu oluşturan T ve B lenfositleri mevcuttur (38).

2.1.2.2.2. Konjonktiva stroması (Lamina propria)

Stroma, üstte lenfoid, altında fibrovasküler tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Lenfoid tabakada lenfositlerin yanı sıra mast hücreleri ve makrofajlar da bulunur ve gözün immun sisteminde önemli yer tutmaktadır. Fibrovasküler tabakada kan damarları, lenfatikler ve sinirler bulunur (39).

2.1.2.3. Konjonktivanın innervasyonu

Konjonktiva supraorbital sinir, supratroklear sinir, infratroklear sinir, infraorbital sinir, lakrimal sinir ve uzun siliyer sinirlerden duyu innervasyonu alır. Üst kısmın supraorbital sinir, supratroklear sinir ve infratroklear sinir tarafından innervasyonu sağlanır. Alt kısmın infraorbital sinir tarafından innervasyonu sağlanır (40).

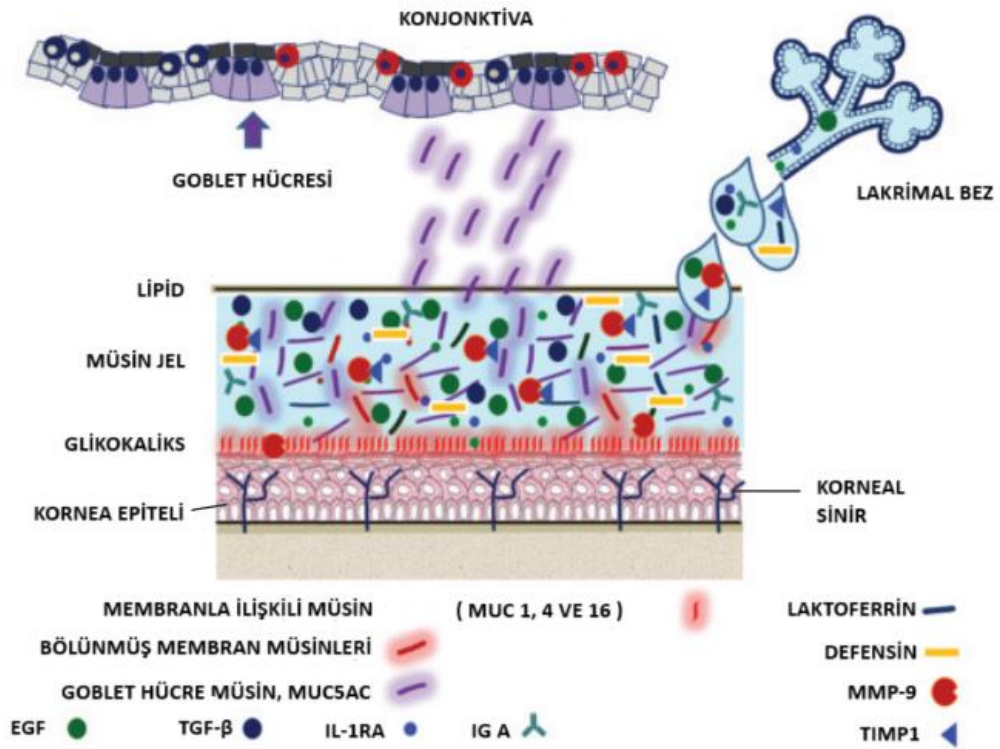
2.1.2.4. Konjonktivanın vaskülarizasyonu

Konjonktivanın vaskülarizasyonu anterior siliyer arter ile palpebral arterin arka tarsal pleksusundan sağlanmaktadır (41).

2.1.3 Gözyaşı film tabakası

Prekorneal gözyaşı filmi hava-kornea arayüzünde pürüzsüz bir optik yüzey sağlar, oksijenin ve diğer besin maddelerinin kornea üzerinde yayılmasını ve birikintilerin uzaklaştırılmasını sağlayarak oküler yüzeyi korur. Gözyaşı filmi antimikrobiyal ajanlar (lizozim ve laktoferrin gibi) ve immüoglobulinler için bir ortam sağlayarak ve oküler

yüzeyin kurumasını önleyerek korneayı ve sonuçta tüm gözü korur. Prekorneal gözyaşı filmi yakın zamana kadar 3 tabakaya ayrılıyordu bu tabakalar; dıştan içe lipid tabaka, aköz tabaka, müsin tabakaydı. Yeni yapılan çalışmalarda müsin ve aköz tabakanın birbirine karıştığı ve üzerinde lipid tabakasının bulunduğu 2 fazlı modeli desteklemektedir (21) (Şekil 4).



Şekil 4. Gözyaşı film tabakası

2.1.3.1. Lipid tabaka

Gözyaşı filminin en dış tabakasını oluşturur. Lipit tabakası yaklaşık 43 nm kalınlığındadır ve karmaşık bir lipit bileşimine sahip çok katmanlı polar ve nonpolar lipitler içerir. Polar amfifilik fosfolipidler, mukoaköz tabaka ile etkileşime girer. Nonpolar hidrofobik lipitlerden oluşan kalın bir tabaka hava-göz arayüzünde en dıştaki tabakayı oluşturur. Bu fosfolipidler üst ve alt göz kapaklarda yer alan meibomian bezlerinden salgılanır. Meibomian bezleri, tarsal plak boyunca vertikal olarak paralel dizilmiş modifiye

holokrin yağ bezleridir. Üst göz kapağında yaklaşık 30-40, alt göz kapağında ise 20-30 kadar meibomian bezi bulunmaktadır. Meibomian bezlerin ağzı göz kapağının kenarına tarsal gri çizgi ile mukokutanöz bileşkesine açılır. Meibomius deliklerinden gelen meibum her göz kırpmada gözyaşı filmi üzerine yayılır. Göz kapağı kenarında, kirpik köklerine yakın bir yerde bulunan Zeiss yağ bezleri de lipid salgılar. Lipid tabaka hava-gözyaşı filmi arayüzündeki konumu nedeniyle gözyaşı filminin optik özelliklerine katkıda bulunur, yüzey gerilimini azaltarak gözyaşı taşmasını önleyen hidrofobik bir bariyer görevi görür. Gözyaşı filminin buharlaşmasını geciktirir (21).

2.1.3.2. Mukoaköz tabaka

Mukoaköz tabakanın fonksiyonları:

- Oksijeni avasküler kornea epiteline iletir.
- Oküler yüzey epitelindeki elektrolit dengesini sağlar.
- Antibakteriyel ve antiviral hücreler ve proteinler içerir.
- Kornea epitelini hidrofobik tabakadan hidrofilik bir tabakaya dönüştürür ve gözyaşı filminin eşit dağılmasını sağlar.
- Yüzey gerilimini azaltmak için gözyaşı lipid tabakasıyla etkileşime girer, gözyaşı filmini stabilize eder.

Mukoaköz tabaka aköz ve müsün birleşen olmak üzere 2 kısımdan oluşur (21).

2.1.3.2.1. Aköz bileşen

Aköz bileşenin %95'i ana lakrimal bezden, kalan kısmı ise aksesuar lakrimal bezler olan Krause ve Wofring bezlerinden üretilir. Ana lakrimal bez frontal kemikte bulunan lakrimal fossa içinde orbita üst lateral duvarında bulunur. Orbital ve palpebral lob olmak üzere iki bölümden oluşur. Asiner, duktal ve miyoepitelyal hücrelerden oluşan seröz salgı üreten ekzokrin bir bezdir. Orbital lobtan çıkan sekretuar kanallar palpebral lobun kanalları ile birleşerek 6-12 adet orifisle üst fornikse açılır. Krause ve Wofring bezleri aksesuar gözyaşı bezleridir. Üst fornikte yaklaşık 30-40 adet, alt fornikte yaklaşık 6 ile 8 adet Krause bezi bulunur. Wofring bezleri, üst göz kapağında 3 ile 5 adet, alt göz kapağında 2-3 adet bulunur. Aksesuar gözyaşı bezleri toplam lakrimal dokunun %10'unu oluşturur (36).

Aköz tabaka elektrolitler, su ve proteinlerden oluşur. Elektrolitler ve küçük moleküller, kornea epitel hücreleri ile gözyaşı filmi arasındaki sıvıların ozmotik akışını düzenler, gözyaşı pH'sını tamponlar ve membran geçirgenliğini kontrol etmede enzim kofaktörleri olarak görev yapar. Gözyaşı filminin mukoaköz tabakasındaki proteinler arasında immünoglobulin (Ig) A ve salgısal IgA (sIgA) bulunur. IgA, ana ve yardımcı lakrimal bezlerin interstisyel dokularındaki plazma hücreleri ve konjonktivanın substantia propriası tarafından oluşturulur. Gözyaşındaki diğer immünoglobulinler IgM, IgD ve IgE'dir. Lizozim, laktoferrin, grup II fosfolipaz A2, lipokalinler ve defensinler, mukoaköz tabakasının önemli antimikrobiyal bileşenleridir. Ek olarak, gözyaşı filminin mukoaköz tabakası, transforme edici büyüme faktörü β 'lar, epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü β , interlökin 1α ve 1β ve tümör nekroz faktörü α dahil olmak üzere çok çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri içerir. Bu bileşenler kornea ve konjonktival epitel hücrelerinin çoğalmasında, göçünde ve farklılaşmasında rol oynar (21).

2.1.3.2.2. Müsin bileşen

Mukoaköz tabakanın müsin bileşeni yüzeysel kornea epitel hücrelerinin mikropolikalarını kaplar ve konjonktival yüzey üzerinde ince bir ağ oluşturur. Müsinin yanı sıra polar bir glikokaliks içerisinde proteinler, elektrolitler, su ve karbonhidratlar içerir. Müsinler glikoproteinlerdir; tekrarlanan şeker moleküllerinin uç uca dizilmesinden oluşan çok sayıda uzun karbonhidrat zincirinin kovalent eklenmesiyle değiştirilmiş bir protein omurgasına sahiptirler. Vücutta iki ana tür müsin üretilir bunlar; salgılanan müsinler ve membrana bağlı müsinlerdir. Salgılanan müsinler esas olarak konjonktivadaki goblet hücreleri tarafından hücre dışına salgılanır, jel oluşturan müsinler ve çözünür müsin olarak ikiye ayrılır (21). MUC5A konjonktival goblet hücrelerinden salgılanan jel oluşturu muşindir. Jel oluşturu muşinler su bağlama kapasitesi yüksektir ve aköz gözyaşını mukoaköz jele dönüştürür (42). Membrana bağlı müsinler konjonktival ve kornea epitelindeki çok katmanlı skuamöz hücreler tarafından eksprese edilir, hücrelerin çift katmanlı lipid tabakasına gömülüdür. MUC1, MUC4 ve MUC16 membranla ilişkili müsinlerdir (43).

2.2. KURU GÖZ

2.2.1. Kuru Göz Tanımı

‘Kuru göz’ terimi ilk kez Henrik S.C. Sjogren tarafından 1933 yılında kaleme aldığı ‘Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca’ makalesinde ifade edilmiştir. 1995’de kuru göz çalışma grubu tarafından (National Eye Institute/Industry) kuru göz, ‘gözyaşı eksikliği veya gözyaşının aşırı buharlaşması ile ortaya çıkan oküler yüzeyde hasar ve hastada oküler rahatsızlık semptomlarına neden olan gözyaşı bozukluğu’ şeklinde tanımlanmıştır (44). Gözyaşı osmolaritesinin artması ve oküler yüzeyin inflamasyonunun kuru gözde rolünün olduğunun anlaşılmasıyla kuru göz tanımı 2007 yılında Uluslararası Kuru Göz Çalışma Komitesi (International Dry Eye Workshop-DEWS) tarafından ‘oküler yüzeyde rahatsızlık, görme bozukluğu ve gözyaşı tabakası instabilitesi ile sonuçlanan gözyaşı hiperosmolaritesinin ve oküler yüzey inflamasyonunun da eşlik ettiği multifaktöriyel bir hastalık’ olarak yeniden tanımlanmış (45). Gözyaşı Filmi ve Oküler Yüzey Topluluğu tarafından 2017 yılında yayınlanan TFOS DEWS II raporunda mevcut kanıtlara dayanarak gözyaşı filminde homeostazis kaybının ve nörosensöryal anormalliklerinde kuru göz tanımı içinde bulunması gerektiğine karar verilmiştir. Bu raporda kuru göz; gözyaşı filminin homeostazının kaybıyla karakterize ve gözyaşı filminde dengesizlik ve hiperosmolaritenin, oküler yüzey inflamasyonu ile hasarının ve nörosensöriyel anormalliklerin etiyolojik rol oynadığı oküler semptomların eşlik ettiği oküler yüzeyin çok faktörlü bir hastalığı olarak tanımlanmıştır (7).

