

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

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA
OKÜLER YÜZEY DEĞERLENDİRMESİ**

DR. İREM GÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

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

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA
OKÜLER YÜZEY DEĞERLENDİRMESİ**

DR. İREM GÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. REFİK OLTULU

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük katkı ve emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. M. Kemal Gündüz, Prof. Dr. Nazmi Zengin, Prof. Dr. Ahmet Özkağnıcı, Prof. Dr. Mehmet Okka, Prof. Dr. Hürkan Kerimoğlu, Doç. Dr. Günhal Şatırtav, Doç. Dr. Gülfidan Bitirgen ve Dr. Öğrt. Üyesi Selman Belviranlı'ya,

Tez öğrencisi olmaktan büyük mutluluk duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Refik Oltulu'ya,

Tezimin Göğüs Hastalıkları Kliniği'ndeki devamlılığındaki emekleri için Doç. Dr. Şebnem Yosunkaya ve Tıbbi Biyolog Serkan Küçüktürk'e

Tezimin Patoloji Kliniği'ndeki değerlendirmelerindeki destek ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Pembe Oltulu ve patoloji bölümü çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlık eğitimini tamamlamış ve hala araştırma görevlisi olarak görev yapan tüm arkadaşlarıma; yardımları ile zorlukları kolay kılan Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda servis, ameliyathane, poliklinik ve birimlerde çalışan hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen, her türlü fedakârlık ve özveriyi gösteren, anneme, babama ve sevgili kardeşlerime,

Minnet, saygı, sevgi ve şükranlarımı sunar; içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarında oküler yüzey değerlendirilmesi

Dr. İrem Güneş, Uzmanlık Tezi, Konya 2020

Amaç:

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); gündüz uyku hali, horlama gibi şikayetlerle seyreden uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı OUAS hastalarında oküler yüzey özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem:

Bu prospektif çalışmaya polisomnografi tetkikinde OUAS tanısı alan 77 hasta ve 29 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. OUAS hastaları apne-hipopne indeksine (AHİ) göre; ağır (n=27), orta (n=27), hafif OAUS (n=23) olarak sınıflandırıldı. Gruplarda yer alan hastaların oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Her bir hasta için gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Schirmer I testi, konjktival impresyon sitolojisi (KİS) değerlendirildi. Gruplarda yer alan her hasta için oküler yüzey hastalık indeksi (OYHİ) anketi yapıldı. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular:

OUAS hastalarının 57'si erkek (% 74) 20'si kadın (%26) idi. Kontrol grubunda ise 16'sı erkek (% 55.2) 13'ü kadın (% 44.8) idi. Ortalama yaş OUAS grubunda 48.75 ± 11.44 ve kontrol grubunda 42.86 ± 12.54 idi. OYHİ skorları hafif OUAS grubunda 11.52 ± 12.95 , orta OUAS grubunda 25.06 ± 19.45 , ağır OUAS grubunda 20.31 ± 19.87 , kontrol grubunda 12.76 ± 14.84 idi ($p=0.015$). GKZ değeri; hafif OUAS grubunda 11.04 ± 6.22 sn, orta OUAS grubunda 6.26 ± 3.48 sn, ağır OUAS grubunda 5.44 ± 3.09 sn, ve kontrol grubunda 9.83 ± 5.03 sn idi ($p<0.001$). Schirmer I testi; hafif OUAS grubunda 13.39 ± 8.80 mm, orta OUAS grubunda 9.85 ± 7.81 mm, ağır OUAS grubunda 9.41 ± 7.53 mm ve kontrol grubunda 15.03 ± 10.16 mm idi ($p<0.002$). KİS skoru; hafif OUAS grubunda 0.89 ± 0.74 , orta OUAS grubunda 1.52 ± 0.75 , ağır OUAS grubunda 1.83 ± 0.69 ve kontrol grubunda 0.47 ± 0.60 idi ($p<0.001$). OUAS hastaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında OYHİ skoru ve KİS skorunun yüksek, GKZ ve Schirmer değerlerinin düşük olduğu görüldü. Ayrıca OUAS hastalarında AHİ değeri ile; GKZ ($r=-0.32$, $p=0.005$) arasında negatif ve KİS skoru ($r=0.43$, $p<0.001$) arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu.

Sonuç:

OUAS hastalarında OYHİ skorlarının artması, GKZ ve Schirmer I test değerlerinin azalması oküler yüzeyin etkilendiğini göstermektedir. OUAS'da hastalığın şiddeti arttıkça konjktival goblet hücresi kaybı ve skuamöz metaplazi gelişimi artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gözyaşı, İmpresyon sitolojisi, Kornea, Obstrüktif uyku apne sendromu, Oküler yüzey.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü, Proje No: 1812180

ABSTRACT

Ocular Surface Assessment in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Dr. İrem Güneş, Konya 2020

Purpose:

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS); is a disease characterized by recurrent episodes of upper respiratory tract obstruction during sleep, with complaints such as daytime sleepiness, snoring. The aim of this study is to evaluate ocular surface changes in patients with OSAS.

Methods:

This prospective study involved 77 patients who underwent polysomnography and were diagnosed as OSAS and 29 healthy subjects. OSAS patients were grouped as severe (n=27), moderate (n=27) and mild (n=23) OSAS according to apnea-hypopnea index (AHI) values. The subjects underwent a complete ophthalmic examination. The both eyes of the subjects were tested for the study including tear break-up time (TBUT), Schirmer I test and conjunctival impression cytology (CIC). The Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire was completed for each subject. The results were compared statistically between groups.

Results:

Of the 77 OSAS patients in study 57 (% 74) were male, 20 (% 26) were female. The patients in the control group 16 (% 55.2) were male, 13 (% 44.8) were female. The mean age was 48.75 ± 11.44 years in the OSAS group and 42.86 ± 12.54 in the control group. OSDI values were as follows: mild OSAS group 11.52 ± 12.95 , moderate OSAS group 25.06 ± 19.45 , severe OSAS group 20.31 ± 19.87 , control group 12.76 ± 14.84 ($p=0.015$). TBUT values were as follows: mild OSAS group 11.04 ± 6.22 sn, moderate OSAS group 6.26 ± 3.48 sn, severe OSAS group 5.44 ± 3.09 sn, control group 9.83 ± 5.03 sn ($p<0.001$). Schirmer I values were as follows: mild OSAS group 13.39 ± 8.80 mm, moderate OSAS group 9.85 ± 7.81 mm, severe OSAS group 9.41 ± 7.53 mm, control group 15.03 ± 10.16 mm ($p<0.002$). The CIC scores were as follows: mild OSAS group 0.89 ± 0.74 , moderate OSAS group 1.52 ± 0.75 , severe OSAS group 1.83 ± 0.69 , control group 0.47 ± 0.60 ($p<0.001$). When OSAS patients were compared with the control group, it was observed that the OSDI score and CIC score were higher, and the TBUT and Schirmer I values were lower. In addition, in OSAS patients, there was a negative correlation between AHI value and TBUT ($r = -0.32$, $p = 0.005$) and there was a positive correlation between AHI value and CIC score ($r = 0.43$, $p < 0.001$).

Conclusion:

In OSAS patients, the high scores of OSDI, low TBUT and Schirmer I test values show that ocular surface affected. Conjunctival goblet cell loss and squamous metaplasia increase as disease severity increases in OSAS patients.

Key words: Cornea, Impression cytology, Obstructive sleep apnea syndrome, Ocular surface, Tears.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
RESİMLER	viii
KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. OKÜLER YÜZEY.....	2
2.1.1 Kornea	3
2.1.2. Konjoktiva.....	7
2.1.3. Goblet Hücreleri:.....	9
2.1.4. Meibomian Bezler:.....	9
2.1.5. Lakrimal Bezler:.....	10
2.1.6. Gözyaşı Filmi:.....	11
2.2. KURU GÖZ.....	14
2.2.1. Kuru Göz Tanısı	16
2.2.2. Kuru Göz Tedavisi	21
2.3. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS).....	21
2.3.1. OUAS Tedavisi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Hasta ve Gönüllülerinin Seçimi	27
3.2. Uygulama.....	28
3.3. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	51
7. KAYNAKLAR.....	52

TABLolar

Tablo 2.1: Oküler yüzey fonksiyonel ünitesi bileşenleri.....	2
Tablo 2.2: Oküler yüzey hastalık indeksi anketi	20
Tablo 2.3: OUAS tanı kriterleri.....	23
Tablo 2.4: OUAS eğilimini artıran risk faktörleri	24
Tablo 4.1 : Cinsiyet oranları ve gruplar arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.2 : Gruplar arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.3 : Gruplar arasında AHİ ortalamalarının karşılaştırılması	33
Tablo 4.4 : Gruplardaki ek hastalık oranları	33
Tablo 4.5 : OUAS grubu ve kontrol grubu arasında OYHİ, GKZ, Schirmer I, KİS skoru ortalamalarının karşılaştırılması	34
Tablo 4.6 : Gruplar arasında OYHİ skoru ortalamalarının karşılaştırılması	35
Tablo 4.7 : Gruplar arasında GKZ ortalamalarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.8 : Gruplar arasında Schirmer I değeri ortalamalarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.9 : Gruplar arasında KİS skoru ortalamalarının karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.10 : GKZ, Schirmer I ve KİS skorları arasındaki ilişki.....	38
Tablo 4.11: OYHİ ile GKZ, Schirmer I ve KİS skorları arasındaki ilişki.....	39
Tablo 4.12 : OUAS hastalarında OYHİ skoru, GKZ, Schirmer I ve KİS skoru arasındaki ilişki	40

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Oküler yüzey fonksiyonel ünitesi bileşenleri.....	3
Şekil 2.2: Kornea epiteli tabakaları	5
Şekil 2.3: Gözyaşı filmi tabakaları	12
Şekil 2.4: Gözyaşı filmi bileşenleri	13
Şekil 2.5: Kuru göz patogenezinde rol oynayan faktörler	15

RESİMLER

Resim 3.1: KİS H&E,X200	30
Resim 3.2: KİS PAS,X600	31

KISALTMALAR

AHI : Apne-Hipopne İndeksi / Apnea-Hypopnea Index

GF : Gözyaşı Filmi

GGKS : Gevşek Göz Kapağı Sendromu

GKZ : Gözyaşı Kırılma Zamanı

HE : Hematoksilen eozin

IgA : İmmünglobülin A

IL : Interlökin

KİS : Konjoktival İmpresyon Sitolojisi

MBD : Meibomian Bez Disfonksiyonu

NGKZ : Non-invasiv Gözyaşı Kırılma Zamanı

OUAS : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

OYHİ : Oküler Yüzey Hastalık İndeksi

PAS : Periodic Asit Schiff

PSG : Polisomnografi

TNFa : Tümör Nekroz Faktörü alfa

CIS : Conjunctival Impression Cytology

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

OSAS : Obstructive Sleep Apnea Syndrome

OSDI : Ocular Surface Disease Index

TBUT : Tear Break-Up Time

1.GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan total veya kısmi üst hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak solunum durmaları ile karakterize ciddi bir uyku bozukluğudur (Guilleminault 2004). 10 saniyeden uzun süren tekrarlayan apne-hipopne atakları görülür ve oksijen saturasyonu azalır. OUAS hastalığının; hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu görülmüştür (Kohler 2010, Kohler 2015, Stansbury 2015). Ayrıca gözün vasküler dolaşımı üzerinde de etkili olduğu düşünülmüştür (Dhillon 2007, Grover 2010). OUAS'daki kronik aralıklı hipoksi, proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla sistemik inflamasyonu tetikler (de Lima 2016, Wakil 2018, Domagała-Kulawik 2019).

Kuru göz patogenezinde oküler yüzey inflamasyonu esas rolü oynar, buna gözyaşı hiperosmolaritesi eşlik eder (Bron 2017). Oküler yüzey inflamasyonunda, konjoktival goblet hücre kaybı ve skuamöz metaplazi gelişir (Tseng 1984).

Gözyaşı filmi fonksiyonları lokal nedenler yanında sistemik hastalıklarda da etkilenmektedir. OUAS hastalarındaki kronik enflamasyonun oküler yüzey değişikliği oluşturabildiği bildirilmiştir (Mojon 1999, Acar 2013, Karaca 2016, Karaca 2019). Çalışmanın amacı OUAS hastalarındaki oküler yüzey değişikliklerinin değerlendirilmesi için Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OYHİ) anketi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Schirmer I testlerinin yanında konjoktival impresyon sitolojisi (KİS) ile konjoktivadaki morfolojik ve sitolojik değişiklikleri göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

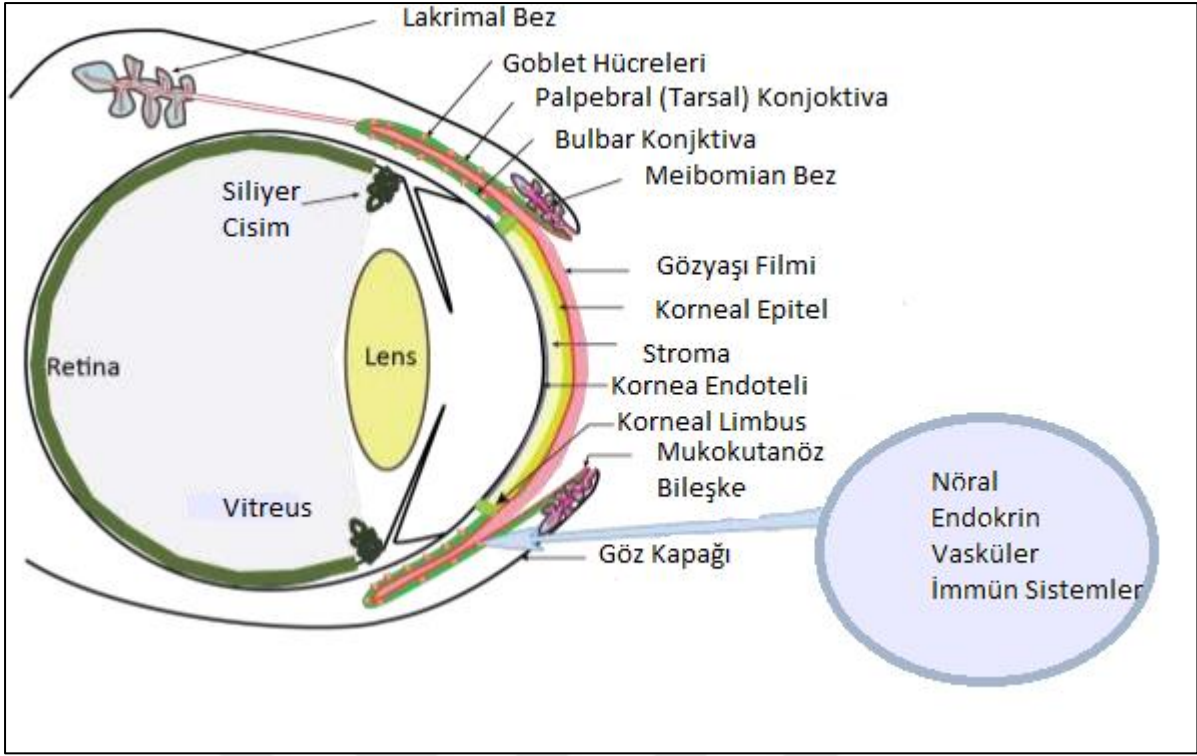
2.1. OKÜLER YÜZEY

Oküler yüzey; korneayı, globun ön kısmını, tarsı örten ve kapak kenarlarının mukokutanöz bileşkelere uzanan sürekli bir epitel tabakası ile örtülüdür (Bron 2017). Oküler yüzey bir mukoza olarak düşünülebilir. Uluslararası Kuru Göz Grubu (DEWS) II raporlarında oküler yüzey; göz kapakları, kirpikler, gözyaşı filmi, kornea, konjonktiva, ana ve aksesuar lakrimal bezler, meibomian bezi de dahil göz ve adneks yapılarını içerecek şekilde tanımlanmıştır (Craig 2017). Gözyaşı filmi ve gözyaşı filmi oluşturur komponentlerinin kaynakları da "oküler yüzey" tanımına dahil edilmiştir (Tablo 2.1) (Rolando 2001, Craig 2017). Göz kapağı ve konjonktivadaki salgı bezleri; ana lakrimal bez, Wolfring ve Krause aksesuar lakrimal bezleri, goblet hücreleri, Moll ve Zeis siliyer bezleri ve tarsal plaktaki meibomian bezleri içerir (Jordan 1990). Gözyaşı esas olarak lakrimal bezler tarafından salgılanırken; goblet hücreleri, Meibomian bezleri ve konjonktiva epitelinin ilave katkılarıyla gözyaşı filmi oluşur.

Tablo 2.1: Oküler yüzey fonksiyonel ünitesi bileşenleri

1.	Gözyaşı Film
2.	Kornea Epiteli
3.	Limbal Epitel
4.	Konjoktiva Epiteli
5.	Konjoktival Goblet Hücresi
6.	Mukoepidermal Bileşke
7.	Meibomian Bezler
8.	Lakrimal Bezler

Oküler yüzey; görme için gerekli olan sağlığını korumak için birlikte çalışan nöral, endokrin, vasküler ve bağışıklık sistemleri ile entegre olan fonksiyonel bir ünedir (Şekil 2.1) (Swamynathan 2019). Oküler yüzey; çevresel mikrobiyal ve enflamatuar durumlara karşı bir bariyer görevi görür.



Şekil 2.1: Oküler yüzey fonksiyonel ünitesi bileşenleri

2.1.1 Kornea

Kornea; yapısal bir bariyer görevi gören, gözü enfeksiyonlara karşı koruyan, ışığın retinal fotoreseptörlere uygun şekilde odaklanmasını sağlayan refraktif fonksiyonları olan şeffaf avasküler bir dokudur (DelMonte 2011). Erişkin bir gözde kornea çapı horizontalde 11–12 mm ve vertikalde 10-11 mm'dir (Sridhar 2018). Kornea konveks yapıda ve asferiktir. Kırma gücü yaklaşık 40-44 D dir ve gözün toplam kırma gücünün yaklaşık % 70'ini oluşturur. Korneanın kırılma indeksi 1.376 dır. Santralden periferine doğru kornea kalınlığında kademeli bir artış izlenir. Bu değişiklik, periferik stromadaki kollajen miktarının artışından kaynaklanır (Fares 2012).

2.1.1.1. Kornea Embriyolojisi:

Kornea nöroektoderm ve mezenşim olmak üzere iki dokudan köken alır. Kornea gelişimi lens vezikülünün yüzey ektoderminden ayrılması ile başlar. Kornea epiteli ve desme membranı yüzey ektoderminden gelişmektedir. 39. Gestasyonel günde 2 tabakalı epitel, bazal lamina üzerinde uzanmakta olup, 2-3 tabakalı endotelden dar asellüler boşluk ile ayrılır. Endotel nöroektoderm kökenlidir. 6. haftada yüzeyel nöral krest kökenli mezenşim hücreleri tarafından oluşturulur. Periferden gelen mezenşimal hücreler 7.

haftada epitel ile endotel arasındaki boşluğa göç eder. Mezenşimal hücreler gestasyonel süreçte keratositleri oluşturur. Stromaya komşu lamina densa ve endotele komşu lamina lusida olarak 2 zondan oluşan desme membranı fetal korneada gestasyonel 12. haftada görülür. Ön stromanın aselüler olan bowman tabakası ise dördüncü ayın sonunda oluşur (Bengisu 1998, DelMonte 2011).

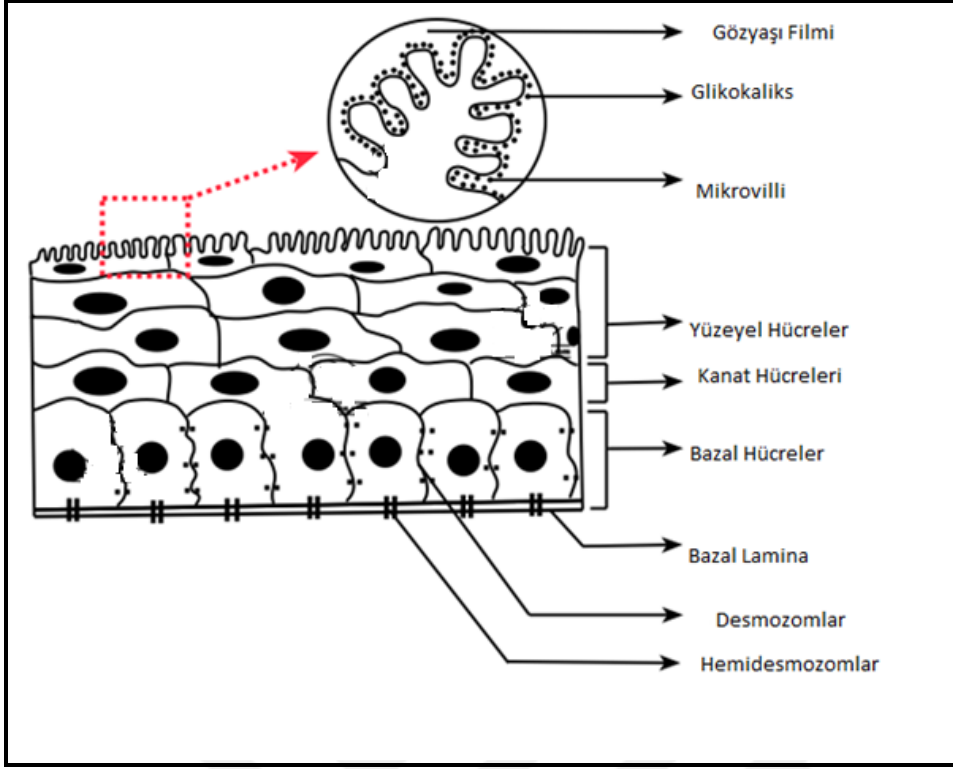
2.1.1.2. Kornea Histolojisi:

Kornea tabakaları; epitel, Bowman tabakası, stroma, Dua tabakası (predesmetik membran), Descemet membranı ve endoteli içerir (Dua 2013).

2.1.1.2.1. Epitel:

Epitel yabancı cisimlere bir bariyer fonksiyonu görür ve gözyaşı film tabakası ile birlikte korneanın düzgün bir optik yüzey olmasını sağlar. Kornea epiteli oldukça düzgün bir şekilde sıralanmış 5-7 hücre tabakasından oluşur. Yaklaşık 50 µ kalınlığındadır (Ehlers 2010). Epitel tabakası nonkeratinize stratifiye skuamöz hücrelerden oluşur. Epitel kornea santralinde 5-7 katlı, periferde 7-10 katlıdır.

Kornea epiteli, hücrelerin şekillerindeki belirgin farklılıklara dayanarak üç tabaka halinde incelenir. Bunlar yukarıdan aşağıya 2-3 sıradan oluşan superfisiyal skuamöz hücre tabakası, 2-3 sıradan oluşan kanat hücre tabakası ve tek sıradan oluşan bazal hücre tabakasıdır (Walsh 2008). Superfisiyal skuamöz hücre tabakası glikokaliks ile örtülmüş mikrovillus ve mikroplikalar içerir. Böylece düz ve saydam optik yüzey sağlamada önemli olan gözyaşı müsin tabakası ile temas ve adhezyon artmış olur (Şekil 2.2) (Majumder).



Şekil 2.2: Kornea epiteli tabakaları

Yüzey hücreleri arasındaki "tight junction" enfeksiyöz ajanların ve toksinlerin derin tabakalara ulaşmasını engelleyen bir bariyer görevi görür (Farjo 2008). Epitel tabakasının en derininde yaklaşık 20 μm kalınlığında tek sıra dizilmiş bazal kolumnar hücreler yer alır. Bu hücreler mitotik aktivite ile çoğalıp öne doğru ilerleyerek kanat hücreleri oluştururlar. Bazal hücreler hemidesmozomlar aracılığıyla altındaki bazal membrana, desmozomlar aracılığıyla da yan komşu hücelere bağlanırlar (Şekil 2.2). Eğer bazal membranla olan bu sıkı bağlantıda defekt gelişirse klinik olarak iyileşmeyen epitel defektleri ve rekürren korneal erozyonlar görülür. Bazal epitel hücreleri tip IV kollajen, laminin ve diğer proteinlerden oluşan epitelyal bazal membranı sentezler (DelMonte 2011).

Epitel hücreleri, kornea periferinden santrale doğru hareket eder. Bazal hücreler ve kanat hücreleri, arkadan öne doğru ilerler. Bu, X-Y-Z hipotezi olarak bilinmektedir (Yanoff 2004). Limbal bazal epitelde yer alan kök hücreler kornea epitelinin ana kaynağıdır. Kornea santrale göç ederken bölünme yeteneği sınırlı hücelere ve bazal hücelere farklılaşırlar. Bu hücreler de çoğalıp farklılaşarak yüzey epitel hücrelerine

dönüşürler. Yüzeysel hücreler birkaç gün sonra deskuamasyona uğrayarak gözyaşına dökülür. Bu epitelyal hücre döngüsü yaklaşık 7-10 gün sürer (Yanoff 2004, Li 2007).

2.1.1.2.2. Bowman tabakası:

Epitel bazal membranının altında yer alan Bowman tabakası aselüler bir tabakadır. Bowman tabakası 12 μ kalınlığındadır, tip I ve V kollajenin yanı sıra proteoglikanlardan oluşur. Rejenerasyon yeteneği yoktur, hasarında skar gelişebilir (Jacobsen 1984, DelMonte 2011).

2.1.1.2.3. Stroma:

Stroma kornea kalınlığının yaklaşık olarak % 80-85'ini oluşturan en kalın tabakasıdır. Kornea stroması keratositler ve kollajen ile glikozaminoglikanlardan oluşan ekstrasellüler matriksten oluşur (Boote 2003). Kornea fibrillerinde tip I kollajen baskındır. Tip I ve tip V kollajen fibrilleri, tip VI kollajen filamanları ile sarılmıştır (Meek 2004). Yüksek bir organizasyon gösteren bu kollajen ağları ışık saçılmalarını azaltmakta, korneaya saydamlık ve mekanik güç kazandırmaktadır (DelMonte 2011).

2.1.1.2.4. Predesmetik membran (Dua tabakası):

Dua tabakası asellüler, iyi sınırlı ve kuvvetli bir tabakadır (Dua 2013). Bu tabakanın kalınlığı 6 ila 15 μ arasında değişir, esas olarak tip 1 kollajenden oluşur. Dua ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup kornea katlarını birbirinden ayırmak için stroma içine küçük hava kesecikleri enjekte edildikten sonra elektron mikroskopuyla gözlemlenerek tespit edilmiştir. Bu katmanda keratositler yoktur (Dua 2013).

2.1.1.2.5. Descemet Membranı:

Kornea endotelinin bazal membranı olan descemet tabakası 7 μ kalınlığındadır, yaşla birlikte 10 μ a çıkabilir. Ön bantlı tabaka ve arka bantsız tabaka olarak iki kısımdan oluşur. Arka bantsız tabaka endotel hücrelerinin hemen altında uzanır, endotel hücreleri tarafından oluşturulur ve yaşla kalınlaşır (Murphy 1984). Descemet membranı, tip IV kollajen ve lamininden oluşur. Descemet membranının trabeküler ağda sonlanmasıyla Schwalbe hattı oluşur.

2.1.1.2.6. Endotel:

Desme membranının arka yüzeyini örten, mozaik paternde dizilmiş poligonal çoğunlukla da hegzagonal şekilli tek sıra hücrelerden oluşur. Hücreler yaklaşık olarak 5 μ m kalınlığında ve 20 μ m genişliğindedir (Eghrari 2015).

Stromal su içeriğini düzenleyen bir endotel pompası vardır. Endotel hücre membranının lateral kısımları yüksek yoğunluklu $Na^+ K^+$ ATP az pompa bölgelerini içerir. En önemli iki iyon taşıma sistemi, membran bağımlı $Na^+ K^+$ ATPaz ve hücre içi karbonik anhidraz yoludur. Her iki yoldaki aktivite de stromadan aköz humöre net iyon akışı sağlar ve böylece kornea saydamlığı korunmuş olur.

Endotel hücrelerinin bazal yüzeyi, Descemet membranına yapışmayı sağlayan çok sayıda hemidesmosom içerir. Doğumda endotel tabakası kalınlığı yaklaşık 10 μ kalınlığında, hücre yoğunluğu 3500 hücre/ mm^2 'dir. Endotelyal hücre yoğunluğu yaşam boyunca normal kornealarda yılda ortalama % 0.6 oranında azalır, polimegatisizm ve pleomorfizm kademeli olarak artar (Bourne 1997).

2.1.1.3. Kornea İnnervasyonu:

Kornea, vücutta en yoğun innervasyona sahip dokulardan biridir. Duyusu trigeminal sinirin oftalmik bölümünün nazosilier dalıyla alınır. Uzun siliyer sinirler perilimbal nöral halkayı oluşturur. Sinir lifleri derin periferal stroma tabakasından radyal olarak korneayı penetre eder ve öne yönlenerken Bowman tabakası ve ön stroma arasında subepitelyal sinir pleksusunu oluşturur. Daha sonra bu sinir lifleri Bowman tabakasını perfor ederek epitelyal bazal hücreleri innerve eden subbazal epitelyal sinir pleksusunu oluştururlar (Oliveira-Soto 2001). Sinir lifleri şeffaf korneaya girer girmez miyelinlerini kaybeder, epitel tabakasında serbest sinir uçlarıyla sonlanırlar (Oliveira-Soto 2001). Endotel seviyesinde ise sinir lifi yoktur (Krachmer 2010). Kornea ayrıca otonomik sempatik sinir lifleri de içerir.