2.2.2. Kuru Göz Prevalansı

Kuru göz prevalansı yaş ve cinsiyetle değişmekle beraber yapılan çalışmalarda %5-50 aralığında olduğu bildirilmiştir. Prevalans değerlerindeki değişkenlik kuru göz hastalığı tanısının farklı çalışmalarda farklı kriterlere göre konulmuş olmasındandır. Kuru göz bulguları, kuru göz semptomlarından daha sık görülmektedir. Kuru göz bulgularının dikkate alındığında kuru göz sıklığının, toplumun yaklaşık %75’den fazla oranında görüldüğü bildirilmiştir (8).

2.2.3. Kuru Göz Risk Faktörleri

Dünya çapında kuru göz hastalığı için tutarlı kanıtlar olan iki önemli risk faktörü yaş ve kadın cinsiyettir. TFOS DEWS II raporuna göre kuru göz hastalığı ile ilişkili risk faktörleri tablo 1’de gösterilmiştir (8).

Tablo 1. Kuru göz hastalığı risk faktörleri

TUTARLI KANITLARIN OLDUĞU RİSK FAKTÖRLERİ	OLASI RİSK FAKTÖRLERİ	TARTIŞMALI RİSK FAKTÖRLERİ
DEĞİŞTİRİLEMEYEN RİSK FAKTÖRLERİ		
<ul style="list-style-type: none">• Yaşlanma• Kadın cinsiyet• Asya ırk• Meibomian bez disfonksiyonu• Bağ dokusu hastalığı• Sjögren sendromu	<ul style="list-style-type: none">• Diyabet• Rosasea• Viral enfeksiyonlar• Tiroid hastalığı• Psikiyatrik durumlar• Pterjium	<ul style="list-style-type: none">• Hispanik ırk• Menapoz• Akne• Sarkoidoz
DEĞİŞTİRİLİR RİSK FAKTÖRLERİ		
<ul style="list-style-type: none">• Androjen eksikliği• Bilgisayar kullanımı• Kontakt lens kullanımı• Hormon replasman tedavisi• Hematopoietik kök hücre nakli• Çevre kirliliği, düşük nem• Antihistaminikler, antidepresanlar, anksiyolitikler, izotretinoin	<ul style="list-style-type: none">• Düşük yağ asitleri alımı• Refraktif cerrahi• Alerjik konjonktivit• Antikolinergik, diüretikler, beta blokerler	<ul style="list-style-type: none">• Sigara kullanımı• Alkol kullanımı• Hamilelik• Demodex enfestasyonu• Botulinum toksin enjeksiyonu• Multivitaminler, oral kontraseptifler

2.2.4. Kuru Göz Patofizyolojisi

TFOS DEWS II raporu, gözyaşı instabilitesi ile birlikte gözyaşı hiperosmolaritesinin kuru göz hastalığının temel sebepleri olduğunu bildirdi. Başlangıç noktası gözyaşı hiperosmolaritesi olan en basit kuru göz hastalığı modelinde patolojik süreç, oküler yüzey hasarına yol açan bir olaylar zinciri tarafından yayılır ve sonuçta kronik oküler yüzey hasarına ve inflamatuvar yanıtla neden olur (9). Gözyaşı hiperosmolaritesi, oküler yüzeyin epitel hücrelerinde mitojen aktif protein kinazları ve nükleer faktör- κ B yolaklarını aktive ederek inflamatuvar sitokinlerin (IL-1) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve matriks metalloproteinaz-9 gibi proteazlar oluşumunu içeren bir dizi olayı uyarır (46). İnflamatuvar mediyatörler inflamatuvar hücrelerin oküler yüzeyde toplanmasına ve aktifleşmesine aracılık eder (47). Gözyaşı hiperosmolaritesi ile aktive olan mediyatörler glikokaliks münlerinin ekspresyonunun azalmasına, yüzey epitel hücrelerinin apoptotik ölümüne ve goblet hücrelerinin kaybına yol açar. Hiperosmolarite aynı zamanda apoptotik olmayan yollarla da kornea epitelinde hücre ölümüne de neden olur (48). Glikokaliks münlerinin değişen ekspresyonu, kuru göz hastalığında oküler yüzeyin ıslanmasını azaltarak gözyaşı filminin

2.2.5. Kuru Göz Tanısında Kullanılan Yöntemler

2.2.5.1. Anamnez

Hastalıkla ilgili semptomların değerlendirilmesi, risk faktörlerinin tespiti, eşlik eden oküler ve sistemik hastalıkların incelenmesi açısından hastadan ayrıntılı bir öykü alınması önemlidir. Soğuk ve rüzgârlı hava, klima kullanımı, dijital ekran kullanımı, sigara dumanına maruziyet kuru göz semptomlarını artırır (51).

2.2.5.2. Semptomların değerlendirilmesinde kullanılan anketler

Kuru göz hastalığında semptomları değerlendirilmek için çok sayıda anket geliştirilmiştir. Bu anketlerden bazıları; Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (Ocular Surface Disease Index, OSDI), Kuru Gözün Günlük Hayata Etkisi (Impact of Dry Eye on Everyday Life, IDEEL), Kuru Gözle İlişkili Yaşam Kalitesi Puanı (Dry Eye Related Quality of Life Score, DEQ-S), Ulusal Göz Enstitüsü Görsel Fonksiyon Anketi (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEIVFQ-25)'dir.

Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI); kuru göz semptomlarının değerlendirilmesinde klinikte en sık kullanılan ankettir ve Türkçeye çevrilmiştir (Tablo 2) (52). Oküler Yüzey Hastalık İndeksi anketi 3 kısımdan ve toplam 12 sorudan oluşan bir ankettir. Testin birinci kısımda kuru gözle ilişkili irritasyon semptomları, ikinci kısımda bu semptomların görsel fonksiyona etkileri, üçüncü kısımda ise çevresel faktörlerin semptomlar üzerindeki etkisi değerlendirilmektedir. Sonuçlar 0-100 arası skalada değerlendirilir. Puan arttıkça kuru gözün şiddeti artmaktadır 13-22 hafif, 23-32 orta, >33 yüksek olarak sınıflandırılabilir (53). Anketler kuru göz hastalığının günlük yaşama etkisini ve yaşam kalitesini ölçer. Hastalığın takibinde ve tedavi yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir (54).

Tablo 2. Oküler Yüzey Hastalık İndeksi Anketi

OSDI SKORU						
Aşağıdaki 12 soruyu hastanıza sorunuz ve hastanızın verdiği her cevap için uygun rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Daha sonra yanlarındaki yönlendirmeyi dikkate alarak A, B, C, D ve E kutularını doldurunuz.						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
1. Gözler ışığa hassas	4	3	2	1	0	
2. Gözlerde batma hissi	4	3	2	1	0	
3. Gözlerde ağrı ya da yanma	4	3	2	1	0	
4. Görmenin bulanıklaşması*	4	3	2	1	0	
5. Görme azlığı*	4	3	2	1	0	
1-5 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı					A <input type="text"/>	
* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapmalıdır						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNÜZDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okumuyor
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanmıyor
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanmıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor
6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı					B <input type="text"/>	
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 <input type="text"/>	
D için A, B ve C'yi toplayınız (D = Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)					D <input type="text"/>	
Cevaplanan toplam soru sayısı (Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)					E <input type="text"/>	
OSDI = (D x 25) / E					<input type="text"/>	

2.2.5.3. Göz Yaşı Filmi Stabilitesinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

2.2.5.3.1. Göz Yaşı Kırılma Zamanı

Klinik uygulamada, gözyaşı filminin stabilitesini değerlendirmek için en sık kullanılan test, gözyaşı filmi kırılma zamanının (GKZ) ölçümüdür. GKZ göz kırpması sonrası gözyaşı filmindeki ilk kırılmanın ortaya çıkması arasında geçen zaman aralığıdır (55,56).

2.2.5.3.2. Flöreseinli Gözyaşı Kırılma Zamanı

Gözyaşı filminin görünürlüğünü arttırmak için flöresein kullanılır. Alt fornikse bir damla flöresein damlatılır, gözler açıp kapatılarak boyanın oküler yüzeye dağılması sağlanır. Biyomikroskopun mavi kobalt filtresi kullanılarak tam bir göz kırpması sonrasında, kırılmadan boyasız kuru alanının kornea üzerinde belirmesi beklenir. Normalde gözyaşı kırılma zamanı 10 saniyeden uzundur. GKZ'nin 10 saniyeden kısa ölçülmesi kuru göz lehine bir bulgudur (57-59).

2.2.5.3.3. İnvaziv Olmayan Gözyaşı Kırılma Zamanı

Gözyaşı filmi stabilitesi flöresein, sıcaklık ve nem gibi değişkenlerden etkilenebileceğinden; invaziv olmayan gözyaşı kırılma zamanı ölçümleri daha objektif ölçümler verebileceği düşünülerek klinik pratikte ve bilimsel araştırmalarda kullanılmaya başlanmıştır. İnvaziv olmayan gözyaşı kırılma zamanı ölçümleri, ışıklı ızgara modelinin gözyaşı filminden speküler yansımalarını değerlendirir (60).

2.2.5.3.4. Termografi

Gözyaşı filminin buharlaşması, oküler yüzeyin soğumasına neden olur (61), dolayısıyla mutlak sıcaklığın ve göz kırpmaları arası dönemde sıcaklıktaki değişikliklerin ölçülmesi, gözyaşı filmi stabilitesinin bir indeksi olarak kullanılabilir. Kızılötesi termografi invaziv bir yöntem değildir. Oküler yüzeyin sıcaklığını ölçüp objektif bir sonuç verebilir (62). Purslow ve Wolffsohn, kızılötesi termografi kullanılarak ölçülen oküler yüzey sıcaklığının esas olarak gözyaşı filmiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (63). Literatürdeki kanıtlar, kuru göz hastalığı olan bireylerde oküler yüzeyin soğuma hızının normal gözlere göre daha hızlı olduğunu göstermektedir; bunun gözyaşı filmi buharlaşmasının daha hızlı olmasının bir sonucu olduğu varsayılmaktadır (61,64-66).

2.2.5.3.5. Gözyaşı Filmi Osmolaritesi

TFOS DEWS II raporuna göre gözyaşı filminde osmolaritenin artması kuru göz hastalığının ana patolojik mekanizmalarından biridir (36). Gözyaşı osmolaritesi, gözyaşı içinde çözünmeyen lipid, protein, müsin gibi moleküller ve elektrolitler neticesinde oluşur. Özel cihazlar (TearLab Osmolarity System, TearLab) inferior lateral menisküsünden alınan 50 nl gözyaşında bile osmolarite ölçümü yapabilir (67). Gözyaşı osmolaritesi normal değeri 303-305 mOsm/l civarındadır. 316 mOsm/l üzerindeki değerler hiperosmolarite olarak kabul edilir (68).

2.2.5.4. Gözyaşı Volümünün Değerlendirilmesi

2.2.5.4.1. Meniskometri

Gözyaşının çoğu gözyaşı menisküsünde toplanır. Biyomikroskopi, konvansiyonel video meniskometri, optik koherans tomografi meniskometri ile ölçülebilir ve gözyaşı miktarını kantitatif değerlendirmemize katkı sağlar (53).

2.2.5.4.2. Schirmer Testi

Schirmer testi için 5 mm genişliğinde 35 mm uzunluğunda Whatman filtre kâğıdı kullanılır. İlk 5 mm'lik kısım kıvrıldıktan sonra alt kapağın dış 1/3 kısmına yerleştirilir. Hasta gözünü açık tutar ve gerektiğinde gözünü kırpabilir. Değerlendirme 5 dakikalık bir süre sonra kıvrımdan itibaren kâğıdın ıslanma miktarı ölçülerek yapılır. İki farklı Schirmer testi vardır.

Schirmer I testi: Topikal anestezi yapılmadan uygulanan Schirmer I testi, bazal ve refleks gözyaşı miktarının değerlendirilmesini sağlar. 5 dakika sonra 10 mm'den az ıslanma olması aköz yetmezliğe bağlı kuru göz hastalığı tanısını desteklemektedir (69).

Schirmer II testi: Topikal anestezi altında refleks sekresyonu ölçer. Filtre kâğıdı alt fornikslere yerleştirildikten sonra burun mukozasını tahriş etmek için pamuk uçlu bir aplikatör kullanılır. 2 dakika sonra 15 mm'den az ıslanma, refleks sekresyonda bir kusur olduğunu gösterir (69).

2.2.5.5. Oküler Yüzey Hasarının Değerlendirilmesi

2.2.5.5.1. Oküler Yüzey Boyanması

Oküler yüzey hasarının değerlendirilmesinde, kuru göz hastalığının tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bazı boyalar kullanılmaktadır. Bunlar flöresein, rose bengal, lisamin yeşilidir. Flöresein yüzeysel canlı hücreler arası sıkı bağlantılarında bir bozulma olduğunda veya glikokaliks tabakasının bozulduğu hasarlı epitel hücreleri boyar (70). Rose bengal, müsün ya da glikokaliks tarafından korunmayan oküler yüzey epitel hücrelerini, ölü veya dejenere hücreleri boyar (71). Lisamin yeşili ise müsün tabakası varlığından bağımsız olarak yalnızca hücre zarı hasar görmüş epitel hücrelerini boyar (72).

2.2.5.5.2. Konjunktival İmpresyon Sitolojisi (KİS)

Konjunktival hastalıkların tanısı ve takibinde sitolojik incelemenin önemli bir yeri vardır. Sitolojik incelemenin yapılabilmesi için oküler yüzeyden yeterli sayıda hücrenin alınması gerekir. Konjunktivadan sitoloji örnekleri konjunktival kazıma yöntemi, pipet yöntemi, pamuk uçlu aplikatörle frotta yöntemi ve impresyon sitolojisi yöntemiyle elde edilebilmektedir. İlk kez 1977 yılında Egbert ve Thatcher tarafından basit konjunktival biyopsi olarak tanımlanan impresyon sitolojisi, çeşitli patolojilere bağlı hücresel düzeyde meydana gelen değişikliklerin tanı ve takibinde kolay tekrar edilebilen, güvenli, invaziv olmayan bir yöntem olarak tanımlanmıştır. İmpresyon sitolojisi, konjunktival yüzeyin sitolojik düzeyde incelemek amacıyla selüloz asetat filtre kağıdının konjunktiva yüzeyine yapıştırılarak epitel örneklerinin alınması prensibine dayanmaktadır. Konjunktival impresyon sitolojisi üzerinde 0.022 ila 0.025 mikrometre (μm) büyüklüğünde porlar olan selüloz asetat filtre kağıtları kullanılarak alınır. Kağıdın düzenli ve parlak olan yüzü konjunktivaya bastırıldığında sadece mukus, mat ve kaba yüzü bastırıldığında ise konjunktiva epitelinin yüzeyel birkaç hücre katı kağıt üzerine alınabilmektedir. Selüloz asetat filtre kağıtları ile epitelin yüzeyel tabakalarından alınan hücreler mikroskopik olarak incelenir ve immünohistokimyasal, polimeraz zincir reaksiyonu ve akım sitometrisi çalışmaları yapılabilmektedir. Bu yöntem, konjunktiva epitelinin hücre morfolojisi, nükleus/sitoplazma oranı ve özellikle goblet hücre yoğunluğu nedeniyle oküler yüzeydeki birçok bozukluğun tanısında kullanılmaktadır (11,12). Konjunktivadan alınan impresyon sitolojisi ile hücre morfolojisi ve goblet hücre yoğunluğunu incelemek için farklı evreleme sistemleri kullanılabilir. En sık kullanılan Nelson Evreleme sistemidir. Bu sınıflandırmada; evre 0

normal sitolojiyi, evre 1 erken skuamöz metaplaziyi, evre 2 ve 3 şiddeti artan geç skuamöz metaplaziyi gösterir (73,74).

2.2.5.5.2.1. Nelson Evreleme Sistemi

Evre 0: Epitel hücreleri küçük, oval veya yuvarlaktır ve birbirine sıkıca bağlıdır. Sitoplazma eozinofilik boyanır nükleus büyük ve bazofiliktir. Nükleus/sitoplazma oranı 1/2'dir. Goblet hücreleri sayıca fazla, yoğun, dolgun ve oval karakterde olup periodic asit schiff (PAS) ile yoğun boyanmaktadır.

Evre 1: Epitel hücreleri biraz daha büyük, poligonaldır ve sitoplazmaları eozinofilik boyanır. Nükleus daha küçüktür ve nükleus/sitoplazma oranı 1/3'tür. Goblet hücreleri daha az yaygındır, ancak boyut ve şekil bakımından oldukça benzer olup dolgun ve oval şekillerini korurlar.

Evre 2: Epitel hücreleri evre 1'e göre daha büyük ve poligonaldır. Değişik boyanma gösteren sitoplazma ve nadiren multinükleus vardır. Nükleus/sitoplazma oranı 1/4 - 1/5 dir. Goblet hücreleri belirgin şekilde daha azdır, küçüktür ve hücre sınırları net değildir. PAS (+) boyanma özelliği daha azdır.

Evre 3: Epitel hücreleri çok büyük ve poligonaldır. Hücrelerin çekirdekleri küçük ve piknotiktir, çoğu hücrede kaybolmuştur. Sitoplazma bazofilik boyanır. Nükleus/sitoplazma oranı 1/6'dan küçüktür. Keratinize hücre görünümü mevcuttur. Goblet hücreleri yoktur.

2.2.6. Kuru Göz Tedavisi

Kuru göz hastalığında risk faktörlerinin belirlenmesi, kuru göze neden olan patolojinin saptanması ve buna yönelik tedavi stratejisi düzenlenmesi gerekir. Kuru göz uzun süreli bir hastalık olduğu için hasta hekim ilişkisi çok önemlidir. Tedavi eksik gözyaşının yerine koyulması, evaporasyonun azaltılması, inflamasyonun baskılanması, var olan oküler yüzey hasarının giderilmesine yöneliktir. Hasta eğitimi öncelikli olmak üzere tedavide topikal lubrikan damlalar, antiinflamatuvar ajanlar, immunmodülatörler, kan ürünü gözyaşı takviyeleri ve girişimsel yöntemler kullanılabilir (75).

2.3. PARKİNSON HASTALIĞI

2.3.1. Parkinson Hastalığının Tanımı

Parkinson hastalığı (PH), tremor ve bradikinezi ile karakterize, sinir sisteminin idiyopatik bir hastalığıdır. PH, 1817'de Londra'da pratisyen hekim olan James Parkinson tarafından 'istemsiz titrek hareket' olarak tanımlandı (76). PH genellikle 50-60 yaşları arasında başlayan, ancak genç hastalarda da görülebilen yavaş progresyon gösteren, kronik, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. "Parkinsonizm" terimi, bradikinezi, dişli çark rijiditesi, istirahat tremoru ve dengesizliği içeren bir klinik sendromu ifade eder (4). İdiyopatik Parkinson hastalığı ise parkinsonizm sendromunun en sık görülen nedeni olup, hareket bozukluğu hastalıkları içinde esansiyel tremordan sonra en sık görülen tablodur.

2.3.2. Parkinson Hastalığında Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Sanayileşmiş ülkelerde Parkinson hastalığının tahmini prevalansı genel nüfusta %0.3, 60 yaş üstü kişilerde %1 ve 80 yaş üstü kişilerde %3'tür. Parkinson hastalığının insidansı 8-18/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (78). Yaş, Parkinson hastalığı için en önemli risk faktörüdür (1,79), ortalama başlangıç yaşı 5-6 dekattır. Diğer önemli iki risk faktörü ailede Parkinson hastalığı olması ve pestisit maruziyetidir (80). Erkeklerin Parkinson hastalığına yakalanma olasılığı kadınlara göre 1.5 kat daha fazladır (77). Parkinson hastalarının birinci derece akrabalarında göreceli risk, kontrollere kıyasla yaklaşık iki ila üç kat artmaktadır. PH'nın ailesel formları vakaların %5-15'ini oluşturur (81). 45 yaş altında Parkinson hastalığı başlayan hastalarda PH'nın genetik geçişli formları daha sık görülür (82). Epidemiyolojik kanıtlar o kadar sağlam olmasa da başka birçok risk faktörü öne sürülmüştür. Bunlar arasında şunlar yer almaktadır: Kuyu suyu kullanımı, aşırı vücut ağırlığı, hidrokarbon çözücülere maruz kalma, kırsal alanlarda yaşamak, çiftçilik veya tarımsal işler, kentsel alanlarda veya sanayileşmiş bölgelerde bakır, manganez ve kurşuna maruz kalma, yüksek miktarda diyetle demir alımı (83).

2.3.3. Parkinson Hastalığında Patofizyoloji

Parkinson hastalığının oluşumudaki ana patolojik mekanizma substansia nigranın pars kompaktasındaki melanin içeren dopaminerjik nöronların kaybı, ardından SNPK'nın depigmentasyonu ve Lewy cisimcikleri (LC) oluşmasıdır. Lewy cisimcikleri, 90'dan fazla proteinden oluşan, hyalin çekirdekli ve soluk periferik halolu intranöronal, eozinofilik

inklüzyon cisimcikleridir (2). Lewy cisimciklerini ana bileşenleri a-sinüklein ve ubikuitindir (84). A-sinükleinin yanlış katlanma eğilimi vardır, çözünmez hale gelen ve birikerek hücre içi inklüzyonlar oluşturan b-tabakadan zengin amiloid agregatları oluşturur. Bu agregatların oluşma sürecindeki ara ürünler mitokondriyal, lizozomal ve proteazomal fonksiyonu bozan, biyolojik membranlara ve hücre iskeletine zarar veren sinaptik fonksiyonu değiştiren ve nöronal dejenerasyona neden olan toksik oligomerik ve proto-fibriler formlardır (85,86-88). Ayrıca ubikuitin-proteazom sistemi gibi anormal proteinleri parçalamak için tasarlanmış sistemler de bozulur. Parkinson hastalığında rol oynayabilecek diğer bozulmuş süreçler mitokondriyal fonksiyon bozukluğu veya nöronal dejenerasyona neden olan reaktif oksijen ürünleri yoluyla anormal oksidatif strestir (83). Dopamin yeteri kadar üretilmediğinde bazal gangliyonların fonksiyonları bozulur. Parkinson hastalığının semptomları ortaya çıktığında SNPK'daki dopaminerjik nöronların yaklaşık yüzde 60-70'i hücre kaybına uğramıştır (3). LC oluşumu ve dejenerasyon SNPK ile sınırlı kalmayıp başka beyin bölgelerini locus ceruleus, hipotalamus, vagusun dorsal motor çekirdeği, Meynert'in bazal çekirdeği, neokorteks ve sempatik ganglionları da etkilemektedir (89). LC ilk olarak dorsal vagal nükleus ve olfaktor sistemde olduğu sonra beyin sapı ve serebral kortekse doğru ilerlediği gösterilmiştir (90). LC multisistem atrofi, progressif supranükleer felç, Alzheimer hastalığı gibi pek çok nörolojik hastalıkta da tespit edilebilir (91,92).

2.3.4. Parkinson Hastalığında Klinik

PH'nın istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral instabiliteyle karakterize dört ana klinik bulgusu vardır. Bu belirtiler genellikle sinsi ve asimetric başlangıçlıdır, yavaş ilerlerler, zaman içerisinde vücudun diğer yarısında da görülmeye başlar. Hastaların ilk şikayetleri genellikle bir ekstremitede ince motor hareketlerde beceriksizlik, istirahat tremoru, hareketlerde yavaşlama, öne eğik yüremedir (93). İstirahat tremoru hastaların %75'inde ilk motor belirtidir. Tremor 4-6 Hz frekansında ve tipik olarak üst ekstremitede distalinden tek taraflı olarak başlar ve genellikle baş parmağı veya bileği tutar (82,94,95). Tremor alt ekstremitelerde veya baş boyun bölgesinde de görülebilir (93). Tremor diğer klinik bulgulara göre daha yavaş ilerler. Tremor karakteristik olarak uykuda kaybolur ve emosyonel stres gibi durumlarda şiddetlenir (96). Rijidite herhangi bir eklemde pasif harekete karşı ortaya çıkan artmış kas tonusudur. Parkinson hastalarında rijidite klinik değerlendirmede genelde dişli çark bulgusu şeklinde görülür (97). Bradikinezi hareketlerde yavaşlama olup her hastada görülür. Hastalarda hareketi planlama, başlatma ve devam ettirme gibi sıralı motor işlevleri yerine getirebilme becerisi bozulur (98). Muayenede

bradikinezi maske yüz, tekrarlayıcı el, ayak hareketlerini başlatmada güçlük ve beceriksizlik şeklinde kendini gösterir. Postural instabilite vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural reflekslerin bozulması veya kaybolmasıdır (99). PH'nın ileri evresinde görülür ve tedaviye yanıtı düşüktür (100). Parkinson hastalığı motor ve non-motor semptomlarla karakterizedir. PH'nın klinik tanısında motor semptomlar yer alsada kognitif bozukluklar, davranışsal semptomlar, otonomik bozukluklar, uyku bozuklukları, ağrı ve duysal belirtiler gibi non-motor semptomlar hastalar için önemli bir klinik sorundur (101).