2.1.1.4. Kornea Vaskülarizasyonu:

İnsan korneası avaskülerdir. Korneanın beslenmesi humör aközden sağlanan glikoz ve gözyaşı filminden sağlanan oksijene bağlıdır. Buna ek olarak kornea periferi oftalmik arterin dalı olan ön siliyer arter ve fasiyal arter dallarından oluşan limbal damarlarla beslenir. Dolayısıyla limbal vasküler ağ hem iç, hem de dış karotid arterden beslenir. Korneanın lenfatik drenajı yoktur.

2.1.2. Konjunktiva

Konjunktiva dış ortama karşı koruyucu görevi görür ve gözyaşı filmine katkıda bulunur. Konjunktival epitel bağırsaktan sonra mukus üreten goblet hücrelerinin en yüksek ikinci yoğunluğuna sahiptir. Ayrıca, esas olarak antimikrobiyal savunmada işlev gören ancak kuru göz patogenezinin katılabilen doğal katil hücreler, dendritik hücreler,

makrofajlar, CD4 ve CD8+ T hücreleri gibi çeşitli bağışıklık hücrelerini barındırır (Hingorani 1997, Stern 2002).

2.1.2.1. Konjoktiva Embriyolojisi:

Konjoktiva optik vezikülü örten ektodermden köken alır. 10. haftadan itibaren goblet hücrelerinin oluşmasıyla konjoktiva epitel farklılaşmaya başlar.

2.1.2.2. Konjoktiva Anatomisi:

Göz küresinin ön dış yüzeyini ve göz kapaklarının arka yüzlerini örten mukoza yapısında bir tabakadır. Kapak serbest kenarında mukokutanöz bileşkedden başlar; üst kapak ve alt kapak iç yüzlerini örttükten sonra kendi üzerinde kıvrılarak üst ve alt forniksi oluşturur. Ekvatorun biraz önünden göz küresi üzerinde devam ederek sklerayı örter ve limbusta sonlanır. Konjoktiva anatomik olarak üç bölgeye ayrılır: Bulbar konjoktiva, palpebral konjoktiva ve forniks.

Bulbar konjoktiva göz küresini kaplayan kısımdır, tenon kapsülü üzerinde yer alır. Bulbar konjoktiva alttaki dokulara gevşekçe bağlanır. Bununla birlikte, limbusta (bu bölgede limbal konjoktiva olarak da bilinir) 3 mm genişliğinde bir halka oluşturarak, alttaki tenon kapsülüne sıkıca tutunur.

Palpebral veya tarsal konjoktiva, göz kapaklarının iç yüzünü örter. Mukokutanöz bileşkede göz kapağı derisi ile devam eder. Subepitelyal stroma bu bölgede incedir ve epitel kapakların tarsal plakalarına sıkıca yapışır. "Marjinal" zon, subtarsal kısımdan mukokutanöz bileşkeye uzanır ve kapak bölgesinin mukozasını içerir (Knop 2011a , Bron 2017). Bunun proksimalinde, tarsal konjoktiva tarsa sıkıca tutunur daha sonra fornikse doğru gevşek yapıda orbital zon olarak devam eder.

Forniks; konjoktival kesenin tabanını oluşturur ve bulbar ve palpebral konjoktivayı birleştirir. Burada epitel alttaki dokulara gevşekçe yapışır.

2.1.2.3. Konjoktiva Histolojisi:

Konjoktiva, nonkeratinize epitel ile örtülü gevşek bir bağ dokusu olan lamina propriyadan (stroma) oluşan bir mukozadır (Bron 2017). Kapak kenarından 2-3 mm mesafedeki kısım nonkeratinize silindirik epitel, diğer kısımlar ise nonkeratinize yassı epitel ile örtülüdür. Konjoktiva epitel tabakasında epitel hücreleri dışında melanositler, yardımcı göz yaşı bezleri ve Langerhans hücreleri bulunur. Ayrıca epitel hücreleri arasında müsün salgılayan goblet hücreleri mevcuttur.

2.1.2.4. Konjoktiva İnnervasyonu:

Konjoktivanın duyusu trigeminal sinirin dalı olan oftalmik sinirin lakrimal dalı, nazal dalı ve limbus çevresinde nazosilyer sinirin arka uzun silyer dalıyla alınır.

2.1.2.5. Konjoktiva Vaskülarizasyonu:

Oftalmik arter ve fasiyal arter dallarıyla beslenir. Lenfatikler açısından zengindir. Konjoktivanın temporal kısmı preauriküler lenf bezlerine, nazal kısmı submandibular lenf bezlerine drene olur.

2.1.3. Goblet Hücreleri:

Konjonktival goblet hücreleri, glandüler epitel hücreleridir. Goblet hücre sayısı, konjonktivadaki toplam epitel hücrelerinin sayısının % 5-20'si kadardır. Konjonktival goblet hücreleri, konjonktival epitelyuma dağılmış halde tek tek hücre olarak bulunur. Sayıları üst temporal bölgeden konjonktival kesenin alt nazal bölgesine doğru artarken, limbusta bulunmazlar (Kessing 1968).

Goblet hücreleri gözyaşı filminin kornea epiteli ile doğrudan temas halinde olan müsün tabakasını üretirler. Goblet hücreleri jel formundaki müsün olan MUC5AC'yi salgılar ve paketlerler (Argüeso 2001) .

Konjonktival epitel hücreleri; gözyaşı filmi için müsün dışında su, elektrolitler ve lubrikin gibi fonksiyonel proteinleri de üretir (Dartt 2002, Schmidt 2013). Aynı zamanda bu epitel hücreleri, konjonktiva ve gözyaşı filminin aköz fazı arasındaki su hareketi ile ilgili transmembran su kanalları (aquaporinler) içerirler (Levin 2004).

Oküler yüzey epitelinin yüzeyel hücrelerinin apikal membranları, gözyaşı / hücre ara yüzündeki interaktif yüzey alanını arttıran mikrovillus ve mikropalikaları oluşturur. Oküler yüzey ince glikokaliks tabakası ve gözyaşı filminin oküler yüzeye yapışmasını sağlayan en içteki hidrofilik özellikteki müsün tabakası ile örtülür.

2.1.4. Meibomian Bezler:

Meibomian bezleri, hem üst hem de alt göz kapaklarında tarsal plakalara gömülü, tubulo-asiner yapıdaki modifiye holokrin sebace bezlerdir (Jester 1981). Üst göz kapağında yaklaşık 5.5 mm uzunluğunda ve 50 adet, alt göz kapağında yaklaşık 2 mm uzunluğunda ve 20-30 adet bulunur (Bron 1991). Meibomian bezleri; duyusal, sempatik ve parasempatik sinirlerle zengin bir şekilde innerve edilir (Knop 2011b, Cox 2014).

Meibomian bezleri; fosfolipitler gibi polar lipitlerden ve kolesterol, kolesterol esterleri gibi nonpolar lipitlerden oluşan meibum salgılar (Foulks 2003). Meibum mukokutanöz bileşkenin hemen önüne salınır ve her göz kırpması ile preoküler gözyaşı filmine yayılır. Meibomian bezleri, oküler yüzey sağlığında kritik bir rol oynar, çünkü Meibomian bez disfonksiyonu (MBD) gözyaşı filmi lipid tabakası anormallikleri ve gözyaşı evaporasyonunu etkileyerek gözyaşı filmi instabilitesi ile sonuçlanır (Nelson 2011). Bu evaporasyon gözyaşı hiperozmolaritesine yol açar ve MBD kuru göz hastalığının önemli bir nedenini oluşturur (Shimazaki 1995, Lemp 2012).

2.1.5. Lakrimal Bezler:

2.1.5.1. Ana Lakrimal Bez :

Ana lakrimal bez, esas olarak asiner, duktal ve mioepitelyal hücrelerden oluşan seröz bir bezdir ve % 80'ini asiner hücreler oluşturur. Lakrimal bez, daha büyük bir orbital lobdan ve konjonktival keseye bitişik daha küçük bir palpebral lobdan oluşur. Orbital lobdaki duktuslar, palpebral lobdan geçer ve 6-12 adet orifisle üst fornikse açılır (Bron 1986, Fernandez-Valencia 1990).

Lakrimal bez, gözyaşı filminin aköz tabakasını oluşturur. Oküler yüzeyi beslemeye ve korumaya yardımcı olan proteinleri, elektrolitleri ve suyu salgılar. Oküler yüzeye yönelik uyarılar, kornea ve konjonktivadaki afferent duyu sinirlerini aktive eder. Bu, lakrimal bezdeki salgıyı uyarmak için efferent parasempatik ve sempatik sinirleri aktive eder (Zoukhri 2006). Lakrimal bez, oftalmik sinirin en küçük dalı olan lakrimal sinir tarafından innerve edilir. Salgısı esas olarak nöral refleks arkıyla nöral kontrol altındadır.

2.1.5.2. Aksesuar Lakrimal Glandlar:

Aksesuar lakrimal gland olan Krause ve Wolfring bezleri, konjonktivanın lamina propria tabakasında bulunurlar. Krause bezleri fornikte, Wolfring bezleri tars kenarında bulunur. Üst fornikte 40 ve alt fornikte 6 ila 8 arasında Krause bezi vardır. Wolfring bezleri, üst göz kapağında 2-5 adet, alt göz kapağında 1-3 adet bulunur, Krause bezlerinden biraz daha büyüktür. Her iki bezin kanalları konjonktival yüzeye açılır (Obata 2006). Aksesuar bezler toplam lakrimal dokunun yaklaşık % 10'unu oluşturur ve ana lakrimal bezle benzer şekilde innerve edilir (Allansmith 1976, Seifert 1999).

2.1.6. Gözyaşı Filmi:

Oküler yüzeyi lubrike eden ve nemli tutan, mikrobiyal enfeksiyonlardan koruyan ve besleyen gözyaşı filmi karmaşık çok katmanlı bir sıvıdır. Gözyaşı filminin işlevi düzgün bir optik yüzey sağlamak, kornea ve konjonktiva epitelinin yüzeyini örterek ıslak tutmak, kornea ve konjonktivadaki hücre atıklarını yıkamak, göz yüzeyindeki yabancı cisimleri ortamdaki uzaklaştırmak, antimikrobiyal etkenlerle enfeksiyonlara karşı korumak, avasküler kornea ile hava arasında oksijen geçişini ve korneaya gerekli besin maddelerini sağlamaktır (Willcox 2017). Gözyaşı, çevresel koşullara yanıt veren ve her göz kırpmada yenilenen dinamik bir yapıya sahiptir.

Gözyaşı, epitelden yüzeye doğru; müsin tabaka, aköz tabaka, lipid tabaka olmak üzere 3 tabakaya ayrılır (Holly 1977). Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre, lipid tabakasının altında müsin ve aköz tabakanın birbirine karıştığı bildirilmektedir. Bu çalışmalarda müsin miktarının, lipid tabaka altında başlayıp epitele doğru arttığı ifade edilmektedir (Willcox 2017). Glikokaliks, aralarında belirgin bir sınır olmaksızın kademeli olarak aköz tabakaya geçer; böylece salınan müsinler, aköz kompartmanda monomerik jel olmayan formda da bulunabilmektedir (Şekil 2.3, 2.4) (Craig 2019, Swamynathan 2019).

2.1.6.1. Müsin Tabaka

Üç tabakalı model baz alınır en iç tabakayı oluşturur. Yaklaşık 0,5 mikron kalınlığındadır. Başlıca goblet hücreleri olmak üzere, kornea ve konjonktiva epitel hücreleri tarafından salınır.

Müsinler membranla ilişkili (epitelyal) ve sekretuar (çözünebilen) müsin olmak üzere iki tipte bulunurlar (Gipson 2007). MUC1, MUC4, MUC16 membranla ilişkili müsinlerden en iyi bilinenleridir (Tiffany 2008). Membranla ilişkili müsinlerden oluşan bazal glikokaliks, oküler yüzey epitel hücrelerinin hidrofobik lipid membranlarını, gözyaşı filmi etkili bir şekilde tutabilen hidrofilik bir yüzeye dönüştürür. Böylece oküler yüzeyin yeterli miktarda nemlenmesini sağlar. Glikokaliks tabakası lubrikan ve antimikrobiyal özelliktedir (Argüeso 2001, Ricciuto 2008, Sumiyoshi 2008). Sekretuar müsinler jel oluşturucu ve çözünebilir müsinlerden oluşur. Konjunktival goblet hücrelerinden salınan temel jel oluşturucu müsin MUC5A'dır. Jel oluşturucu müsinler muazzam bir su bağlama kapasitesine sahiptir ve bu nedenle aköz gözyaşını, preoküler gözyaşı filminin ana hacmini oluşturan ve oküler yüzeyde nemi muhafaza eden bir mukoaköz jele dönüştürür (Mantelli

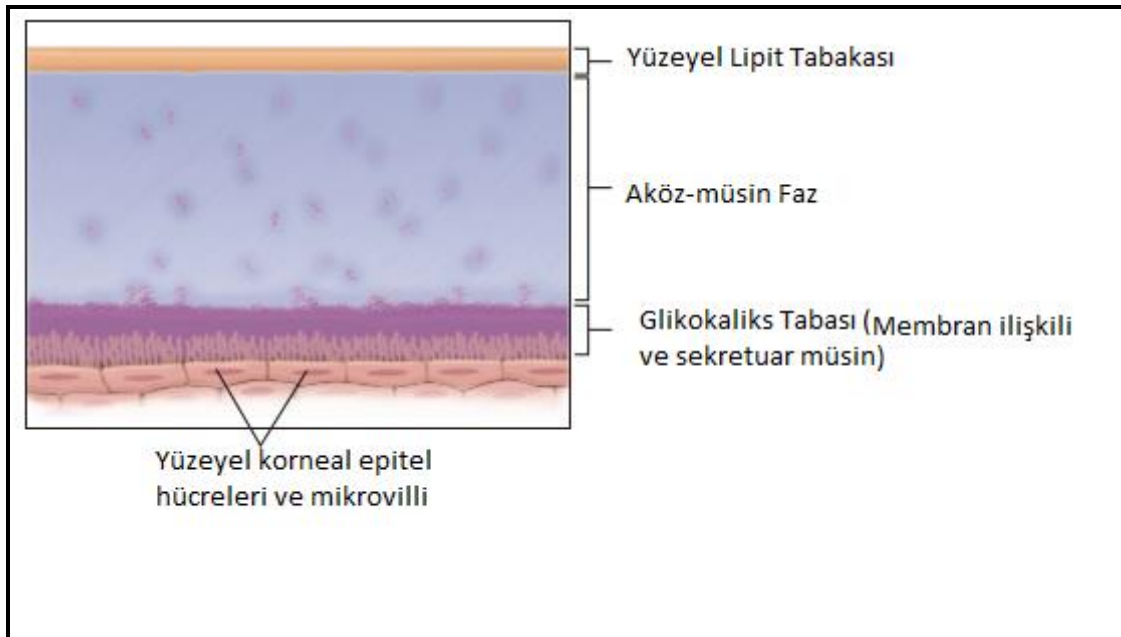
2008). Müsin ayrıca kapak-glob ara yüzünde, göz küresinin kapaklara göre hareketleri için önemli olan lubrikan bir işleve sahiptir.

2.1.6.2. Aköz Tabaka

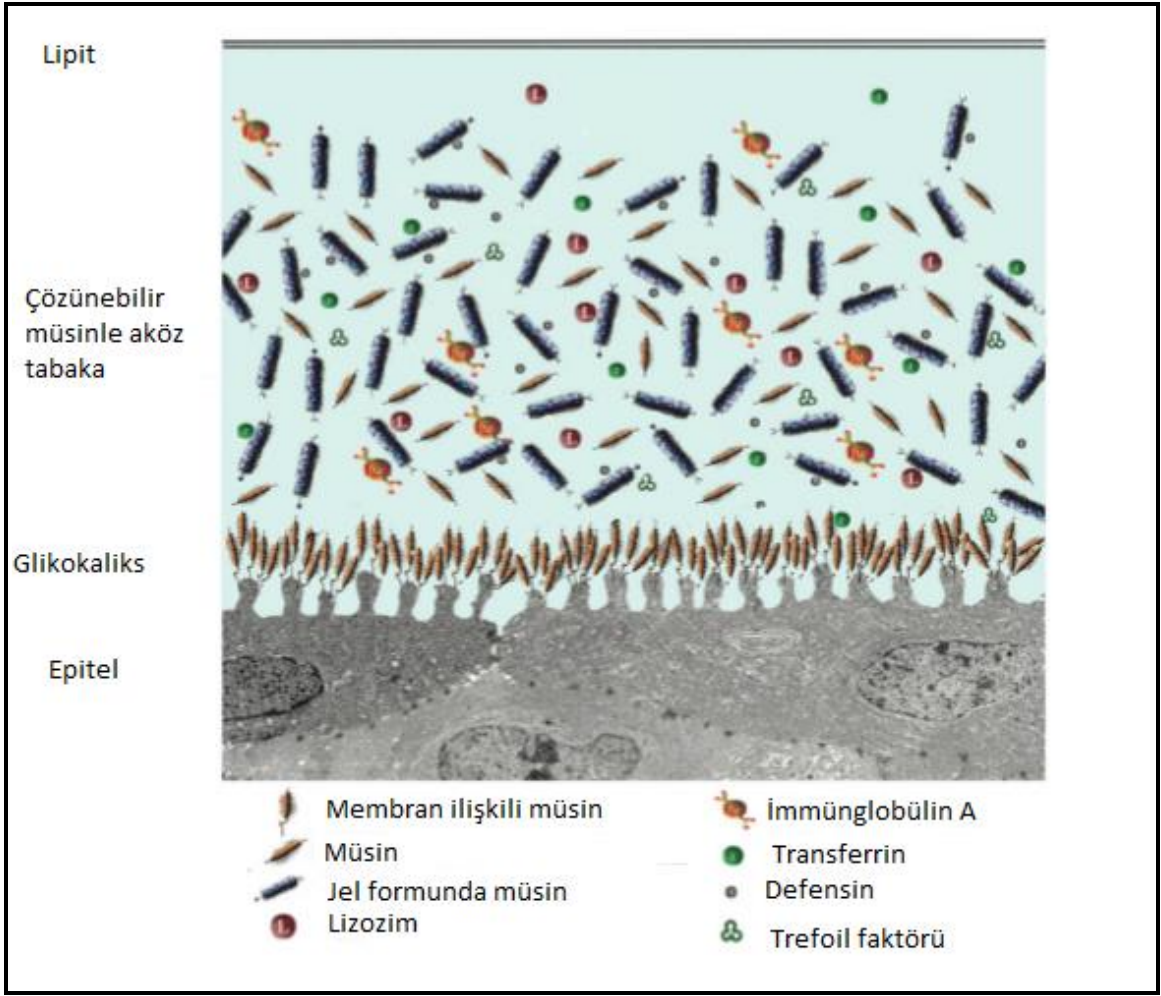
Gözyaşı filminde en fazla miktarda bulunan aköz tabaka; ana lakrimal bezin orbital kısmından ve forniks, tarsal konjonktiva, plika ve karunkulde bulunan aksesuar lakrimal bezlerden (Krause ve Wolfring bezleri) salgılanır. Salgılanması sempatik, parasempatik ve hormonal olarak düzenlenir. Çevresel ve fizyolojik değişimler içeriğini ve miktarını değiştirebilir. Aköz tabakada; çözünebilir müsin, elektrolitler, proteinler, büyüme faktörleri, vitaminler, antibakteriyel moleküller, sitokinler, immünglobulinler ve hormonlar bulunmaktadır (Şekil 2.4).

2.1.6.3. Lipid Tabaka

Lipid tabaka, gözyaşının en dış kısmında yer alır. Meibomian bezleri ve Zeiss bezleri tarafından salgılanır. Aköz tabakanın evaporasyonunu önleyerek, gözyaşı stabilitesini sağlar (Knop 2011a). Saçılımı en aza indiren ve ışığın doğru kırılmasını sağlayan düzgün bir yüzey sağlar. Lipid tabaka üstte nonpolar lipitlerden oluşan kalın tabaka ve altta fosfolipitlerden oluşan ince polar tabaka olmak üzere iki kısımdan oluşur (McCulley 2004).



Şekil 2.3: Gözyaşı filmi tabakaları



Şekil 2.4: Gözyaşı filmi bileşenleri

Mukoaköz tabaka mikroorganizmaları bağlar ve epitelyuma bağlanmasını engeller ve ayrıca sekretuar immünglobülin A'yı (sIgA), birkaç antimikrobiyal proteinleri ve peptitleri bağlar (Gordon 2005). Lakrimal bezler ve oküler yüzey epitelyumu, gözyaşı filminde bulunan ve koruma işlevi gören α ve β defensinler, IgA, laktoferrin ve lizozim dahil olmak üzere antimikrobiyal faktörler üretir (McDermott 2013).

2.2. KURU GÖZ

TFOS DEWS II kuru göz tanımı:

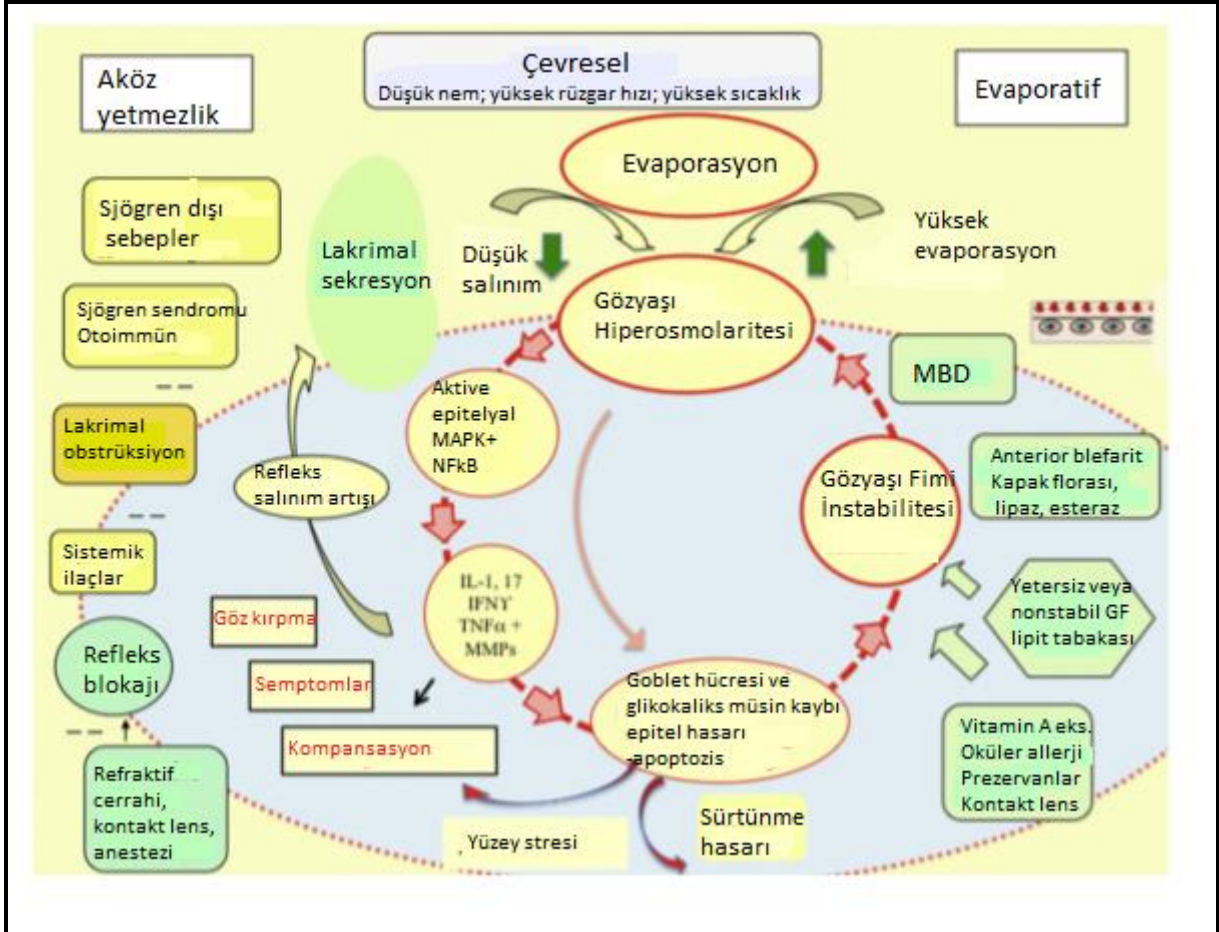
"Kuru göz, gözyaşı filmi homeostaz kaybı ile karakterize, gözyaşı filmi instabilitesi ve hiperosmolaritesi, oküler yüzey inflamasyonu ve hasarı ile seyreden ve etyolojide nöro-sensoriyal bozuklukların rol oynadığı oküler yüzeyin multifaktöriyel bir hastalığıdır." (Şekil 2.5) (Bron 2017, Craig 2017) .

Açık göz, sürekli olarak gözyaşı buharlaşması yoluyla kuruma stresine maruz kalır, ancak oküler yüzeyden gelen sinyallere yanıt olarak gözyaşı salgılanmasını ve dağılımını düzenleyen homeostatik mekanizmalar tarafından hasar görmekten korunur (Bron 2017). Kuru gözde bu mekanizmaların başarısızlığı kalitatif ve kantitatif gözyaşı eksikliğine yol açar.

Kuru gözde sebep ne olursa olsun, sonuç her zaman oküler yüzey inflamasyonudur. İnflamasyonu başlatan birçok faktör vardır. Gözyaşı hiperosmolaritesi, oküler yüzeyin kuruması, göz kırpma sırasında oluşan mikrotravma, gözyaşı ve kornea sinir liflerinden salınan destekleyici faktörlerin azalması, gözyaşı bezi ve göz kapaklarından salınan proinflamatuvar maddeler inflamasyonu başlatan faktörlerdendir. Gözyaşındaki büyüme faktörlerinin, vitamin A'nın ve korneadaki sinir liflerinden salınan nörotrofik faktörlerin eksikliğinin de inflamasyona katkısı olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon başladıktan sonra, hasarlanan epitel hücrelerinden açığa çıkan ve dilate konjonktiva damarlarından sızan lenfositlerin ürettiği sitokinlerle devam eder.

Oküler yüzey inflamasyonu gözyaşı hiperosmolaritesi ile birlikte (Bron 2017). Hiperosmolar stresin oküler yüzey epitelyumu üzerinde doğrudan proinflamatuvar etkisi vardır. Hiperosmolarite ilk olarak oküler yüzey epitel hücrelerindeki MAP kinaz ve NFκB sinyal yollarını aktive ederek, inflamatuvar sitokinler (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α) ve MMP-9 gibi proteazların oluşumunu sağlamaktadır (Li 2004, De Paiva 2006). Sonuçta hiperosmolar gözyaşı filmi ve oküler yüzey inflamasyonu oküler yüzeyde çeşitli değişikliklere sebep olur. Bunlar kornea, konjonktiva epitel hücrelerinde ve goblet hücrelerinde apoptozis, epitelde skuamöz metaplazi, glikokaliks kaybı olarak sıralanabilir (Yeh 2003). Ayrıca inflamasyonda artan sitokinler; epitelde keratinizasyona, hipoesteziye, mürin ekspresyonunun değişmesine ve kornea neovaskülarizasyonuna yol açarlar. Hücrelerdeki apoptoz gözyaşı filmi instabilitesine neden olur. Gözyaşı film instabilitesi ve hiperosmolarite ile indüklenen inflamasyon, aynı zamanda nörojenik kronik inflamasyona

ve artmış hastalık şiddetine de katkıda bulunur (Baudouin 2013). Azalan oküler yüzey ıslaklığı, gözyaşı filmi kırılma zamanının azalmasına yol açar ve oluşan kısır döngü; hiperosmolaritenin daha da artmasına neden olur (Bron 2017) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Kuru göz patogenezinde rol oynayan faktörler

(MBD: Meibomian bez disfonksiyonu, GF: Gözyaşı filmi)

Kuru göz hastalığı patofizyolojik olarak iki ana gruba ayrılır:

- 1) Aköz yetersizliğe ikincil gelişen kuru göz hastalığı
- 2) Evaporasyona ikincil gelişen kuru göz hastalığı

Her iki tip hastalık grubunda da patofizyolojideki temel mekanizma hiperosmolariteye bağlanmıştır. Evaporatif kuru göz hastalığında lakrimal bez fonksiyonu normal olmasına rağmen gözyaşı filmi lipit tabakasındaki yetersizlik nedeniyle artmış buharlaşmaya sekonder hiperosmolarite görülür. Aköz yetersizlikle seyreden kuru göz hastalığında ise evaporasyon normal olmasına rağmen azalmış lakrimal bez fonksiyonuna

bağlı yetersiz aköz sentezinden dolayı hiperosmolarite görülür. Meibomian bez disfonksiyonu evaporatif kuru göz hastalığının; yaşa bağlı gözyaşı disfonksiyonu da aköz yetmezlikle seyreden kuru göz hastalığının tipik örnekleridir. Ayrıca hem aköz eksiklik hem de evaporasyonun artması ile birlikte giden hibrid kuru göz hastalığı en yaygın formu oluşturur (Bron 2017).