2.3.5. Parkinson Hastalığında Tanı

Parkinson hastalığının tanısı için çeşitli klinik tanı kriterleri geliştirilmiştir. PH'nın tanısını koymak için en çok tercih edilen tanı kriterleri Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik tanı kriterleridir. Bu kriterlere göre temel semptom olan bradikineziye rijidite, istirahat tremoru veya postural instabiliteden birinin veya birden fazlasının mutlak eşlik etmesi gerekir. En az 3 veya daha fazla destekleyici kriterin varlığı ve 16 dışlayıcı kriterin de olmaması gerekmektedir (Tablo 3) (102).

Tablo 3. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

DAHİL OLMA KRİTERLERİ	DIŞLAYICI KRİTERLER	DESTEKLEYİCİ KRİTERLER
<ul style="list-style-type: none">• Bradikinezi• Ve en az aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi• Kas rijiditesi• 4-6 Hz istirahat tremoru• Postural instabilite	<ul style="list-style-type: none">• Tekrarlayan inme anamnezi ve parkinsoniyen özelliklerin basamaklı ilerlemesi• Tekrarlayan kafa travması öyküsü• Kesin ensefalit öyküsü• Okulojirik krizler• Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü• Birden fazla akrabada etkilenme• Süreğen remisyon• Üç yıl sonrasında belirtilerin tek taraflı devam etmesi• Supranükleer bakış felci• Serebellar belirtiler• Erken ağır otonom tutulum• Erken ağır demans (hafıza, lisan ve praksi bozuklukları ile birlikte)• Babinski belirtisi• BT’de serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı• Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınamaması• MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6- tetrahidropridin)’ye maruz kalma	<ul style="list-style-type: none">• Tek taraflı başlangıç• İstirahat tremorunun varlığı• Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrisinin korunması• L-Dopa’ya iyi yanıt (%70- 100)• L-Dopa’ya bağlı şiddetli diskinezi• Beş yıl veya daha uzun süreli L-Dopa yanıtı• On yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

2.3.6. Parkinson Hastalığında Evreleme

Parkinson hastalarında rijidite, bradikinezi, postural instabilite derecesi ve bu semptomların günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi çeşitli skalalarla kullanılmaktadır (112). Bu skalalar içinde Hoehn-Yahr evrelemesi; hastaların gruplandırılması, hastalık progresyonunun takibi açısından en sık kullanılan skaladır (113).

Hoehn-Yahr evrelemesi, parkinsonizm bulgularının dağılım ve şiddetine göre hastalık 5 ayrı evrede (Tablo-4) değerlendirilir.

Tablo 4. Hoehn ve Yahr Evrelemesi

Evre 1	Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postüral dengesizlik vardır.
Evre 2	Bilateral tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite, öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme vardır. Denge bozukluğu yoktur.
Evre 3	Evre 2' de ki bulgulara ek olarak hastada denge bozukluğunun olması, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.
Evre 4	Hasta günlük yaşam aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardım gereksinimi duymaktadır.
Evre 5	Hasta tekerlekli sandalye kullanmak zorundadır veya yatağa bağımlıdır.

2.3.7. Parkinson Hastalığında Kuru Göz

Parkinson hastalarında kuru göz hastalığının görülme sıklığı %70'e kadar çıkmaktadır (6,103). Parkinson hastalığında çeşitli mekanizmalar suçlanmaktadır (Şekil-6) (104). Hastalığın ilerlemesiyle birlikte, alfa-sinüklein birikiminin, nigrostriatal dopaminerjik sistemden hipotalamusa ve neokortekse kaudo-rostral paternde yayılarak hücre fonksiyon bozukluğuna, dejenerasyona ve ardından striatal dopamin seviyelerinde azalmaya yol açtığı düşünülmektedir (105). Göz kırpmasının nörokimyasal kontrolü, beyin sapının dopaminerjik, GABAerjik ve kolinerjik sistemleri tarafından gerçekleştirilir. Dolayısıyla Parkinson hastalarının merkezi sinir sistemindeki dopamin düzeylerinin azalması, göz kırpma hızlarının önemli ölçüde azalmasına neden olur (106). Göz kırpmak, göz yüzeyinde yeterli gözyaşı filminin korunması için çok önemlidir (107). Parkinson hastalarında göz kırpma hızının azalması gözyaşı filmi hiperosmolaritesine, gözyaşı buharlaşma hızının artmasına ve kornea hasarına neden olabilir (36,131,132). Otonom fonksiyon bozukluğu Parkinson hastalığının en erken belirtilerinden biridir. Dopamin ve serotoninin otonomik fonksiyonları düzenlemede rol oynadığı bilinmektedir, serotonerjik ve dopaminerjik nöronların dejenerasyonu Parkinson hastalığında otonomik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilir (107). Gözyaşı için lakrimal bezin parasempatik salgılayıcı innervasyonu süperior salivator nükleustan başlar. Nervus intermedius içinde iç akustik kanaldan çıkana kadar fasiyal sinirin motor lifleri ile birlikte seyreder. Daha sonra fasiyal sinirden ayrılarak nervus petrosus majör ve nervus vidianus ile sfenopalatin gangliona ulaşır. Postganglionik lifler de nervus trigeminusun maksiller dalından ayrılan zigomatik sinir içinde lakrimal beze gelerek yayılır. Lakrimal bezin sempatik innervasyonu süperior servikal gangliondan nervus petrosus profundusla sfenopalatin gangliona gelen postganglionik sempatik lifler aracılığı ile olur. Sempatik ve parasempatik gangliyonlarda da Lewy cisimciklerinin bulunması otonomik fonksiyon bozukluğunu açıklayabilir (16). Meibum lipid bileşimi ve yapısındaki değişiklikler, Parkinson hastalarında kuru göze duyarlılığın artmasına katkıda bulunur (108). Ayrıca lipid metabolizmasında, oksidatif strese ve bağışıklıkta görevli gözyaşı proteinlerinin Parkinson hastalarında değiştiği bulunmuştur (109). Antiparkinson ilaçlar kuru göz hastalığıyla ilişkilidir (110). Benzheksol, Pramipeksol ve Levodopanin antikolinerjik etkileri nedeniyle mukozalarda kuruluğa neden olduğu bilinmektedir (111).



Şekil 6. Parkinson hastalığında kuru gözün mekanizmaları

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tek merkezli kesitsel klinik çalışma olarak planlandı. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı'nda, Ekim 2022-Ekim 2023 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Çalışma katılan hastalara ve sağlıklı bireylere uygulama öncesi ayrıntılı bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Klinik çalışma için etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 21.10.2022 tarihli 2022/4022 karar sayısı ile alındı.

3.1. Hasta ve Gönüllülerin Seçimi

Ekim 2022-Ekim 2023 tarihleri arasında Parkinson hastalığı nedeniyle Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Hastalıkları kliniğinde takip edilen hastalardan çalışmanın kriterlerini sağlayanlar çalışmaya dahil edildi. 49 Parkinson hastasının sağ gözleri ile çalışma grubu oluşturuldu. Oküler yüzey hastalığı olan, oküler cerrahi geçirmiş olan, Parkinson hastalığı ve hipertansiyon dışında sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Parkinson hastalarının Hoehn-Yahr Skalasına göre klinik evrelemesi yapıldı. Erken dönem Parkinson hastaları (Hoehn-Yahr Evre 1 ve Evre 2) dahil edildi. Hastaların 26 tanesi evre 1, 23 tanesi evre 2 idi.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz polikliniğine Ekim 2022-Ekim 2023 tarihleri arasında göz muayenesi için başvuran sağlıklı bireylere ayrıntılı göz muayenesi yapılarak kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna yaş ve cinsiyet uyumlu 45 sağlıklı deneğin sağ gözleri dahil edildi. Oküler yüzey hastalığı olan, oküler cerrahi geçirmiş olan, hipertansiyon dışında sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Uygulama

Parkinson hastaları ve kontrol grubuna göz içi basıncı ölçümü, Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü, biyomikroskopik ön ve arka segment muayenesi yapıldı. Muayene sonrasında çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan Parkinson hastaları ve kontrol grubuna OSDI anketindeki sorular yöneltilerek cevaplar kayıt altına alındı. Sonrasında gözyaşı kırılma zamanı ölçümü, Schirmer I testi yapıldı ve en son konjonktival impresyon sitoloji incelemesi için konjonktiva örnekleri alındı. Testlerin sonuçlarının birbirinden etkilememesi için testler 1 saat arayla yapıldı.

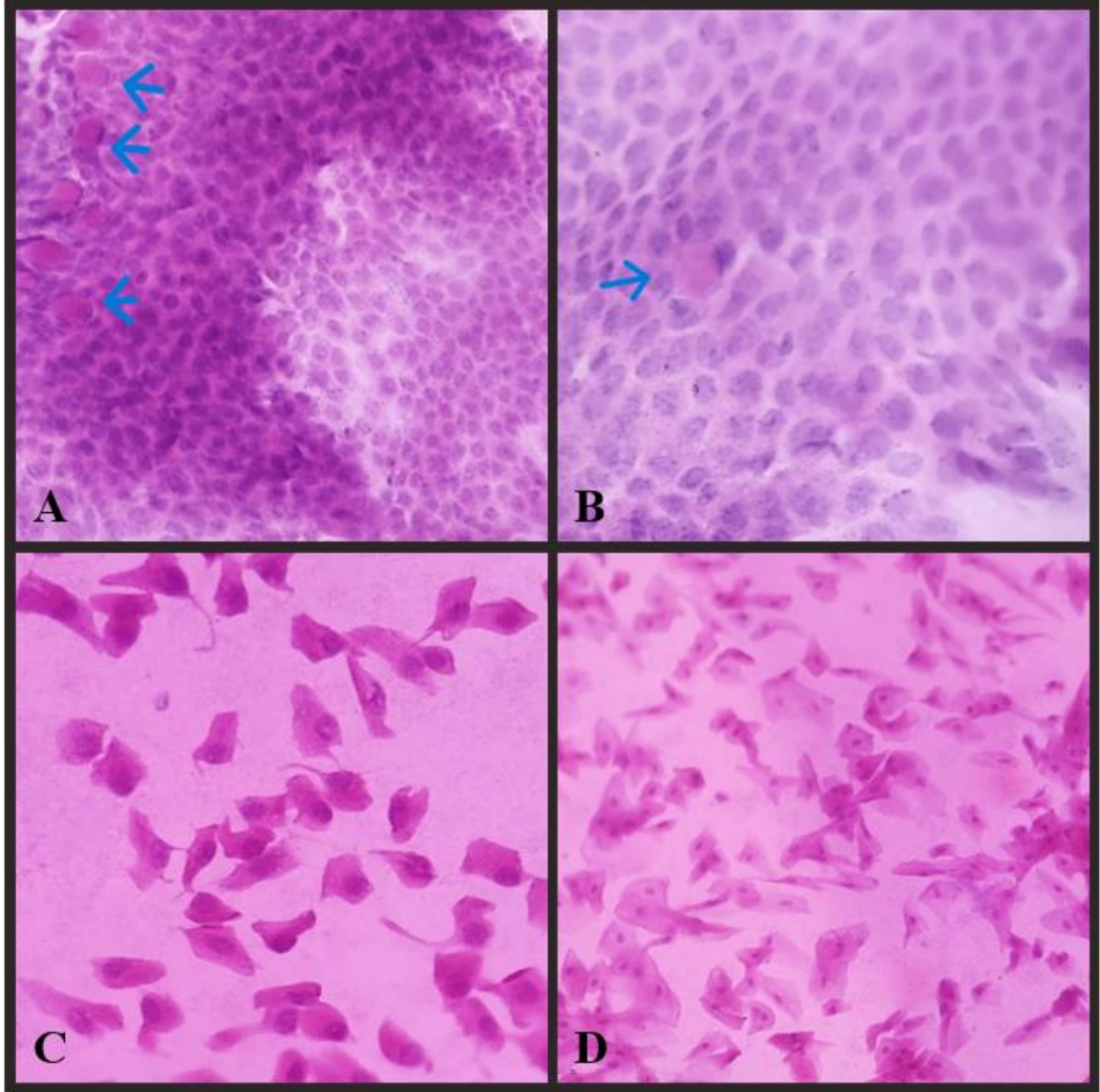
Gözyaşı kırılma zamanını ölçmek için flöresein kağıtı izotonik sodyum klorür solüsyonu ile ıslatılarak alt fornikse dokunduruldu, hastaya 3 defa göz kırptıktan sonra göz kırpmadan ileri doğru bakması söylendi. Biyomikroskopta kobalt mavisi ışık altında korneaya bakılırken son göz kırpma ile korneada ilk kuru nokta çıkması arasındaki süre gözyaşı kırılma zamanı olarak ölçüldü. Bu işlem 3 kere tekrarlanıp yapılan ölçümlerin ortalaması kayıt edildi. 10 saniye altındaki değerler anormal olarak değerlendirildi. Schirmer I testi için 5 mm genişliğinde 35 mm uzunluğunda filtre kağıdı ucundan 5 mm katlandıktan sonra alt kapağın dış üçte birlik kısmındaki konjonktival fornikse yerleştirildi. Beş dakika sonra Schirmer kağıtının ucu forniksten çıkarılarak kağıtın ıslanma miktarı ölçüldü. Kağıttaki ıslanma miktarı 10 mm'den az olması anormal kabul edildi.

Konjonktival impresyon sitolojisi için selüloz asetat filtre kağıtları üçgen şeklinde kesilip hazırlandı. Örnek alınmadan önce sağ göze proparakain %0.5 damla yapıldı. Yeterli anestezi sağlandıktan sonra Parkinson hastaları ve kontrol grubunun sağ temporal interpalpebral bulbar konjonktivasına önceden hazırlanmış olan selüloz asetat filtre kağıdı 3-4 saniye bastırıldı. Alınan örnekler 20:1:1 oranında %70 etil alkol, %37 formaldehit ve asetik asit içeren fiksasyon solüsyonunun içinde saklandı.

OSDI anketindeki sorulara verilen cevaplara göre toplam puan hesaplandı. Toplam puan 25 ile çarpıldı, sonrasında cevaplanan toplam soru sayısına bölünerek OSDI skoru hesaplandı.

3.3. Değerlendirme

Sağ göz temporal konjonktivadan selüloz asetat kağıdıyla alınan ve ayrı flakonlarda fikse edilen örnekler, Periodic Acid Schiff (PAS) ve Hematoksilen eozin (HE) ile boyandı. PAS-HE boyama protokolü kullanılarak boyanan örnekler, Olympus Bx43 direk ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Kırk büyütme objektif altında 5 farklı alandaki çekirdeğin histolojik özellikleri, çekirdek sitoplazma oranı, sitoplazmanın eozinofilik boyanma derecesi değerlendirildi. Goblet hücreleri sayılarak milimetre kare başına düşen hücre sayısı hesaplandı, goblet hücrelerin PAS ile boyanması ve goblet hücre çekirdeklerinin şekli değerlendirildi. Sitolojik değişiklikler Nelson evreleme sistemine göre 0 ve 3 arasında evrelendirildi (Resim 1).



Resim 1: Nelson KİS evrelerinin 0-3 mikroskopik görüntüleri (X200, hematoxilen ve eozin boyası). KİS evresinde artışla beraber skuamöz epitel hücrelerinin nükleositoplazmik oranı azalır. Evre 3'te epitel hücrelerinin çekirdekleri piknotiktir veya yoktur. Goblet hücreleri, hematoxilen ve eozin boyası ile vakuollü veya silindirik hücreler olarak gözlenir ve KİS evresinde artışla beraber sayıları azalır (Mavi oklar goblet hücrelerini göstermektedir). A) Nelson evre 0, B) Nelson evre 1, C) Nelson evre 2, D) Nelson evre 3.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS istatistik yazılımı versiyon 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Bağımsız iki grup arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson Ki-kare testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için bağımsız örneklem-t testi ve normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin korelasyon analizi için Spearman testi kullanıldı. İki yönlü $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 49 Parkinson hastasının 27'si erkek (%55.1), 22'si kadın (%44.9) idi. Hastaların yaş ortalaması 66.1 ± 7.2 yıl idi. Kontrol grubu olarak çalışmaya alınan 45 katılımcının 29'u erkek (%64.4), 16'sı kadın (%35.6) ve yaş ortalaması 65.3 ± 7.8 yıl idi. İki grup arasında ortalama yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırayla $p=0.606$, $p=0.357$). Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 5. Demografik özellikler

	Parkinson Grubu (n=49)	Kontrol Grubu (n=45)	P
Yaş (Yıl) (Ort±Ss)	66.1±7.2	65.3±7.8	0.606*
CİNSİYET			
Erkek (n, %)	27, %55.1	29, %64.4	0.357**
Kadın (n, %)	22, %44.9	16, %35.6	

*Bağımsız örneklem – t testinde istatistiksel anlamlılık

** Pearson Ki-kare testinde istatistiksel anlamlılık

Schirmer testi ortalaması, Parkinson grubunda 4.8 ± 2.1 mm (2-10), kontrol grubunda 11.9 ± 5 mm (4-20) idi. Parkinson grubunun Schirmer testi sonuçları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0.001$). Parkinson grubunda hastaların 47'sinin (%95.9) Schirmer testi 10 mm'den daha düşüktü, 2 hastanın (%4.1) Schirmer testi 10 mm'den daha yüksek ölçüldü. Kontrol grubunda 16 katılımcının (%35.6) Schirmer testi 10 mm'den daha düşüktü, 29 (%64.4) katılımcının Schirmer testi 10 mm'den daha yüksek ölçüldü (Tablo 6).

Gözyaşı kırılma zamanı ortalaması, Parkinson grubunda 5.7 ± 2.3 (2-10), kontrol grubunda 10 ± 1.5 (7-12) idi. Schirmer testi sonuçlarına benzer şekilde, Parkinson grubunun gözyaşı kırılma zamanı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü

($p < 0.001$). Parkinson grubunda hastaların 43'nün (%87.8) gözyaşı kırılma zamanı 10 mm'den daha düşüktü, 6 hastanın (%12.2) gözyaşı kırılma zamanı 10 mm'den daha yüksek ölçüldü. Kontrol grubunda 11 katılımcının (%24.4) gözyaşı kırılma zamanı 10 mm'den daha düşüktü, 34 (%75.6) katılımcının gözyaşı kırılma zamanı 10 mm'den daha yüksek ölçüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Parkinson grubu ve kontrol grubu arasında Schirmer ve GKZ ortalamalarının karşılaştırılması

	Parkinson Grubu (n=49)	Kontrol Grubu (n=45)	P
Schirmer Testi (mm) Ort.±Ss (Dağılım aralığı)	4.8±2.1 (2-10)	11.9±5 (4-20)	<0.001*
<10	47 (%95.9)	16 (%35.6)	
≥10	2 (%4.1)	29 (%64.4)	
GKZ (sn) Ort.±Ss (Dağılım aralığı)	5.7±2.3 (2-10)	10±1.5 (7-12)	<0.001*
<10	43 (%87.8)	11 (%24.4)	
≥10	6 (%12.2)	34 (%75.6)	

**Mann Whitney-U testinde istatistiksel anlamlılık*

OSDI skoru ortalaması, Parkinson grubunda 42.3±7.6 (28.1-56.2), kontrol grubunda 6±8.1 (0-21.8) idi. Parkinson grubunun OSDI skoru sonuçları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0.001$). Parkinson grubunda OSDI skoru 11 hastanın (%22.4) 23-32.99 aralığında, 38 hastanın (%77.6) 33-100 aralığında ölçüldü. Kontrol grubundaki OSDI skoru 30 katılımcıların (%66.7) 0-12.99 aralığında, 15 katılımcının (%33.3) 13-22.99 aralığında ölçüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Parkinson grubu ve kontrol grubu arasında OSDI skorunun karşılaştırılması

	Parkinson Grubu (n=49)	Kontrol Grubu (n=45)	P
OSDI skoru Ort.±Ss (Dağılım aralığı)	42.3±7.6 (28.13-56.25)	6.±8.1 (0-21.80)	<0.001*
0-12.99	0 (%0)	30 (%66.7)	
13-22.99	0 (%0)	15 (%33.3)	
23-32.99	11 (%22.4)	0 (%0)	
33-100	38 (%77.6)	0 (%0)	

**Mann Whitney-U testinde istatistiksel anlamlılık*

KİS evresi Parkinson hastalarında ortalama 1.6 ± 0.6 (1-3), kontrol grubunda 0.4 ± 0.6 (0-2) idi. Parkinson hastalarında KİS evresi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Parkinson hastalarının konjonktival impresyon sitolojisi 22'sinde (%44.9) evre 1, 24'ünde (%49) evre 2, 3'ünde (%6.1) evre 3 tespit edilmiş olup, evre 0 hasta tespit edilmedi. Kontrol grubunda konjonktival impresyon sitolojisi 29'unda (%64.4) evre 0, 12'sinde (%26.7) evre 1, 4'ünde (%8.9) evre 2 tespit edilmiş olup, evre 3 tespit edilmedi (Tablo 8). Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Tablo 8. Parkinson grubu ve kontrol grubu arasında KİS evresinin karşılaştırılması

	Parkinson Grubu (n=49)	Kontrol Grubu (n=45)	P
KİS Evresi Ort±Ss (Dağılım aralığı)	1.6±0.6 (1-3)	0.4±0.6 (0-2)	<0.001*
Evre 0 (n, %)	0, %0	29, %64.4	
Evre 1 (n, %)	22, %44.9	12, %26.7	
Evre 2 (n, %)	24, %49	4, %8.9	
Evre 3 (n, %)	3, %6.1	0, %0	

**Mann Whitney-U testinde istatistiksel anlamlılık*

Parkinson hastaları Hoehn-Yahr evrelemesine göre evre 1 ve evre 2 şeklinde iki gruba ayrılıp yaş, Schirmer testi, GKZ, OSDI skoru ve KİS evreleri karşılaştırıldı (Tablo 9). Evre 1 grubunda hastaların yaş ortalaması 62.6±5.9 yıl, evre 2 grubunda hastaların yaş ortalaması 70±6.8 idi. Evre 2 grubunun yaş ortalaması, evre 1 grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Schirmer testi ortalaması evre 1 grubunda 5.5±2 mm, evre 2 grubunda 4±1.9 idi. Schirmer ortalamasının evre 2 grubunda, evre 1 grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p=0.009$). GKZ ortalaması evre 1 grubunda 6±2.6 sn, evre 2 grubunda 5.4±1.8 sn idi. İki grup arasındaki GKZ ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.403$). OSDI skoru ortalaması evre 1 grubunda 42.2±8.3, evre 2 grubunda 42.3±7 idi. İki grup arasındaki OSDI skoru ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.994$). KİS evresi Parkinson evre 1 grubunda ortalama 1.4±0.5, evre 2 grubunda 1.7±0.6 idi. İki grup arasındaki KİS evresi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.064$).

Tablo 9. Parkinson grubu evre 1 ve Parkinson grubu evre 2 arasında yaş, Schirmer testi, GKZ, OSDI skoru ve KİS evresinin karşılaştırılması

	Parkinson Evre 1 (n=26)	Parkinson Evre 2 (n=23)	P
Yaş (Yıl) Ort.±Ss	62.6±5.9	70±6.8	<0.001*
Schirmer Testi (mm) Ort.±Ss	5.5±2	4±1.9	0.009**
GKZ (sn) Ort.±Ss	6±2.6	5.4±1.8	0.403**
OSDI skoru Ort.±Ss	42.2±8.3	42.3±7	0.994**
KİS Evresi Ort.±Ss	1.4±0.5	1.7±0.6	0.064**

*Bağımsız örneklem – t testinde istatistiksel anlamlılık

** Mann Whitney-U testinde istatistiksel anlamlılık

Parkinson grubunda yer alan hastalardan elde edilen Schirmer testi, GKZ, OSDI skoru, KİS evresi ve yaş verileri korelasyon açısından analiz edildi (Tablo 10).

Parkinson grubunda GKZ ile; Schirmer testi ($r=0.514$, $p<0.001$) arasında pozitif yönlü orta derecede ve OSDI skoru ($r=-0.574$, $p<0.001$) arasında negatif yönlü orta derecede korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu.

Parkinson grubunda OSDI skoru ile; Schirmer testi ($r=-0.545$, $p<0.001$) arasında negatif yönlü orta derecede bir korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu.

Parkinson grubunda KİS evresi ile; Schirmer testi ($r=-0.477$, $p<0.001$) arasında negatif yönlü orta derecede ve OSDI skoru ($r=0.335$, $p=0.019$) arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu.