Kuru göz hastalarında hafif, neredeyse subklinik bir tablo görülebileceği gibi ciddi oküler veya görsel morbidite ve bozulmuş yaşam kalitesi ile birlikte belirgin semptomlar da görülebilir. Kuru göz ile ilişkili semptomlar kum batma hissi, yabancı cisim hissi, rahatsızlık, yanma ve kaşıntıyı içerebilir ve genellikle uzun süreli görsel aktivite ile daha da kötüleşir. Kuru göz hastalığı görsel işlevi, araba kullanmak ve kitap okumak gibi günlük aktiviteyi, sosyal ve fiziksel iyiliği ve işyeri verimliliğini etkileyebilir (Mertzanis 2005, Paulsen 2014). İleri hastalıkta, kronik oküler ağrı ve hastalığın belirsiz seyri umutsuzluğa veya depresyona neden olabilir ve yaşam kalitesi üzerinde derin bir etkiye sahip olabilir (Friedman 2010).

Kuru göz için en önemli risk faktörleri ileri yaş ve kadın cinsiyettir (Stapleton 2017).

2.2.1. Kuru Göz Tanısı

2.2.1.1. Gözyaşı Filmi Stabilitesi Değerlendirilmesi

Klinik pratikte gözyaşı filmi stabilitesini değerlendirmek için en sık kullanılan test, gözyaşı filmi kırılma zamanıdır (GKZ). Gözyaşı film tabakası her göz kırpma ile oküler yüzeye yayılır, kırpmadan sonra incelmeye başlar ve yer yer kırılmaya başlar. Tam bir göz kırpma sonrası gözyaşı filmindeki ilk kırılmanın ortaya çıkmasına kadar geçen zaman aralığına GKZ denir.

2.2.1.1.1. Floreseinli Gözyaşı Kırılma Zamanı :

Gözyaşı filminin görünürlüğünü arttırmak için sodyum flöresein kullanılır. Floresein uygulaması sonrası göz kırpma ile boyanın oküler yüzeye dağılması sağlanır. Tam bir göz kırpma sonrasında bakılır, ardarda yapılan 3 ölçümün ortalaması alınır. Kırılma alanları, kobalt mavisi veya sarı filtreli bir yarıklı lamba biyomikroskop ile tespit edilir. GKZ'nin <10 sn'den az olması kuru göz lehine değerlendirilir.

2.2.1.1.2. Non-invasiv Gözyaşı Kırılma Zamanı (NGKZ):

Gözyaşı filmi stabilitesi flöresan, sıcaklık, nem ve hava gibi değişkenlerden etkilenebileceğinden; NGKZ ölçümleri hem klinik pratikte hem de bilimsel araştırmalarda daha popüler hale gelmiştir. NGKZ ölçümleri, ışıklı ızgara modelinin gözyaşı filminden speküler yansımaları değerlendirir (Wang 2018). Ayrıca korneal topografi sistemlerinin birçoğu ile oküler yüzeyden yansıyan plasido disk görüntülerinin değerlendirilmesiyle de ölçülebilir (Liu 1999).

NGKZ ölçümleri; üç kez doğal göz kırpmaya hareketinden sonra tekrar göz kırpmaya talimatı verinceye kadar göz kırpmaya ile alınır (Johnson 2007). NGKZ'nin duyarlılığı ve özgüllüğü, kullanılan spesifik tekniğe göre değişmekle beraber % 82-84 duyarlılık ve % 76-94 özgüllük değerleri bildirilmiştir (Hong 2013, Downie 2015). NGKZ sonuçlarının flöresele yapılan test sonuçlarından daha uzun olduğu bildirilmiştir (Nichols 2002, Mooi 2017). Nichols ve ark. (Nichols 2002) çalışmalarında NGKZ ölçümlerinin GKZ ölçümlerinden ortalama 3,7 sn daha uzun olduğunu bildirmişlerdir.

2.2.1.2. Gözyaşı Hacminin Değerlendirilmesi

2.2.1.2.1. Schirmer testi :

Schirmer kağıt şeridi 5 mm genişliğinde, 35 mm uzunluğundadır. Kenarından katlanarak, kornea hasarını önlemek amacıyla alt kapak 1/3 dış kısmına yerleştirilir. Schirmer değeri 5 dakikalık bir süreden sonra kağıdın ıslanan kısmının ölçülen uzunluğudur.

2.2.1.2.1.1. Schirmer I testi:

Topikal anestezi ile veya anestezi olmadan uygulanabilir. Topikal anestezi ile yapılan Schirmer I testinde bazal gözyaşı sekresyonu ölçülür. Topikal anestezi yapılmadan uygulanan Schirmer I testi, bazal ve refleks gözyaşı miktarının ölçümünü sağlar. Topikal anestezi yapılmadan uygulandığında 5 dakikada 5,5 mm'den az ıslanma olması aköz yetmezlik için tanı koydurucudur. Bu test nispeten spesifik olmasına rağmen, sensitivitesi zayıftır (AAO 2018/2019).

2.2.1.2.1.2. Schirmer II testi:

Refleks gözyaşı sekresyonunu ölçmeye yarar ve topikal anestezi ile yapılır. Nazal mukoza pamuk uçlu çubuklarla irrite edilir ve 5 dakika sonra filtre kağıdındaki ıslanma

miktarı değerlendirilir (Zeev 2014). 15 mm altındaki değerler patolojik olarak değerlendirilir.

Bu testlerin herhangi biri için izole anormal bir sonuç yanıltıcı olabilse de, tüm testlerdeki tutarlı sonuçlar aköz yetmezlikle seyreden kuru göz hastalığını düşündürmektedir (AAO 2018/2019).

2.2.1.3. Oküler Yüzeyde Hasar

2.2.1.3.1. Konjoktival İmpresyon Sitolojisi (KİS)

Konjoktival impresyon sitolojisi, konjoktival epitelyal hücre morfolojisi ve metaplazisi değerlendirilmesini, epitelyum hücrelerinin sitoplazmik ve nükleer özelliklerinin incelenmesini ve konjoktival goblet hücre yoğunluğunun değerlendirilmesini sağlar (Egbert 1977). İmpresyon sitolojisi nispeten basit ve pratik, invaziv olmayan bir tekniktir (Turan 2019). Kuru göz hastalığı dahil olmak üzere tüm oküler yüzey hastalıklarının tanısında kullanılabilirdiği gibi invaziv olmayan bir tetkik olduğundan; hastalık takibi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

Konjoktival impresyon sitolojisi için üzerinde porlar olan sellüloz asetat filtre kağıtları kullanılır. Bu kağıtların mat ve parlak yüzleri vardır. Kağıdın düzenli ve parlak olan yüzü konjoktivaya bastırıldığında sadece mukus, kaba ve mat yüzü bastırıldığında ise konjoktiva epitelinin yüzeyel bir veya birkaç hücre katı kağıt üzerine alınabilmektedir.

Sellüloz asetat filtre kağıtlarının kullanımı ile konjoktiva epitelinin en yüzeyel katmanından toplanan hücreler daha sonra mikroskopi, immünohistokimya, immüno blot analizi, polimeraz zincir reaksiyonu ve flow sitometrisi dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerle analiz edilebilir (Brignole 2001). Konjoktival impresyon sitolojisi analizi için kullanılan, kalitatif veya kantitatif sitolojik kriterlere dayanan farklı skuamöz metaplazi derecelendirme sistemleri mevcuttur. Yaygın olarak kullanılan Nelson sınıflama sisteminde; konjoktival epitelyal ve goblet hücrelerinin yoğunluğu, morfolojisi, sitoplazmik boyanma eğilimi ve çekirdek/sitoplazma oranı dikkate alınmaktadır .

2.2.1.3.1.1. Nelson Evreleme Sistemi

Evre 0: Epitel hücreleri küçük, oval veya yuvarlaktır ve birbirine sıkıca bağlıdır. Sitoplazmaları eozinofilik renklidir. Çekirdekler büyük ve bazofiliktir. Çekirdek/sitoplazma oranı 1/2'dir. Goblet hücreleri bol, dolgun ve ovaldir, periodic asit schiff (PAS) ile yoğun boyanmaktadır.

Evre 1: Epitel hücrelerinin sitoplazma kısmı eozinofilik renklidir. Epitel hücreleri hafifçe büyük ve köşelidir. Epitel hücreleri birbirlerinden ayrılmak üzeredirler. Çekirdekler daha küçüktür ve çekirdek/sitoplazma oranı 1/3'tür. Goblet hücreleri daha az yaygındır, ancak boyut ve şekil bakımından oldukça benzer olup dolgun ve oval şekillerini korurlar (goblet hücre kaybının erken dönemi).

Evre 2: Sitoplazmanın rengi değişir. Epitel hücreleri evre 1'e göre daha büyük ve daha köşelidir. Bazen çok çekirdekli olabilirler ve çekirdekleri küçüktür. Çekirdek/sitoplazma oranı 1/4 ile 1/5 arasındadır. Goblet hücreleri belirgin şekilde daha azdır, küçüktür ve hücre sınırları net değildir. PAS (+) boyanma özelliği azalır.

Evre 3: Epitel hücreleri çok büyük ve köşeli olup sitoplazmaları bazofilik boyanır. Hücrelerin çekirdekleri küçük ve piknotiktir, çoğu hücrede kaybolmuştur. Çekirdek/sitoplazma oranı 1/6'dır. Keratinize hücre görünümü mevcuttur. Goblet hücreleri yoktur (Nelson 1983; Singh 2005).

Sitolojik olarak Evre 0 ve 1 normal, Evre 2 ve 3 anormal olarak kabul edilir.

2.2.1.4. Semptomların Değerlendirilmesi

2.2.1.4.1. Oküler Yüzey Hastalık İndeksi Anketi

Oküler yüzey hastalık indeksi skorlaması için Türkçe validasyonu yapılan OSDI (Ocular Surface Disease Index) anketi kullanılır (Irkeç 2007).

Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OYHI) anketi 3 kısım toplam 12 sorudan oluşan bir ankettir. İlk kısım oküler bulguları, ikinci kısım görsel bulguları, üçüncü kısım ise çevresel etkiyi gösterir (Tablo 2.2) (Walt 2004). Sonuçlar 0-100 arası skalada değerlendirilir. Puan arttıkça kuru gözün ciddiyeti artmaktadır. Puanlamada 13-22 hafif, 22-31 orta, >31 yüksek olarak sınıflanır ve kuru gözün şiddeti belirlenir.

Kuru göz hastalığı ile ilişkili oküler yüzey rahatsızlığını ve görme semptomlarını, kuru göz hastalığının günlük işlev üzerindeki etkisini ve yaşam kalitesini ölçer. Ayrıca hastalığın takibinde ve tedavi cevabının değerlendirilmesinde faydalıdır (Schiffman 2000).

Tablo 2.2: Oküler yüzey hastalık indeksi 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"/>

2.2.1.5. Gözyaşı Osmolaritesi Ölçümü

Gözyaşı hiperosmolaritesi etiyolojiden bağımsız olarak kuru göz hastalığında ana mekanizmalardan biridir.

Gözyaşı osmolaritesi, gözyaşı içinde çözünmeyen lipit, protein, müsin gibi moleküller neticesinde oluşur. Elektrolitler de osmolarite regülasyonunda rol alır. Gözyaşı osmolaritesi donma noktasına göre ve elektrik iletkenliğine göre belirlenir. Günümüzde elektrik iletkenliğine göre ölçüm yapan TearLab osmolarite ölçüm cihazı tercih edilmektedir. Gözyaşı filminin inferior lateral menisküsünden alınan 50 nl gözyaşı miktarı ile hesaplanabilmektedir (Sullivan 2005). Gözyaşı osmolaritesi normal değeri 303-305 mOsm/l civarındadır. 316 mOsm/l üzerindeki değerler hiperosmolarite olarak değerlendirilir (Tomlinson 2006).

2.2.2. Kuru Göz Tedavisi

Kuru göz tedavisi basamaklardan oluşur.

Diyet değişiklikleri (esansiyel yağ asidi takviyesi gibi); gözkapığı hijyeni ve sıcak kompres, varsa blefarit tedavisi; suni gözyaşı; topikal kortikosteroid, siklosporin A gibi antiinflamatuvar ve immünmodulatuvarlar; otolog damlalar (otolog serum); oral sekretogoglar; terapötik kontakt lens uygulaması; cerrahi yaklaşımlar (punktum tıkaçı, amniyon membran transplantasyonu) tedavi seçeneklerinden sıkça kullanılanlardır (Jones 2017).

2.3. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uykuda solunum bozuklukları arasında en sık görülenidir (Ito 2015). Wisconsin Uyku Kohortu çalışmasında 30-60 yaş arasında OUAS prevalansı kadınlarda % 9 ve erkeklerde % 24 olarak gözlenmiştir (Young 1993). OUAS, uyku sırasında tekrarlayan kısmi veya tam üst hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak apne-hipopne atakları ve uykudan solunum durmasıyla uyanma ile karakterizedir (Guilleminault 2004).

Apne, bazal hava akımı amplitüdüne göre en az 10 saniye devam eden hava akışında % 90 ve üzerinde azalma olmasıdır.

Hipopne, % 3 ve üzerinde oksijen desatürasyonu ile hava akış genliğinde bazal değere göre % 30 ve üzerinde bir azalma olmasıdır ve en az 10 saniye boyunca devam eder (Duce 2015).

Arousal, uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklığa ani geçişler olmasıdır. Oksijen desatürasyonlarına cevaben solunumun normale dönmesi için oluşur, uyanmaya neden olup uyku kalitesini azaltır (Kushida 2005).

Klinik semptomlar, yumuşak damak, dil, parafaringeal yağ pedleri ve farinks lateral duvarlarının artan hacmine bağlı olarak üst hava yolunda anatomik bozuklukların ortaya çıkmasıyla görülür (Schwab 2003). Hastalarda tanıklı apne, uykusuzluk, gündüz aşırı uyku hali, gece horlamaları görülür.

Tanıda en sık kullanılan ve "altın standart" olan yöntem genellikle "uyku çalışması" olarak adlandırılan gece polisomnografisidir (PSG) (Guilleminault 2004). PSG, uyku sırasında nörofizyolojik, kardiovasküler, respiratuvar, fiziksel ve fizyolojik parametrelerin genellikle tüm gece boyunca, belli periyotlarda sürekli ve eş zamanlı kaydedilmesiyle elde edilir.

PSG'de

- 1- Beyin aktivitesi, (elektroensefalografi ile)
- 2- Göz hareketleri, (elektrookülografi ile)
- 3- Çene ve bacak hareketleri, (submental ve anterior tibial kas elektromiyografisi ile)
- 4- Kalp ritmi, (elektrokardiyografi ile)
- 5- Kan oksijen satürasyonu, (pulse oksimetre ile)
- 6- Torako-abdominal hareketler
- 7- Horlama varlığı
- 8- Yatış pozisyonu

9- Oronazal hava akımı satürasyonu gibi pek çok parametre için hastaya çeşitli elektrotlar bağlanır ve video kaydı alınır. Elde edilen bütün uyku ve solunum verileri kaydedilir ve hastada herhangi bir uyku bozukluğu olup olmadığı araştırılır (Schlosshan 2004). PSG yapılacak ortamda kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalı, ses yalıtımı tam olmalıdır. Oda karanlık olmalı, ısı değişimleri olmamalıdır.

Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması-3'e göre OUAS tanı kriterleri 3 bölümde incelenmiştir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: OUAS tanı kriterleri.

<p>A- Aşağıdakiler en az birisinin olması;</p> <ul style="list-style-type: none">- Gündüz uyku hali, sabahları dinlenmiş uyanamama, yorgunluk veya insomnia semptomları olması- Nefes durması veya boğularak uyanma hali varlığı- Eş veya uykuda gözleyen biri tarafından rutin horlama, soluk durması veya her ikisinin bildirilmesi- Hipertansiyon, duygudurum bozukluğu, bilişsel disfonksiyon, koroner arter hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon veya tip 2 diyabetes mellitus varlığı
<p>B- Polisomnografi veya taşınabilir cihazlar ile yapılan uyku testinde; 5 veya daha fazla obstrüktif ağırlıklı solunumsal olay izlenmesi</p>
<p>C- Polisomnografi veya taşınabilir cihazlar ile yapılan uyku testinde; 15 veya daha fazla obstrüktif ağırlıklı solunumsal olay izlenmesi</p>

A ve B kriterlerinin birlikte olması veya sadece C kriterinin olması durumunda OUAS teşhisi konulur (Sateia 2014).

OUAS, PSG'de her bir saat başına düşen apne-hipopne sayısına (apne-hipopne indeksi: AHİ) göre;

15 > AHİ ≥ 5 ise hafif OUAS

30 > AHİ ≥ 15 ise orta OUAS

AHİ ≥ 30 ise ağır OUAS şeklinde sınıflandırılır.

Özellikle orta yaşlı, fazla kilolu erkeklerde OUAS prevalansı yüksektir. Obezite ve artan yaş önemli risk faktörleridir (Gaines 2018). Vücut kitle indeksi 29 kg/m² üzerinde olanların OUAS'a 8 ila 12 kat daha eğilimli olduğu bildirilmiştir. OUAS eğilimini artıran risk faktörleri Tablo 2.4'de sıralanmıştır (Özkurt 2018).

Tablo 2.4: OUAS eğilimini artıran risk faktörleri.

İleri yaş
Erkek cinsiyet
Obezite
Üst hava yolunun yapısal anomalileri Mikrognati, retrognati, makroglossi Tonsil ve adenoid hipertrofisi
Boyun çevresi artışı (erkeklerde >43 cm, kadınlarda >40 cm)
Postmenapozal dönem
Endokrin bozukluklar Hipotiroidi, akromagali, polikistik over sendromu
Nazal konjesyon
Irksal, ailesel ve genetik faktörler
Sigara, alkol, sedatif hipnotik kullanımı
Eşlik eden kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar

OUAS'da uyku esnasında üst hava yolu kollapsı izlenir. Hava yolunun dilatatör kas tonusunun azalması, mekanik parafaringeal daralma ve obezite ile ilişkili akciğer hacminin azalması OUAS patofizyolojisine katkıda bulunur (Garvey 2015). Aralıklı hipoksi, hiperkapni, siklik desaturasyonlar, intratorasik basınçta büyük dalgalanmalarla artan solunum çabası, uykuda solunum durmasıyla ani uyanma, uyku bölünmesi, kan basıncı dalgalanmaları ve kalp atım hızı artışlarına sebep olan sempatik aktivasyon görülür (Guilleminault 2004, McNab 2007, Kohler 2010). Aralıklı hipokside; hipoksi ile antioksidan mekanizmaların azalması ve reoksijenizasyon dönemlerinde reaktif oksijen

ürünü üretimi artmasıyla oksidatif stres gelişir (Neri 2017). Bütün bunlar hipertansiyon, ateroskleroz, endotel ve otonomik disfonksiyona yol açar. Bu durum hastalarda koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, inme, konjestif kalp yetmezliği gelişmesine neden olabilir (Kohler 2015, Stansbury 2015). OUAS hastalarında pulmoner arteriyel hipertansiyon, kor pulmonale veya polisitemi de gelişebilir, bu da yıllık % 2 ila % 3 oranında mortaliteye yol açar (Peppard 2000).

Okülovasküler sağlık da bu mekanizmalardan benzer şekilde etkilenir (Dhillon 2007, Grover 2010). OUAS ile ilişkili glokom, santral seröz koryoretinopati, retinal ven oklüzyonu, optik nöropati, nonarteritik ön iskemik optik nöropati ve papilloödem tanımlanmıştır (Purvin 2000, Mojon 2002, Kloos 2008, Glacet-Bernard 2010, Liu 2016). OUAS ile birlikteliği bildirilmiş oküler yüzey hastalıkları da mevcuttur (Culbertson 1994, Mojon 1999, Bron 2003, Acar 2013, Huerva 2014).

2.3.1. OUAS Tedavisi

OUAS tedavisinde; kilo vermek, alkol ve sedatiflerden kaçınmak, sigarayı bırakmak ve uyku pozisyonunu düzeltmek gibi konservatif yöntemler semptom kontrolünü sağlayabilir, ancak orta ve şiddetli hastalıkta yetersizdir. OUAS tedavisinde; oral cihazlar ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) gibi orta düzey müdahaleler; anatomik obstrüksiyonların cerrahi olarak giderilmesi dahil olmak üzere radikal yaklaşımlar yer alır (Sutherland 2019). Radikal yaklaşımlar arasında mandibular ilerletme cihazları, bariatrik cerrahi, üst hava yolu stimülasyon cihazları ve orofaringeal cerrahi bulunmaktadır (Lorenzi-Filho 2017, West 2018). OUAS için altın standart tedavi yöntemi CPAP'tır. CPAP atmosferik basınca göre pozitif olan intralüminal bir basınç vererek "pnömatik destek" sağlar. Böylece uyku sırasında hava yolunun sürekli açıklığını sağlayarak hipoksiyi düzeltir.

Bir hastaya OUAS teşhisi konulduktan sonra, hastada hava yolu açıklığının korunması için en uygun basıncı belirlemek üzere pozitif basıncın ayarlandığı, titrasyon uygulanması yapılır. Hasta PSG'den sonra titrasyon için ayrı bir gece hastanede yatırılır ve CPAP tedavisi için uygun basınç değeri belirlenir.

CPAP, OUAS'da hasta semptomlarını iyileştirmede ve yaşam kalitesini artırmada etkili bir tedavidir (Sharples 2016). Aynı zamanda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi ve nörokognitif sekeli azaltmada da etkili olduğu gösterilmiştir (Kushida 2006).

Çalışmalar minimal semptomatik veya daha hafif OUAS olanlarda bile CPAP tedavisi ile uyku hali ve yaşam kalitesinde iyileşmeler olduğunu göstermektedir (Craig 2012).

OUAS ile birlikte görülen kronik oküler yüzey irritasyonuna yönelik konservatif tedavi seçenekleri; lubrikan damlalar ve merhemler, gece kullanılan göz kalkanları, göz kapağı bantları, topikal steroidler, kapak hijyeni ve punktum tıkaçı uygulamasından oluşur (Leibovitch 2006, Pham 2007, Ezra 2010). Bununla birlikte, konservatif tıbbi tedavi semptomları hafifletmek için yetersiz kalabilir. Lateral tarsal strip, lateral 1/4-1/3 kapak kenarının tam kalınlıkta horizontal kısaltılması uygulanabilen cerrahi prosedürlerdir (Valenzuela 2005). Yüzü yukarı bakacak şekilde uyumak ve göz kaşırmaktan kaçınmak göz kapaklarındaki mekanik stresi azaltabilir. OUAS hastalarının sadece CPAP ile ve yüz yukarı uyku pozisyonu ile tedavi etmek oküler belirtileri ve semptomları azaltabilir (Acar 2014).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 03.11.2017 tarih ve 2017/1051 sayılı onayı ile yapıldı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi'nce 181218010 proje numarası ile maddi yönden desteklendi.

Çalışma prospektif-randomize ve karşılaştırmalı olarak planlandı. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı'nda, Kasım 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında yapıldı. Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne göre yürütüldü ve çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı gönüllülerden Helsinki Bildirgesi'ne uygun aydınlatılmış yazılı onam alındı.

3.1. Hasta ve Gönüllülerinin Seçimi

Hasta grubu, Kasım 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğine horlama, uykuda soluk durması, gündüz aşırı uyku hali şikayetleriyle başvuran ve Uyku Laboratuvarı'nda PSG uygulamasından sonra OUAS tanısı konan 20-80 yaş arası hastalardan oluşturuldu. Daha önceden bilinen herhangi bir oküler yüzey bozukluğu, oküler cerrahi öyküsü olan hastalar, OUAS ve hipertansiyon dışında sistemik hastalığı olanlar, gevşek göz kapağı sendromu (GGKS) olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Ayrıca çalışmaya dahil edilen OUAS hastalarına henüz CPAP tedavisi başlanmamıştı.

Kontrol grubu ise aynı tarihler arasında ve rutin göz muayenesi için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Göz polikliniğine başvuran; gündüz aşırı yorgunluk, horlama, tanıklı apne gibi şikayetleri olmayan benzer yaş grubundaki sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Daha önceden bilinen herhangi bir oküler yüzey bozukluğu olan hastalar, oküler cerrahi öyküsü olan hastalar, GGKS olanlar, herhangi bir sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmaya PSG sonucuna göre OUAS tanısı konan 77 hasta ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 29 kişi dahil edildi.

OUAS hastaları AHİ sonucuna göre ;

Grup I, AHİ değeri 5-15 olan 23 hasta hafif dereceli OUAS,

Grup II, AHİ değeri 15-30 olan 27 hasta orta dereceli OUAS,

Grup III, AHİ değeri ≥ 30 olan 27 hasta ağır dereceli OUAS olarak sınıflandırıldı.

Grup IV ise sağlıklı gönüllülerden oluşan 29 olgudan oluştu.

Toplamda 106 olgunun 212 gözü çalışmaya dâhil edildi.

3.2. Uygulama

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Dr. İG tarafından Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi, göz dibi muayenesi, göz içi basıncı ölçümünü içeren göz muayenesi yapıldı. Ayrıca OYHİ anketi, GKZ tayini, Schirmer I testi ve KİS incelemesi yapıldı (Dr. İG tarafından)

Tüm hastalara OYHİ anketi yapıldıktan sonra floureseinli GKZ değerlendirildi, ardından topikal anestezi uygulanmadan Schirmer I testi yapıldı ve en son KİS için örnekler alındı. Yapılan bu işlemlerin birbirini etkilememesi için testler 30 dakika ara verilerek uygulandı.

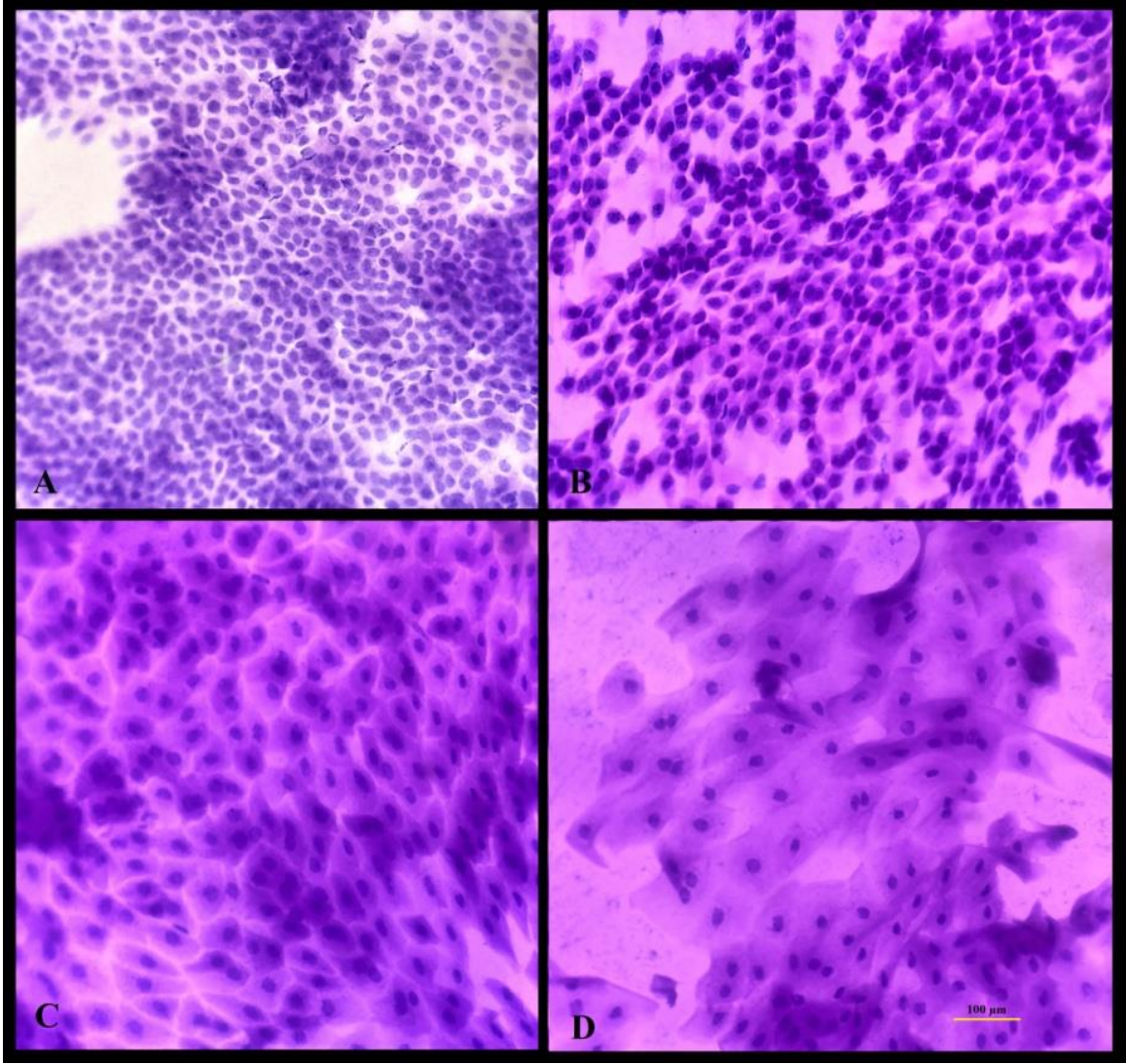
OYHİ anketinde ilk bölümde 5, ikinci bölümde 4, üçüncü bölümde ise 3 soru yöneltildi. Her bölümdeki oküler semptomlar, sıklığına göre 0-4 arası puanlandırıldı (0:Hiçbir zaman, 1:Bazen, 2:Günün yarısı, 3:Çoğu zaman, 4:Her zaman). [Toplam puan x 25 / geçerli soru sayısı] işlemi ile 0-100 arası değişen OYHİ skoru elde edildi.