Tablo 10. Parkinson grubunda Schirmer testi, GKZ, OSDI skoru, KİS evresi ve yaş verileri korelasyon analizi

Parkinson grubu		Yaş	Schirmer	GKZ	OSDI	KİS
Yaş	r	-	-0.141	-0.14	0.163	-0.007
	p	-	0.335	0.922	0.262	0.963
Schirmer	r	-0.141	-	0.514	-0.545	-0.477
	p	0.335	-	<0.001	<0.001	0.001
GKZ	r	-0.14	0.514	-	-0.574	-0.169
	p	0.922	<0.001	-	<0.001	0.245
OSDI	r	0.163	-0.545	-0.574	-	0.335
	p	0.262	<0.001	<0.001	-	0.019
KİS	r	-0.007	-0.477	-0.169	0.335	-
	p	0.963	0.001	0.245	0.019	-

Kontrol grubunda yer alan hastalardan elde edilen Schirmer testi, GKZ, OSDI skoru, KİS evresi ve yaş verileri korelasyon açısından analiz edildi (Tablo 11).

Kontrol grubunda yaş ile; GKZ ($r=-0.514$, $p<0.001$) arasında negatif yönlü orta derecede, OSDI skoru ($r=0.530$, $p<0.001$) arasında pozitif yönlü orta derecede korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu.

Kontrol grubunda Schirmer testi ile; KİS evresi ($r=-0.449$, $p=0.002$) arasında negatif yönlü orta derecede korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu.

Kontrol grubunda GKZ ile; OSDI skoru ($r=-0.527$, $p<0.001$) arasında negatif yönlü orta derecede, KİS evresi ($r=-0.320$, $p=0.032$) arasında negatif yönlü zayıf korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu.

Tablo 11. Kontrol grubunda Schirmer testi, GKZ, OSDI skoru, KİS evresi ve yaş verileri korelasyon analizi

Kontrol grubu		Yaş	Schirmer	GKZ	OSDI	KİS
Yaş	r	-	0.404	-0.514	0.530	0.069
	p	-	0.006	<0.001	<0.001	0.651
Schirmer	r	0.404	-	0.068	0.135	-0.449
	p	0.006	-	0.657	0.375	0.002
GKZ	r	-0.514	0.068	-	-0.527	-0.320
	p	<0.001	0.657	-	<0.001	0.032
OSDI	r	0.530	0.135	-0.527	-	0.015
	p	<0.001	0.375	<0.001	-	0.920
KİS	r	0.069	-0.449	-0.320	0.015	-
	p	0.651	0.002	0.032	0.920	-

5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır (114,115). Substantia nigradaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve alfa-sinüklein birikimi nedeniyle striatumdaki dopamin eksikliği ile karakterizedir (116,117). Parkinson hastalarında bradikinezi, rijidite ve tremor gibi tipik motor semptomların yanı sıra depresyon, uyku bozuklukları, demans, kabızlık, koku alma bozuklukları, otonom nöropati ve oküler fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli motor olmayan semptomlar da görülür (117-121).

Kuru göz hastalığı, küresel prevalansı %5-50 olan yaygın bir oküler hastalıktır ve yaşlanan toplumla birlikte artması beklenmektedir (7,8,122). PH hastalarında KGH prevalansının %53-60 olduğu tahmin edilmektedir (6,103,110). KGH'nın temel patofizyolojisi, göz kapağı ve göz kırpma anormallikleri veya gözyaşı bileşeni eksikliği gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak gözyaşı filmi homeostazisinin bozulmasıdır (8,36,123).

Parkinson hastalığında KGH'nın oluşumu ile ilgili çeşitli mekanizmalar suçlanmaktadır. Göz kırpmanın nörokimyasal kontrolü, beyin sapının dopaminerjik, GABAerjik ve kolinerjik sistemleri tarafından gerçekleştirilir. Dolayısıyla Parkinson hastalarının merkezi sinir sistemindeki dopamin düzeylerinin azalması, göz kırpma hızlarının önemli ölçüde azalmasına neden olur (106). Pek çok çalışma Parkinson hastalarında göz kırpma hızının azaldığını göstermektedir (6,124-126). Göz kırpma, gözü dış uyaranlardan korumak ve gözyaşının oküler yüzeye dağılması için gereklidir (42,127-129). Meibum lipid bileşimi ve yapısındaki değişiklikler, Parkinson hastalarında kuru göze duyarlılığın artmasına katkıda bulunur (108). Ayrıca lipid metabolizmasında, oksidatif strese ve bağışıklıkta görevli gözyaşı proteinlerinin Parkinson hastalarında değiştiği bulunmuştur (109). PH'da göz kırpma hızının azalması gözyaşı filmi hiperosmolaritesine, gözyaşı buharlaşmasının hızlanması ve oküler yüzeyde inflamasyona, inflamasyonda oküler yüzeyde hasara neden olmaktadır (36,131,132). Kuru göz tanısında en sık kullanılan testler GKZ ve Schirmer testidir. Ancak testlerin hem duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür hem de konjonktivadaki morfolojik ve sitolojik değişiklikleri gösteremezler (133). Osmolarite ölçümü ve konjonktival impresyon sitolojisi gibi daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip tanısal testler geliştirilmiştir (53).

Literatürde sistemik hastalıklara sekonder gelişen kuru gözün patogenezi aydınlatmak amacıyla sitolojik çalışmalar mevcuttur (53,73,134). Parkinson hastalığında

oküler yüzeyin ve kuru göz hastalığının değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır (36,42,123,135). Ancak literatürde Parkinson hastalarında KİS ile oküler yüzey değişikliklerini beraber değerlendiren çalışma yoktur.

Literatürde birçok çalışmada Parkinson hastalarında gözyaşı parametreleriyle oküler yüzey değerlendirilmiş ve anormallikler rapor edilmiştir (16,137,138). Ulusoy ve ark. Parkinson hastalarında Schirmer testi ile kuru göz değerlendirmesi yapmış ve test sonuçlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (139). Söğütlü ve ark. Parkinson hastalarında gözyaşı osmolaritesi, Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı değerlendirmişler. Parkinson hastalarında Schirmer testi sonuçlarını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulmuşlardır ($p<0.01$) (140). Aksoy ve ark. Parkinson hastalığının göz kırpma hızı, gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi ve santral kornea kalınlığı üzerine etkisini ve bu etkilerin hastalık şiddeti ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada erken evre parkinson hastalarında (Hoehn-Yahr Evre 1 ve Evre 2) göz kırpma hızı ve GKZ kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulmuşlar. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada yine Schirmer testi sonuçlarında Parkinson hastalarında daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Hoehn-Yahr evresi ile Schirmer testi sonuçları arasında güçlü ve anlamlı negatif korelasyon tespit etmişlerdir (137). Parkinson hastalarında gözyaşı parametrelerini kontrol grubuyla karşılaştıran diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızda da Parkinson hastalarında kontrol grubuna kıyasla Schirmer değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterildi ve sonuçlar geçmişteki çalışmalarla uyumlu idi (13,15,103). Çalışmamızda evre 2 Parkinson hastalarında evre 1 Parkinson hastalarına kıyasla Schirmer değerleri ise anlamlı olarak daha düşükdü. Evre 2 Parkinson hastalarının yaş ortalaması, evre 1 Parkinson hastalarından daha yüksekti.

Parkinson Hastalığı yavaş progresyon gösteren, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır ve yaşlanmayla beraber dopaminerjik nöronların kaybı artmaktadır (1). Aradaki bu farkın hem hastalığın progresyonu hemde yaş farkından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Parkinson hastalarında Schirmer testinin düşük bulunması lakrimal bezlerin ekzokrin salgı fonksiyonunun azalmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu tezi destekler nitelikte santral sinir sisteminde dopaminerjik nöronların kaybı ve dopamin seviyelerinin düşüklüğü nedeniyle göz kırpma hızının azalması, refleks lakrimasyonun azalmasına neden olan korneal hipoestezi, otonomik disfonksiyon rol oynamakta olduğu gösterilmiştir (104).

Gözyaşı sekresyonu, temel ve aksesuar lakrimal bezler (Wolfring ve Krause), kornea ve konjonktiva epiteli, göz kapakları, meibomian bezler ve bileşenler arasındaki bağlantıyı sağlayan duyuşal ve otonomik sinirlerden oluşun lakrimal fonksiyonel ünite tarafından kontrol edilir. Lakrimal fonksiyonel ünitenin herhangi bir bileşeninde ortaya çıkan bozukluk, gözyaşı hacminde azalmaya, gözyaşı temizlenmesinde gecikmeye, gözyaşı ozmolaritesinde artışa ve gözyaşı film tabakasının bozulmasına neden olmaktadır. Lakrimal fonksiyonel ünitenin duyuşal, efferent parasempatik ve sempatik sinirleri sağlıklı bir oküler yüzey sağlamak için gözyaşı salgısını düzenler. Parkinson hastalarında kornea duyarlılığının azalması Schirmer skorlarının azalmasına katkıda bulunan mekanizmalardan biri olabilir. Örnek ve ark. nörodejeneratif hastalıklarda kornea duyarlılığı ve gözyaşı fonksiyonlarını araştırdıkları çalışmada Parkinson hastalarında kornea duyarlılığı ve Schirmer testi sonuçları kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük bulmuşlardır (13). Reddy ve ark. ise çalışmalarında Parkinson hastalarında göz kırpma hızının ve kornea duyarlılığının azaldığını göstermiş olup göz kırpma hızının azalması ile kornea duyarlılığının azalması arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (138). Kornea duyarlılığın azalması oküler yüzeyden merkezi sinir sistemine giden nöral uyarının ve lakrimal bezden sekresyonun azalmasına neden olabilir.

Klinik uygulamada, gözyaşı filminin stabilitesini değerlendirmek için en sık kullanılan testlerden biride GKZ'nın ölçümüdür (130,141). Demirci ve ark. çalışmalarında Parkinson hastalarının GKZ, göz kırpma hızı, Schirmer testi sonuçlarının kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulmuşlardır (15). Örnek ve ark. nörodejeneratif hastalıklarda kornea duyarlılığı ve gözyaşı fonksiyonlarını araştırdıkları çalışmalarında Parkinson hastalarında GKZ sonuçlarının Alzheimer ve multipl skleroz hastalığından düşük olduğunu bulmuşlardır (13). Parkinson hastalarında GKZ değerlerini düşük olması gözyaşı filminin lipit tabakasında bozukluk olabileceğine işaret etmektedir. Blinchevsky ve ark. ise yaptıkları çalışmada Parkinson hastalarının meibum lipit bileşimi ve yapısında değişiklikler saptamışlardır (108). Çalışmamızda Schirmer testi sonuçlarına benzer şekilde, Parkinson grubunun gözyaşı kırılma zamanı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Parkinson grubunda GKZ ile; Schirmer testi arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda da Parkinson hastalarında GKZ kontrol grubuna göre anlamlı derece düşüktür (6,15,16,137,139). Çalışmamızda ek olarak GKZ ortalaması evre 2 Parkinson hastalarında evre 1 Parkinson hastalarına göre daha düşük olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Elde ettiğimiz düşük GKZ ve Schirmer değerleri, Parkinson hastalarının aköz gözyaşı üretiminde ve gözyaşı filminin müsün tabakasında eksiklikler olabileceğini öne süren önceki çalışmalarla uyumluydu (121,129,131,132,142). Parkinson hastalığında gözyaşı filmi anormallikleri hem parasempatik hem de sempatik innervasyon alan lakrimal bezlerdeki otonomik disfonksiyonun, göz kırpma hızının azalmasının ve meibomian bezlerdeki fonksiyonun bozması sonucunda olabilir.