Gözyaşı kırılma zamanı değerlendirmesi için bir floresein şeridi bir damla fizyolojik salin ile ıslatılarak alt fornikse dokunduruldu ve hastadan üç defa göz kırpması istendi. Ardından hastadan göz kırpmadan ileri doğru bakması istendi. Biyomikroskopta kobalt mavisi ile kornea izlenirken son göz kırpma ile korneada ilk kuru nokta çıkışı arasındaki zaman GKZ olarak değerlendirildi. Ardı sıra yapılan üç ölçümün ortalaması kaydedildi. 10 saniye altı değerler kuru göz lehine değerlendirildi.

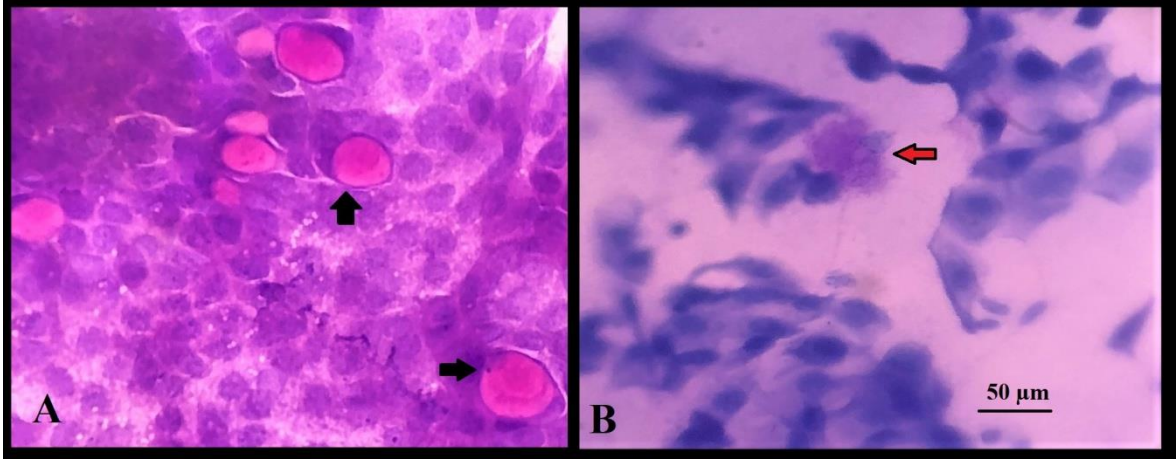
Schirmer I testinde 5 mm x 35 mm'lik filtre kağıdı, topikal anestezi yapılmadan alt kapağın 1/3 dış kısmındaki konjonktival fornikse korneaya dokunmamaya özen göstererek yerleştirildi. Beş dakika sonra, kâğıttaki ıslanma miktarı mm olarak kaydedildi. 5 mm ve altındaki değerler anormal kabul edildi.

İmpresyon sitolojisi için selüloz asetat filtre kağıtları 3x4 mm, dikdörtgen şeklinde kesilip hazırlandı. KİS örnekleri, hastaların temporal interpalpebral bulbar konjonktivasından elde edildi. Örnek temini için önce bir damla proparakain % 0,5 damlatıldı. Anestezik damlatıldıktan üç dakika sonra hastadan alt burun ucuna bakması istendi, selüloz asetat filtre kağıdının mat yüzü limbustan 5 mm uzaklıktaki konjonktivanın üzerine nazikçe bastırıldı. 5 saniye sonra çıkarılan filtre kâğıdı 1:1:20 oranında asetik asit, % 37 formaldehit ve % 70 etil alkol içeren fiksasyon solüsyonunun içinde muhafaza edildi. Ardından örneklerin Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalında değerlendirilmesi yapıldı.

Konjonktivadan selüloz asetat kağıdıyla alınan ve ayrı flakonlarda fikse edilen örnekler, PAS ve Hematoksilen eozin (HE) ile boyandı. PAS-HE yöntemi kullanılarak boyanan selüloz asetat kâğıtları, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda Olympus Bx43 direk ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Kırk büyütme objektif altında 5 ayrı alanda çekirdek sitoplazma oranı, çekirdeğin histolojik özellikleri (büyüklüğü ve şekli), sitoplazmanın eozinofilik olarak boyanma derecesi, hücreler arası bağlantıların varlığı, goblet hücrelerin PAS ile boyanması, goblet hücre çekirdeklerinin şekli değerlendirildi. Goblet hücreleri sayılarak, bir büyük büyütme alanındaki hücre sayısı milimetre kare başına düşen hücre sayısı olarak değerlendirildi. Sitolojik değişiklikler daha önce belirtilen Nelson sistemine göre 0 ve 3 arasında evrelendirildi (Resim 3.1, Resim 3.2).



Resim 3.1: K15 H&E,X200 A) Grade 0; epitel hücrelerinin küçük ve yuvarlak, çekirdeklerin büyük olduğu görülüyor B) Grade 1; epitel hücrelerinin hafifçe büyük ve köşeli, çekirdeklerin daha küçük olduğu, goblet hücrelerinin sayıca azaldığı görülüyor C) Grade 2; epitel hücrelerinin daha büyük ve köşeli, çekirdeklerin grade 1'dekinden daha küçük olduğu, goblet hücrelerinin önemli ölçüde azaldığı görülüyor D) Grade 3; epitel hücrelerinin büyük ve köşeli, çekirdeklerin küçük ve piknotik olduğu, goblet hücrelerinde total kayıp olduğu görülüyor



Resim 3.2: KİS PAS,X600 A) Grade 0; skuamöz hücrelerde stoplazma oranı düşük olup goblet hücrelerinin (siyah ok) sayıca fazlalığı dikkat çekiyor B) Grade 2; skuamöz hücrelerde stoplazma oranının arttığı goblet hücrelerinin (kırmızı ok) sayıca oldukça az olduğu görülüyor.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmada değerlendirilen katılımcıların demografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla ortalama, standart sapma ve yüzde gibi betimleyici istatistiksel yöntemler kullanıldı. Gruplar arasında oransal verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Analizi kullanıldı. OUAS hastalığı olan gruplar ve kontrol grupları arasında denek sayıları 30'un altına düşen veya normal dağılım hipotezini karşılamayan verilerde Kruskal Wallis analizi, ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Buna ek olarak normal dağılım hipotezini karşılayan ve denek sayıları 30'u aşan verilerde Tek Yönlü Anova Analizi, ikili karşılaştırmalar için Tukey Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla normal dağılan verilerde Pearson Korelasyon, normal dağılım hipotezini karşılamayan verilerde Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Normal dağılım için basıklık ve çarpıklık değerlerinin ± 1.5 aralığında olması kabul edildi. Verilerin analiz edilmesinde IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

OUAS hastaları hafif dereceli OUAS (Grup I), orta dereceli OUAS (Grup II), ağır dereceli OUAS (Grup III) ve kontrol grubu (Grup IV) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Her bir göz için OYHI anketi, GKZ, Schirmer I, KIS verileri değerlendirildi.

Grup I'de hastaların 14'ü erkek (%60.9) 9'u kadın (%39.1); grup II'de hastaların 22'si erkek (%81.5) 5'i kadın (%18.5); grup III'te hastaların 21'i erkek (%77.8) 6'sı kadın (%22.2); grup IV'de hastaların 16'sı erkek (%55.2) 13'ü kadın (%44.8) idi. Dört grup arasında cinsiyet oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı ($X^2=0.10$, $p=0.101$), aynı şekilde ikili karşılaştırmada da gruplar arasında cinsiyet oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$) görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 : Cinsiyet oranları ve gruplar arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması.

CİNSİYET	GRUP I		GRUP II		GRUP III		GRUP IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Erkek	14	60.9	22	81.5	21	77.8	16	55.2
Kadın	9	39.1	5	18.5	6	22.2	13	44.8

Yaş ortalamasının Grup I'de 47.57 ± 10.52 yıl (27-68 yıl), Grup II'de 47.26 ± 11.51 yıl (24-73 yıl), Grup III'de 51.26 ± 12.09 yıl (27-74 yıl), Grup IV'de 42.86 ± 12.54 yıl (26-75 yıl) olduğu bulundu. Dört grup arasında yaş ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu ($X^2=8.05$, $p=0.045$) bulundu. İkili karşılaştırmalara göre Grup III'teki yaş ortalamasının Grup IV'teki yaş ortalamasından anlamlı derecede farklı olduğu ($p<0.05$) bulundu (Tablo 4.2). Yaş ortalaması açısından diğer gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark olmadığı izlendi.

Tablo 4.2 : Gruplar arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması.

	n	YAŞ (yıl) Ort.±Ss. (Minimum-Maximum)	X^2		İkili karşılaştırma		
					I	II	III
GRUP I	23	47.57 ± 10.52 (27.00-68.00)	8.06*	I	-		
GRUP II	27	47.26 ± 11.51 (24.00-73.00)		II	AD		
GRUP III	27	51.26 ± 12.09 (27.00-74.00)		III	AD	AD	
GRUP IV	29	42.86 ± 12.54 (26.00-75.00)		IV	AD	AD	<0,05

* $p=0,045$, X^2 =Kruskal Wallis testi, Ort.=Ortalama, Ss.=Standart Sapma

Polisomnografi tetkiki neticesinde AHİ değerlerine göre 3 gruba ayrılan OUAS hastalarından; AHİ ortalamasının grup I'de 9.80±2.76 (5.30-14.60), grup II'de 20.02±3.39 (15.10-27.90), grup III'de 50.56±19.56 (30.7-119) olduğu görüldü. Üç grup arasında AHİ ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu ($X^2=63.52$, $p<0.001$) bulundu. İkili karşılaştırmalarda da AHİ değerlerinin üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu ($p<0.001$) bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 : Gruplar arasında AHİ ortalamalarının karşılaştırılması.

	n	AHİ DEĞERİ Ort.±Ss. (Minimum-Maximum)	X^2		İkili karşılaştırma	
					I	II
GRUP I	23	9.80±2.76 (5.30-14.60)	63,52*	I	-	
GRUP II	27	20.02±3.39 (15.10-27.90)		II	<0.001	
GRUP III	27	50.56±19.56 (30.7-119)		III	<0.001	<0.001

* $p<0,001$, X^2 =Kruskal Wallis testi, Ort.=Ortalama, Ss.=Standart Sapma, İkili Karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Grup I'de hastaların %17.4'ünde, grup II'de hastaların %14.8'inde, grup III'de hastaların %33.3'ünde hipertansiyon hastalığı mevcuttu. Grup IV'deki hastaların hipertansiyon dahil ek hastalığı yoktu. Dört grup arasında hipertansiyon oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu ($X^2=11.60$, $p=0.009$) bulundu. İkili karşılaştırmalarda grup IV'deki hipertansiyon oranının; grup I, II ve III'deki hipertansiyon oranına göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0.05$) bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 : Gruplardaki ek hastalık oranları.

	Hipertansiyon Hastalığı					İkili karşılaştırma		
	Yok		Var			I	II	III
	n	%	n	%				
GRUP I	19	82.6	4	17.4	I	-		
GRUP II	23	85.2	4	14.8	II	AD		
GRUP III	18	66.7	9	33.3	III	AD	AD	
GRUP IV	29	100.0	0	0.0	IV	<0.05	<0.05	<0.05

X^2 =Ki-Kare Analizi, $X^2=11.60$, $p=0.009$

OUAS hastaları grubu ve kontrol grubu şeklinde ikiye ayrılıp OYHİ anketi, GKZ, Schirmer I, KİS skoru verileri değerlendirildi. OYHİ skoru ortalaması OUAS grubunda 19.35 ± 18.47 , kontrol grubunda 12.76 ± 14.71 idi. OYHİ skoru ortalamasının, OUAS grubunda kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p=0.015$). GKZ ortalaması OUAS grubunda 7.40 ± 4.96 sn, kontrol grubunda 9.83 ± 5.03 sn idi. GKZ ortalamasının, OUAS grubunda kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p=0.002$). Schirmer I ortalaması OUAS grubunda 10.75 ± 8.16 mm, kontrol grubunda 15.03 ± 10.16 mm idi. Schirmer I ortalamasının, OUAS grubunda kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p=0.002$). KİS skoru ortalaması OUAS grubunda 1.44 ± 0.82 , kontrol grubunda 0.47 ± 0.60 idi. KİS skoru ortalamasının, OUAS grubunda kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 : OUAS grubu ve kontrol grubu arasında OYHİ, GKZ, Schirmer I, KİS skoru ortalamalarının karşılaştırılması.

	GRUP I,II ve III	GRUP IV	t	p
	Ort.±Ss. (Minimum-Maximum)	Ort.±Ss. (Minimum-Maximum)		
OYHİ SKORU	19.35 ± 18.47 (0.0-77.70)	12.76 ± 14.71 (0.0-41.65)	2.44	0.015
GKZ (sn)	7.40 ± 4.96 (1.0-20.0)	9.83 ± 5.03 (3.0-23.0)	-3.16	0.002
SCHIRMER I (mm)	10.75 ± 8.16 (1.0-35.0)	15.03 ± 10.16 (1.0-35.0)	-3.18	0.002
KİS SKORU	1.44 ± 0.82 (0.0-3.0)	0.47 ± 0.60 (0.0-2.0)	8.30	<0.001

OYHİ skoru ortalaması grup I'de 11.52 ± 12.95 (0-44.40), grup II'de 25.06 ± 19.45 (0-75), grup III'de 20.31 ± 19.87 (0-77.70) ve grup IV'de 12.76 ± 14.84 (0-41.65) idi. OYHİ skoru ortalamalarının dört grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu ($X^2=10.50$, $p=0.015$) bulundu. İkili karşılaştırmalara göre grup II'de OYHİ ortalamalarının; grup I'deki ($p<0.05$) ve grup IV'deki ($p<0.05$) OYHİ ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. OYHİ skoru ortalaması; grup III'de, grup I ve IV'dekinden daha yüksekti, ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu. Ayrıca grup II ile III ve grup I ile IV arasında OYHİ skorunun istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 : Gruplar arasında OYHİ skoru ortalamalarının karşılaştırılması.

	n	OYHİ SKORU Ort.±Ss. (Minimum-Maximum)	X ²		İkili karşılaştırma		
					I	II	III
GRUP I	23	11.52±12.95 (0 -44.40)	10.50*	I	-	<0.05	
GRUP II	27	25.06±19.45 (0 -75)		II	AD	-	
GRUP III	27	20.31±19.87 (0 -77.70)		III	AD	AD	-
GRUP IV	29	12.76±14.84 (0 -41.65)		IV	AD	<0.05	AD

*p=0,015, X²=Kruskal Wallis testi, Ort.=Ortalama, Ss.=Standart Sapma, AD=Anlamlı Değil, İkili Karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