Borm ve ark. 848 Parkinson hastası ve 250 sağlıklı kontrolde yaptıkları Parkinson Hastalığında Görme Bozukluğu Anketinde (Visual Impairment in Parkinson's Disease Questionnaire, VIPD-Q) oftalmolojik semptomları değerlendirmişlerdir. Parkinson Hastalığında Görme Bozukluğu Anketi 4 bölümden oluşmaktadır: oküler yüzey; intraoküler; okülomotor; ve optik sinir. Çalışmada Parkinson hastalarının %82'sinin en az 1 oftalmolojik semptom bildirdiği, anketin tüm bölümlerindeki oftalmolojik semptomlar Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü bulunmuştur. Parkinson hastaların %63'ü oküler yüzey bölümünde en az bir semptom bildirmiştir. Parkinson hastalığında en sık görülen oküler yüzey bozukluğu, görmenin azalmasına neden olabilen ve okuma güçlüğüne katkıda bulunan kuru gözdür (144). Demirci ve ark. yaptıkları çalışmada Parkinson hastalarında GKZ ve Schirmer sonuçlarının kontrol grubuna göre daha düşük, korneal flöreseinin boyanması ve OSDI skorları daha yüksek bulmuşlardır. Sonuçların Parkinson hastalarında aköz gözyaşı üretimindeki ve gözyaşı filminin müsün tabakasındaki eksiklerden kaynaklanıyor olabileceğini öne sürmüşlerdir (15). Kuru göz hastalığının günlük hayata etkisini ve yaşam kalitesini ölçen anketlerden biri olan OSDI çalışmamızda kullanılmıştır. OSDI skoru ortalamasının Parkinson hastalarında, kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ayrıca OSDI skoru kuru göz hastalığının şiddeti hakkında da fikir vermektedir. OSDI skoru 33'den büyük olan hastalarda şiddetli kuru göz semptomları görülmektedir. Çalışmamızda Parkinson grubunda 38 hastanın (%77.6) OSDI skoru 33 ve üzerinde ölçüldü. Parkinson grubunda OSDI skoru ile; Schirmer testi ve GKZ arasında negatif yönlü bir korelasyon saptandı.

Konjonktival impresyon sitolojisi, konjonktival yüzeyin sitolojik düzeyde incelemek amacıyla epitel örneklerinin alınması prensibine dayanmaktadır. Bu yöntemle, konjonktiva epitelinin hücre morfolojisi, nükleus/sitoplazma oranı ve goblet hücre yoğunluğu değerlendirilebilir ve oküler yüzeydeki birçok bozukluğun tanısında kullanılmaktadır (11,12). Kuru göz hastalığının patofizyolojisinde gözyaşı hiperosmolaritesi ile aktive olan mediyatörler, glikokaliks müsünlerinin ekspresyonunun azalmasına, yüzey epitel

hücrelerinin apoptotik ölümüne ve goblet hücrelerinin kaybına yol açar (48). Kuru göz hastalarında impresyon sitolojisi örneklemelerinde konjoktival goblet hücre sayısının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (143). Kumar ve ark. kuru göz hastalarında yaptıkları çalışmada oküler yüzeyde meydana gelen morfolojik ve sitolojik değişiklikleri, gözyaşı fonksiyon testleri ile konjoktival impresyon sitolojisi arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlamışlardır. Çalışmaya 216 kuru göz hastası ve 140 kontrol dahil edilmiş, kuru göz hastalarının %46'sında anormal sitolojik değişiklikler (Nelson evre 2-3) tespit edilmiştir. Ayrıca goblet hücre yoğunluğu kuru göz hastalarında 490 ± 213 hücre/mm², kontrol grubunda 1462 ± 661 hücre/mm² olarak sayılmıştır ($p < 0.001$). Kuru göz hastalarının %78.7'sinde anormal goblet hücre yoğunluğu (< 500 hücre/mm²) bildirilmiştir (133). Çalışmamızda Parkinson hastalarında KİS evre ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi. Parkinson grubunda KİS evresi ile; Schirmer testi arasında negatif yönlü ve OSDI skoru arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu bulundu.

Parkinson hastalarında göz kuruluğu sık görülen bir şikayettir ve yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkiler. Çalışmamız KİS ve gözyaşı parametrelerini birlikte değerlendiren bir çalışmadır ve Parkinson hastalarının kuru göze olan yatkınlığı desteklemesinin yanında PH'da konjoktival goblet hücresi kaybı ve skuamöz metaplazi arasındaki ilişkiyi de göstermiştir. Bulgularımız, PH'da oküler yüzey tutulumunun patofizyolojik mekanizmaları hakkındaki literatür bilgisine katkı sağlamada yardımcı olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları sadece erken dönem Parkinson hastalarının (Hoehn-Yahr Evre 1 ve Evre 2) dahil edilmiş olması, çalışmaya katılan hasta sayısının nisbeten az olması, oküler yüzeyin değerlendirilmesinde meibografi ve osmolarite ölçümünün teknik imkansızlıklar nedeniyle yapılamamasıdır. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olup hastalar uzun süreli takip edilememiştir. Meibografi ve osmolarite ölçümünün de içeren daha büyük örneklem grupları ile yapılacak çalışmalar Parkinson hastalarında sık görülen kuru göz hastalığının nedenlerini aydınlatmaya daha fazla yardımcı olabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak Parkinson hastalarında KGH sık görülen bir durumdur ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. PH'da gözyaşı üretimi ve kalitesinde anlamlı bir azalma olmasının yanısıra oküler yüzeyde de bazı sitolojik değişikliklerinde olabileceği ortaya konulmuştur. Geniş kapsamlı ve uzun takip süreli çalışmalar, PH ve KGH arasındaki ilişkinin ortaya konulmasında daha faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Sherer TB, Chowdhury S, Peabody K, Brooks DW. Overcoming obstacles in Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2012;27(13):1606-11.
2. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy Body in Parkinson's Disease and Related Neurodegenerative Disorders. *Molecular Neurobiology*. 2013;47(2):495-508.
3. Poewe WH, Wenning GK. The natural history of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 1998;44(3 Suppl 1):S1-9.
4. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Medical Clinics of North America*. 2019;103(2):337-50.
5. Turcano P., Chen J.J., Bureau B.L., Savica R. Early Ophthalmologic Features of Parkinson's Disease: A Review of Preceding Clinical and Diagnostic Markers. *Journal of Neurology*. 2019;266(9):2103-11.
6. Biousse V., Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C., Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*. 2004;62(2):177-80.
7. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The ocular surface*. 2017;15(3):276-83.
8. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, Viso E, Vitale S, Jones L. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The ocular surface*. 2017;15(3):334-65.
9. Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2007;30(3):239-46.
10. Tseng SC, Hirst LW, Maumenee AE, Kenyon KR, Sun TT, Green WR. Possible mechanisms for the loss of goblet cells in mucin-deficient disorders. *Ophthalmology*. 1984;91(6):545-52.
11. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *American Journal of Ophthalmology*. 1977;84(6):798-801.

12. Thatcher RW, Darougar S, Jones BR. Conjunctival impression cytology. *Archives of ophthalmology*. 1977;95(4):678-81.
13. Örnek N, Dağ E, Örnek K. Corneal sensitivity and tear function in neurodegenerative diseases. *Current eye research*. 2015;40(4):423-8.
14. Nagino K, Sung J, Oyama G, Hayano M, Hattori N, Okumura Y, Fujio K, Akasaki Y, Huang T, Midorikawa-Inomata A, Fujimoto K, Eguchi A, Hurrathon S, Miura M, Ohno M, Hirosawa K, Morooka Y, Murakami A, Kobayashi H, Inomata T. Prevalence and characteristics of dry eye disease in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2022;12(1):18348.
15. Demirci S, Gunes A, Koyuncuoglu HR, Tok L, Tok O. Evaluation of corneal parameters in patients with Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 2016;37(8):1247-52.
16. Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksüz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1795.
17. Lim SH, Ferdousi M, Kalteniece A, Kass-Iliyya L, Petropoulos IN, Malik RA, Kobylecki C, Silverdale M. Corneal confocal microscopy detects small fibre neurodegeneration in Parkinson's disease using automated analysis. *Scientific Reports*. 2020;10(1):20147.
18. Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. Dry Eye as a Mucosal Autoimmune Disease. *International Reviews of Immunology*. 2013;32(1):19-41.
19. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea*. 2005;24(3):259-61.
20. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, Kim T, Mehta JS, Messmer EM, Pepose JS, Sangwan VS, Weiner AL, Wilson SE, Wolfssohn JS. TFOS DEWS II iatrogenic report. *The ocular surface*. 2017;15(3):511-38.
21. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Section 8: External Disease and Cornea American Academy of Ophthalmology. 2022/2023. Chapter 1.
22. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001;20(4):374-84.

23. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-85.
24. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2015;134:7-23.
25. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2011;37(3):588-98.
26. Wilson SE, Hong JW. Bowman's layer structure and function: critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. *Cornea*. 2000;19(4):417-20.
27. Randleman JB, Dawson DG, Grossniklaus HE, McCarey BE, Edelhauser HF. Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery. *Journal of Refractive Surgery*. 2008;24(1):S85-9.
28. Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Tourtas T, Torricelli AA, Singh A, González S, Mei H, Deng SX, Wilson SE, Kruse FE. Ultrastructure of the posterior corneal stroma. *Ophthalmology*. 2015;122(4):693-9.
29. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2018;66(2):190-4.
30. Amann J, Holley GP, Lee SB, Edelhauser HF. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *American journal of ophthalmology*. 2003;135(5):584-90.
31. Bourne WM. Biology of the corneal endothelium in health and disease. *Eye*. 2003;17(8):912-8.
32. Gambato C, Longhin E, Catania AG, Lazzarini D, Parrozzani R, Midena E. Aging and corneal layers: an in vivo corneal confocal microscopy study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;253(2):267-75.
33. Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Kinoshita S. New therapeutic modality for corneal endothelial disease using Rho-associated kinase inhibitor eye drops. *Cornea*. 2014;33:5-31.
34. Nishida T, Saika S, Morishige N. Cornea and sclera: anatomy and physiology. In: Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. Vol 1. 4th ed. Elsevier; 2017:1–22.

35. Bowling B. Chapter 5-Conjunktiva. (8th ed). Kanski's Clinical Ophthalmology, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016 (131-66).
36. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, Knop E, Markoulli M, Ogawa Y, Perez V, Uchino Y, Yokoi N, Zoukhri D, Sullivan DA. TFOS DEWS II pathophysiology report. *The ocular surface*. 2017;15(3):438-510.
37. Vikram S, Chair S, Jennifer L, David A, Robert L, Evan S, Ravi S, Basic and Clinical Science Course Section 2: Fundamental and Principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology. 2022/2023. Chapter 1.
38. Wotherspoon AC, Hardman-Lea S, Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the human conjunctiva. *The Journal of Pathology*. 1994;174(1):33-37.
39. Aydın P, Akova Y. *Temel Göz Hastalıkları*. 2001.
40. Ruskell GL. Innervation of the conjunctiva. *Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom*. 1985; 104:390-5.
41. Meyer PA. Patterns of blood flow in episcleral vessels studied by low-dose fluorescein videoangiography. *Eye*. 1988; 2:533-46.
42. Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2008;8(5):477-483.
43. Tiffany JM. The normal tear film. *Developments In Ophthalmology*. 2008; 41:1-20.
44. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *The CLAO journal: official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists*. 1995;21(4):221-32.
45. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *The ocular surface*. 2007;5(2):75-92.
46. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Experimental Eye Research*. 2006;83(3):526-35.
47. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Survey of Ophthalmology*. 2001;45: S211-20.

48. W. Kam, DA Sullivan, BD Sullivan. Does hyperosmolarity induce an irreversible process leading to human corneal epithelial cell death? *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57.
49. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benítez-del-Castillo J, Boboridis KG, Merayo-Llodes J, Rolando M, Labetoulle M. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *The British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(3):300-6.
50. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Section 8: External Disease and Cornea American Academy of Ophthalmology. 2022/2023. Chapter 3.
51. Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *The American Journal of Managed Care*. 2008;14: S79-87.
52. Irkec MT, Group TOS. Reliability and validity of Turkish translation of the Ocular Surface Disease Index (OSDI) in dry eye syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(13):408.
53. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, Sullivan BD, Tomlinson A, Tong L, Villani E, Yoon KC, Jones L, Craig JP. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The ocular surface*. 2017;15(3):539-74.
54. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Archives of Ophthalmology*. 2000;118(5):615-21.
55. Lemp MA, Holly FJ, Iwata S, Dohlman CH. The precorneal tear film. I. Factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. *Archives of Ophthalmology*. 1970;83(1):89-94.
56. Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmologica*. 1969;47(4):865-80.
57. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Current Eye Research*. 1985;4(1):9-12.

58. Mooi JK, Wang MTM, Lim J, Müller A, Craig JP. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Contact Lens and Anterior Eye: The journal of the British Contact Lens Association*. 2017;40(3):170-4.
59. Lemp MA, Hamill JR Jr. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Archives of Ophthalmology*. 1973;89(2):103-5.
60. Wang MT, Murphy PJ, Blades KJ, Craig JP. Comparison of non-invasive tear film stability measurement techniques. *Clinical and Experimental Optometry*. 2018;101(1):13-17.
61. Craig JP, Singh I, Tomlinson A, Morgan PB, Efron N. The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye*. 2000;14 (Pt 4):635-41.
62. Tan JH, Ng EYK, Rajendra Acharya U, Chee C. Infrared thermography on ocular surface temperature: a review. *Infrared Physics and Technology*. 2009; 52(4):97-108.
63. Purslow C, Wolffsohn J. The relation between physical properties of the anterior eye and ocular surface temperature. *Optometry and Vision Science*. 2007;84(3):197-201.
64. Fujishima H, Toda I, Yamada M, Sato N, Tsubota K. Corneal temperature in patients with dry eye evaluated by infrared radiation thermometry. *The British Journal of Ophthalmology*. 1996;80(1):29-32.
65. Kamao T, Yamaguchi M, Kawasaki S, Mizoue S, Shiraishi A, Ohashi Y. Screening for dry eye with newly developed ocular surface thermographer. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;151(5):782-91.
66. Su TY, Hwa CK, Liu PH, Wu MH, Chang DO, Su PF, Chang SW, Chiang HK. Noncontact detection of dry eye using a custom designed infrared thermal image system. *Journal of Biomedical Optics*. 2011;16(4):046009.
67. Sullivan BD, Angeles R, Lemp MA, Schaumberg DA, Schanzlin D. Clinical results of a first generation lab-on-a-chip nanoliter tear film osmometer. *The Ocular Surface*. 2005(3): S117.
68. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2006;47(10):4309-15.

69. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Section 8: External Disease and Cornea American Academy of Ophthalmology. 2022/2023. Chapter 2.
70. Bron AJ, Argüeso P, Irkeç M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2015; 44:36-61.
71. Khan-Lim D, Berry M. Still confused about rose bengal? *Current Eye Research*. 2004;29(4-5):311-17.
72. Kim J, Foulks GN. Evaluation of the effect of lissamine green and rose bengal on human corneal epithelial cells. *Cornea*. 1999;18(3):328-32.
73. Turan G, Oltulu P, Turan M, Oltulu R. The Use of Impression Cytology in Ocular Surface Diseases. *Selçuk Med J*. 2019;35(1): 43-46.
74. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Archives of Ophthalmology*. 1983;101(12):1869-72.
75. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, Dong PN, Geerling G, Hida RY, Liu Y, Seo KY, Tauber J, Wakamatsu TH, Xu J, Wolffsohn JS, Craig JP. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The Ocular Surface*. 2017;15(3):575-628.
76. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely, and Jones; 1817.
77. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical Neurology*. 2014;14(5):310-22.
78. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurologic Clinics*. 2016;34(4):955-65.
79. MacPhee G, Stewart D. Parkinson's disease. *Reviews in Clinical Gerontology*. Volume 11 2001:33-49.
80. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Risk factors for Parkinson's disease may differ in men and women: an exploratory study. *Hormones and Behavior*. 2013;63(2):308-14.
81. Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. *Clinical Genetics*. 1998;54(4):259-65.

82. Simuni T. Diagnosis and Management of Parkinson's Disease. Medscape Neurology. 2007.
83. Jankovic J, H Hurtig. Epidemiology, pathogenesis, and genetics of Parkinson disease. UpToDate. 2023.
84. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature. 1997;388(6645):839-40.
85. Hsu LJ, Sagara Y, Arroyo A, Rockenstein E, Sisk A, Mallory M, Wong J, Takenouchi T, Hashimoto M, Masliah E. alpha-synuclein promotes mitochondrial deficit and oxidative stress. The American Journal of Pathology. 2000;157(2):401-10.
86. Snyder H, Mensah K, Theisler C, Lee J, Matouschek A, Wolozin B. Aggregated and monomeric alpha-synuclein bind to the S6' proteasomal protein and inhibit proteasomal function. The Journal of biological chemistry. 2003;278(14):11753-9.
87. Danzer KM, Haasen D, Karow AR, Moussaud S, Habeck M, Giese A, Kretzschmar H, Hengerer B, Kostka M. Different species of alpha-synuclein oligomers induce calcium influx and seeding. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2007;27(34):9220-32.
88. Alim MA, Ma QL, Takeda K, Aizawa T, Matsubara M, Nakamura M, Asada A, Saito T, Kaji H, Yoshii M, Hisanaga S, Ueda K. Demonstration of a role for alpha-synuclein as a functional microtubule-associated protein. Journal of Alzheimer's disease. 2004;6(4):435-42.
89. Jellinger KA. The pathology of parkinsonism. In Movement Disorders 2. 1987:124-65.
90. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of aging. 2003;24(2):197-211.
91. Louis ED, Goldman JE, Powers JM, Fahn S. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 1995;10(2):188-94.
92. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Archives of Neurology. 1999;56(1):33-9.

93. Roze E, Coêlho-Braga MC, Gayraud D, Legrand AP, Trocello JM, Fénelon G, Cochen V, Patte N, Viallet F, Vidailhet M, Pollak P, Apartis E. Head tremor in Parkinson's disease. *Movement disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(8):1245-48.
94. Rao SS, Hofmann LA, Shakil A. Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *American Family Physician*. 2006;74(12):2046-54.
95. Frank C, Pari G, Rossiter JP. Approach to diagnosis of Parkinson disease. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2006;52(7):862-68.
96. Shahed J, Jankovic J. Motor symptoms in Parkinson's disease. *Handbook of clinical neurology*. 2007; 83:329-42.
97. Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease--Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *The American journal of managed care*. 2008;14: S40-48.
98. Yalıman A, Şen Eİ. Parkinson Hastalığı ve Rehabilitasyonu. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011; 57:38-44.
99. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(4):368-76.
100. Apaydın H. Alfa-Sinnüklein hastalıkları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozukları dergisi* 2. 1999:23-30.
101. Hou IG, Lai EC. Non-motor symptoms of parkinson's disease. *International Journal of Gerontology*. 2007; 1:53-64.
102. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1988;51(6):745-52.
103. Nowacka B, Lubinski W, Honczarenko K, Potemkowski A, Safranow K. Ophthalmological features of Parkinson disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2014; 20:2243-49.
104. Ungureanu L, Chaudhuri KR, Diaconu S, Falup-Pecurariu C. Dry eye in Parkinson's disease: a narrative review. *Frontiers in neurology*. 2023; 14:1236366.

105. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*. 2004;318(1):121-34.
106. Karson CN. Blinking. *Bulletin de la Société belge d'ophtalmologie*. 1989; 237:443-57.
107. Van Deursen DN, van den Heuvel OA, Booij J, Berendse HW, Vriend C. Autonomic failure in Parkinson's disease is associated with striatal dopamine deficiencies. *Journal of Neurology*. 2020;267(7):1922-30.
108. Blinchevsky S, Ramasubramanian A, Borchman D, Sayied S, Venkatasubramanian K. Meibum Lipid Composition and Conformation in Parkinsonism. *EC ophthalmology*. 2021;12(4):20-9.
109. Boerger M, Funke S, Leha A, Roser AE, Wuestemann AK, Maass F, Bähr M, Grus F, Lingor P. Proteomic analysis of tear fluid reveals disease-specific patterns in patients with Parkinson's disease - A pilot study. *Parkinsonism & related disorders*. 2019; 63:3-9.
110. Ekker MS, Janssen S, Seppi K, Poewe W, de Vries NM, Theelen T, Nonnekes J, Bloem BR. Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. *Parkinsonism & related disorders*. 2017; 40:1-10.
111. Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systemic medications and dry eye. *The ocular surface*. 2011;9(4):212-26.
112. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17(5):867-76.
113. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
114. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-35.
115. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 5):1128-45.

116. Nabizadeh F, Pirahesh K, Khalili E. Olfactory dysfunction is associated with motor function only in tremor-dominant Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2022;43(7):4193-201.
117. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(13):2387-95.
118. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, Weintraub D. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature reviews. Disease primers*. 2021;7(1):47.
119. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, Barker RA, Burn DJ. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(3):276-81.
120. Grover S, Somaiya M, Kumar S, Avasthi A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *Journal of neurosciences in rural practice*. 2015;6(1):65-76.
121. Müller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Skeie GO, Tysnes OB; Parkwest Study Group. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(1):65-72.
122. Inomata T, Shiang T, Iwagami M, Sakemi F, Fujimoto K, Okumura Y, Ohno M, Murakami A. Changes in Distribution of Dry Eye Disease by the New 2016 Diagnostic Criteria from the Asia Dry Eye Society. *Scientific reports*. 2018;8(1):1918.
123. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, Papas EB, Rolland JP, Schmidt TA, Stahl U, Suarez T, Subbaraman LN, Uçakhan OÖ, Jones L. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The ocular surface*. 2017 Jul;15(3):366-403.
124. Clark D, Eggenberger E. Neuro-ophthalmology of movement disorders. *Current opinion in ophthalmology*. 2012;23(6):491-6.
125. Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Gregori B, Fabbrini G, Accornero N, Berardelli A. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(5):669-75.

126. Karson CN, LeWitt PA, Calne DB, Wyatt RJ. Blink rates in parkinsonism. *Annals of neurology*. 1982;12(6):580-3.
127. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Experimental eye research*. 2004;78(3):347-60.
128. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Progress in retinal and eye research*. 1998;17(4):565-96.
129. Inomata T, Iwagami M, Hiratsuka Y, Fujimoto K, Okumura Y, Shiang T, Murakami A. Maximum blink interval is associated with tear film breakup time: A new simple, screening test for dry eye disease. *Scientific reports*. 2018;8(1):13443.
130. Grus FH, Sabuncuo P, Augustin A, Pfeiffer N. Effect of smoking on tear proteins. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002 Nov;240(11):889-92.
131. Wan T, Jin X, Lin L, Xu Y, Zhao Y. Incomplete Blinking May Attribute to the Development of Meibomian Gland Dysfunction. *Current eye research*. 2016;41(2):179-85.
132. Hakim FE, Farooq AV. Dry Eye Disease: An Update in 2022. *JAMA*. 2022;327(5):478-79.
133. Kumar P, Bhargava R, Kumar M, Ranjan S, Kumar M, Verma P. The correlation of routine tear function tests and conjunctival impression cytology in dry eye syndrome. *Korean journal of ophthalmology : KJO*. 2014;28(2):122-9.
134. Oltulu P, Oltulu R, Asil M, Satirtav G, Mirza E. Conjunctival Impression Cytology and Dry Eye in Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *Eye and contact lens*. 2018:S190-3.
135. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, Dartt DA, Galor A, Hamrah P, Ivanusic JJ, Jacobs DS, McNamara NA, Rosenblatt MI, Stapleton F, Wolffsohn JS. TFOS DEWS II pain and sensation report. *The ocular surface*. 2017;15(3):404-37.
136. Yamada M, Mizuno Y, Shigeyasu C. Impact of dry eye on work productivity. *Impact of dry eye on work productivity. ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*. 2012;4:307-12.

137. Aksoy D, Ortak H, Kurt S, Cevik E, Cevik B. Central corneal thickness and its relationship to Parkinson's disease severity. *Canadian journal of ophthalmology*. 2014;49(2):152-6.
138. Reddy VC, Patel SV, Hodge DO, Leavitt JA. Corneal sensitivity, blink rate, and corneal nerve density in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Cornea*. 2013;32(5):631-5.
139. Ulusoy EK, Ulusoy DM. Evaluation of corneal sublayers thickness and corneal parameters in patients with Parkinson's disease. *The International journal of neuroscience*. 2021;131(10):939-45.
140. Söğütlü Sarı E, Koç R, Yazıcı A, Şahin G, Çakmak H, Kocatürk T, Ermiş SS. Tear Osmolarity, Break-up Time and Schirmer's Scores in Parkinson's Disease. *Turkish journal of ophthalmology*. 2015;45(4):142-5.
141. Altınors DD, Akça S, Akova YA, Bilezikçi B, Goto E, Dogru M, Tsubota K. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(6):1016-21.
142. Sescousse G, Ligneul R, van Holst RJ, Janssen LK, de Boer F, Janssen M, Berry AS, Jagust WJ, Cools R. Spontaneous eye blink rate and dopamine synthesis capacity: preliminary evidence for an absence of positive correlation. *The European journal of neuroscience*. 2018;47(9):1081-86.
143. Murube J, Rivas L. Impression cytology on conjunctiva and cornea in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity. *European journal of ophthalmology*. 2003;13(2):115-27.
144. Borm CDJM, Visser F, Werkmann M, de Graaf D, Putz D, Seppi K, Poewe W, Vlaar AMM, Hoyng C, Bloem BR, Theelen T, de Vries NM. Seeing ophthalmologic problems in Parkinson disease: Results of a visual impairment questionnaire. *Neurology*. 2020;94(14):e1539-47.