GKZ ortalama değeri; grup I'de 11.04±6.22 sn (3 -20), grup II'de 6.26±3.48 sn (1 -16), grup III'de 5.44±3.09 sn (1 -10), grup IV'de 9.83±5.03 sn (3 -23) idi. Dört grup arasında GKZ ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu (X²=38.67, p<0.001) bulundu. İkili karşılaştırmalarda grup II'de GKZ ortalamasının, grup I (p<0,05) ve grup IV'deki (p<0,01) GKZ ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu. Ayrıca grup III'deki GKZ ortalamasının; grup I (p<0.01) ve grup IV'dekinden (p<0.01) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu. GKZ ortalamasının grup III'de, grup II'dekinden daha düşük olduğu ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Aynı zamanda grup I ve grup IV'de GKZ ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark göstermediği görüldü. (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 : Gruplar arasında GKZ ortalamalarının karşılaştırılması.

	n	GKZ DEĞERİ (sn) Ort.±Ss. (Minimum-Maximum)	X ²		İkili karşılaştırmalar		
					I	II	III
GRUP I	46	11.04±6.22 (3 -20)	38.67*	I			
GRUP II	54	6.26±3.48 (1 -16)		II	<0.01		
GRUP III	54	5.44±3.09 (1 -10)		III	<0.01		
GRUP IV	58	9.83±5.03 (3 -23)		IV	AD	<0.01	<0.01

*p<0,001, X²=Kruskal Wallis testi, Ort.=Ortalama, Ss.=Standart Sapma, İkili Karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Schirmer I testi ortalaması, grup I'de 13.39 ± 8.80 mm (3.0-35.0), grup II'de 9.85 ± 7.81 mm (1.0-30.0), grup III'de 9.41 ± 7.53 mm (2.0-35.0), grup IV'de 15.03 ± 10.16 mm (1.0-35.0) idi. Dört grup arasında Schirmer I ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu ($X^2=15.24$, $p<0.002$) bulundu. Schirmer I ortalaması grup II'de, grup I'deki ($p<0.05$) ve grup IV'dekinden ($p<0.01$) istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük bulundu. Ayrıca grup III'deki Schirmer I testi ortalaması; grup I'deki ($p<0.01$) ve grup IV'dekinden ($p<0.01$) istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük bulundu. Bunlara ek olarak Schirmer I ortalamalarının; grup I'de, grup IV'den daha düşük ve grup III'de, grup II'den daha düşük olduğu ancak bunların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 : Gruplar arasında Schirmer I değeri ortalamalarının karşılaştırılması.

	n	SCHIRMER I TESTİ (mm) Ort.±Ss.(Minimum-Maximum)	X^2		İkili karşılaştırmalar		
					I	II	III
GRUP I	46	13.39±8.80 (3.0-35.0)	15.24*	I	-		
GRUP II	54	9.85±7.81 (1.0-30.0)		II	<0.05		
GRUP III	46	9.41±7.53 (2.0-35.0)		III	<0.01	AD	
GRUP IV	58	15.03±10.16 (1.0-35.0)		IV	AD	<0.01	<0.01

* $p=0,002$, X^2 =Kruskal Wallis testi, Ort.=Ortalama, Ss.=Standart Sapma, AD=Anlamlı Değil, İkili Karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

KİS skoru ortalamaları değerlendirildiğinde; grup I'de 0.89 ± 0.74 (0-2), grup II'de 1.52 ± 0.75 (0-3), grup III'de 1.83 ± 0.69 (1-3), grup IV'de 0.47 ± 0.60 (0-2) idi. Dört grup arasında KİS skoru ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu ($F=43.51$, $p<0.001$) bulundu. Grup I ile grup IV ($p<0,05$) karşılaştırıldığında KİS skoru ortalamalarının grup I'de istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Grup II'de KİS skoru ortalamalarının sırasıyla grup I ($p<0,01$) ve grup IV'den ($p<0,01$) istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca grup III'de KİS skoru ortalamalarının grup I ($p<0,01$) ve grup IV'dekinden ($p<0,01$) istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Ek olarak grup III'de KİS skoru ortalamalarının grup II'dekinden yüksek olduğu, ancak bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 : Gruplar arasında KİS skoru ortalamalarının karşılaştırılması.

	n	KİS SKORU Ort.±Ss.(Minimum-Maximum)	F		İkili karşılaştırmalar		
					I	II	III
GRUP I	46	0.89±0.74 (0-2)	43.51*	I			
GRUP II	54	1.52±0.75 (0-3)		II	<0.01		AD
GRUP III	54	1.83±0.69 (1-3)		III	<0.01		
GRUP IV	58	0.47±0.60 (0-2)		IV	<0.05	<0.01	<0.01

*p<0,001, F=Tek Yönlü ANOVA Analizi, Ort.=Ortalama, Ss.=Standart Sapma, AD=Anlamli Değil, İkili Karşılaştırmalar Tukey Testi ile yapılmıştır.

Çalışmamızda OUAS grupları ve kontrol grubunda; OYHİ, GKZ, Schirmer I, KİS verilerinin arasında korelasyon bulunup bulunmadığını değerlendirmek amacıyla analizler yapıldı.

Ağır, orta, hafif şiddetli OUAS grubu ve kontrol grubunda GKZ değerlerinin; Schirmer I değerleri ile istatistiksel açıdan anlamlı derecede pozitif (sırasıyla (r=0.405, p=0.002), (r=0.593, p<0.001), (r=0.766, p<0.001), (r=0.36, p=0.005)). KİS skoru ile istatistiksel açıdan anlamlı derecede negatif korelasyon gösterdiği bulundu (sırasıyla (r=-0.343, p=0.011), (r=-0.511, p<0.001), (r=-0.519, p<0.001), (r=-0.305, p=0.020) (Tablo 4.10, 4.11).

Dört grupta da GKZ değerlerinin OYHİ skoruyla negatif korelasyon gösterdiği ancak bu ilişkinin sadece hafif şiddetli OUAS grubunda istatistik olarak anlamlı olduğu bulundu (sırasıyla (r=-0.297, p=0.133), (r=-0.015, p=0.942), (r=-0.605, p=0.002), (r=-0.323, p=0.087)) (Tablo 4.10, 4.11).

Dört grupta Schirmer I verilerinin KİS skoru ile negatif korelasyon gösterdiği ve bunun kontrol grubu haricinde kalan üç grupta istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu (sırasıyla (r=-0.386, p=0.002), (r=-0.514, p<0.001), (r=-0.404, p=0.005), (r=-0.245, p=0.064)). Ayrıca hafif şiddetli OUAS grubunda, Schirmer I ve OYHİ verileri arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede negatif korelasyon olduğu bulundu (r=-0.556,p=0.006)(Tablo4.10,4.11).

Tablo 4.10 : GKZ, Schirmer I ve KİS skorları arasındaki ilişki.

			GKZ	SCHIRMER I
GRUP I (n=46)	GKZ	r	-	
		p	-	
	SCHIRMER I	r	0.766	-
		p	<0.001^a	-
	KİS SKORU	r	-0.519	-0.404
		p	<0.001^a	0.005
GRUP II (n=54)	GKZ	r	-	
		p	-	
	SCHIRMER I	r	0.593	-
		p	<0.001	-
	KİS SKORU	r	-0.511	-0.514
		p	<0.001	<0.001
GRUP III (n=54)	GKZ	r	-	
		p	-	
	SCHIRMER I	r	0.405	-
		p	0.002^a	-
	KİS SKORU	r	-0.343	-0.386
		p	0.011	0.002^a
GRUP IV (n=58)	GKZ	r	-	
		p	-	
	SCHIRMER I	r	0.360	-
		p	0.005	-
	KİS SKORU	r	-0.305	-0.245
		p	0.020	0.064

a=Spearman Korelasyon Analizi

Tablo 4.11: OYHİ ile GKZ, Schirmer I ve KİS skorları arasındaki ilişki.

			OYHİ SKORU
GRUP I (n=23)	GKZ	r	-0.605
		p	0.002
	SCHIRMER I	r	-0.556
		p	0.006
	KİS SKORU	r	0.412
		p	0.051
GRUP II (n=27)	GKZ	r	-0.015
		p	0.942
	SCHIRMER I	r	0.030
		p	0.882
	KİS SKORU	r	-0.221
		p	0.269
GRUP III (n=27)	GKZ	r	-0.297
		p	0.002
	SCHIRMER I	r	-0.556
		p	0.006
	KİS SKORU	r	0.412
		p	0.051
GRUP IV (n=29)	GKZ	r	-0.323
		p	0.087
	SCHIRMER I	r	0.000
		p	0.998
	KİS SKORU	r	0.179
		p	0.354

OUAS gruplarında yer alan hastalardan elde edilen OYHİ, GKZ, Schirmer I ve KİS skoru verileri korelasyon açısından analiz edildi.

OUAS hastalarında AHİ değerleri ile; GKZ ($r=-0.32$, $p=0.005$) arasında negatif ve KİS skorları ($r=0.43$, $p<0.001$) arasında pozitif korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu. AHİ değerleri ile; OYHİ ($r=0.12$, $p=0.289$) arasında pozitif ve Schirmer I ($r=-0.095$, $p=0.409$) arasında negatif korelasyon olduğu görülürken, bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu.

OUAS hastalarında OYHİ ile; GKZ ($r=-0.41$, $p<0.001$) ve Schirmer I değerleri ($r=-0.24$, $p=0.036$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede negatif korelasyon olduğu bulundu. OYHİ ile KİS skorları arasında ($r=0.22$, $p=0.057$) pozitif bir korelasyon olduğu, ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu.

OUAS hastalarında GKZ ile Schirmer I değerleri ($r=0.62$, $p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon olduğu bulundu.

OUAS hastalarında KİS skorları ile; GKZ ($r=-0.57$, $p<0.001$) ve Schirmer I değerleri ($r=-0.48$, $p<0.001$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede negatif korelasyon olduğu bulundu (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 : OUAS hastalarında OYHİ skoru, GKZ, Schirmer I ve KİS skoru arasındaki ilişki.

		AHİ	OYHİ SKORU	GKZ	SCHIRMER I
AHİ	r	-			
	p	-			
OYHI SKORU	r	0.12			
	p	0.289			
GKZ	r	-0.32	-0.41		
	p	0.005	<0.001		
SCHIRMER I	r	-0.095	-0.24	0.62	
	p	0.409	0.036	<0.001	
KİS SKORU	r	0.43	0.22	-0.57	-0.48
	p	<0.001	0.057	<0.001	<0.001

5. TARTIŞMA

OUAS'ta uzun süre devam eden aralıklı hipoksi, kronik sistemik inflamatuvar bir durumu ve immünolojik değişiklikleri tetiklemektedir. Aktive olan inflamatuvar yolların altta yatan patofizyolojik mekanizmaları oluşturduğu düşünölmektedir (Ryan 2005, Vakıl 2018). OUAS'ta hipoksemik stres, reoksijenizasyon ile daha da artar ve reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur, sempatik aktiviteyi artırır ve inflamasyon daha belirgin hale gelir (Destors 2017). İnterlökin-1 (IL -1), IL-6, IL-8, Tümör Nekroz Faktörü alfa (TNFa) ve Fas reseptör pozitif lenfositler gibi artmış proinflamatuvar sitokin düzeylerinin OUAS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ciftci 2004, de Lima 2016, Domagała-Kulawik 2019).

Kuru göz de, patogeneğinde enflamasyonun esas rol oynadığı, oküler yüzeyin enflamatuvar bir hastalığıdır (Bron 2017). Oküler yüzey enflamasyonu, gözyaşı osmolaritesinde artışa, lakrimal bezden salgılanan proenflamatuvar sitokinlerin oküler yüzeyde birikmesine ve gözyaşı temizlenmesinde gecikmeye bağlı olarak gelişebilir (Bozkurt 2013). Enflamasyonun kendisi de oküler yüzeyde hasara yol açması nedeniyle kritik bir rol oynar (Bron 2017). Dilate konjonktival venler ve oküler yüzeyin hasarlı epitelyum hücrelerinden salgılanan sitokinler de enflamasyona neden olmaktadır (Stern 2002). Bu nedenle, OUAS hastalarında kronik enflamasyonun, oküler yüzey değişiklikleri ile de ilişkili olabileceği düşünölmüştür. Literatürde, bazı ön segment hastalıklarının OUAS'a eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu hastalıklar arasında keratit, tekrarlayan korneal erozyonlar, papiller konjonktivit, keratokonus, konjonktivaşalazis, gevşek göz kapağı sendromu, nokturnal lagofthalmus, punktat epitelyal keratopati ve kuru göz bulunur (Culbertson 1994, Mojon 1999, Bron 2003, Waller 2008, Acar 2013, Huerva 2014, Karaca 2016, West 2016, Acar 2018, Kaya 2018).

Mojon ve ark. (Mojon 1999) OUAS hastalarında oküler yüzey bulgularına bakmış ve GKZ'de azalma saptamışlardır. Ayrıca OUAS şiddeti ile GKZ değeri arasında gözyaşı evaporasyonuna yatkınlığı gösteren negatif bir korelasyon bildirmişlerdir (Mojon 1999). Çalışmamızda da OUAS hastaları grubunda GKZ'nin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu. Ayrıca OUAS şiddeti ile GKZ arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif korelasyon olduğu da bulundu.

Acar ve ark. (Acar 2013) kontrol grubu ve OUAS hastalarını ağır, orta, hafif şiddetli olarak sınıflandırıp dört gruba yaptıkları çalışmalarında; OUAS'ta özellikle

hastalığın ileri derecelerinde; düşük Schirmer I testi ve GKZ değerleri ile yüksek OYHİ skorlarının bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Schirmer I değerleri ile OUAS grupları arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır. GKZ değerinin azalması; meibomian bezlerde ve konjonktival goblet hücrelerinde azalma nedeniyle gözyaşı film kalitesinin bozulmasına bağlanmıştır. Schirmer değerindeki azalma ise lakrimal bezin de etkilendiğini düşündürmüştür (Acar 2013).

Karaca ve ark. (Karaca 2016) çalışmalarında GKZ'nin tüm OUAS gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu, Schirmer değerlerinin orta ve şiddetli OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca AHİ değeri ile OYHİ skoru arasında pozitif, GKZ ve Schirmer değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. OUAS hastalarında sık görülen GGKS olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiş ve GGKS olmasa da OUAS hastalarında yine de kuru göze yatkınlık olduğu görülmüştür (Karaca 2016). Çalışmamızda da ağır ve orta şiddetli OUAS grubunda kontrol grubuna kıyasla GKZ ve Schirmer değerlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterildi. Bunun yanında AHİ değeri ile GKZ arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif bir korelasyon olduğunu gösterdik. Ayrıca çalışmamızda da GGKS olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Acar ve ark. (Acar 2018) çalışmalarında ağır şiddetli OUAS'ta OYHİ skorlarının yüksek, Schirmer ve GKZ değerlerinin düşük olduğunu, kontrol grubunda ise OYHİ skorlarının düşük, Schirmer ve GKZ değerlerinin yüksek olduğunu saptadılar (Acar 2018). Çalışmamızda da ağır ve orta şiddetli OUAS gruplarında OYHİ skorlarının hafif şiddetli OUAS ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulundu. Kadyan ve ark. (Kadyan 2010) da OUAS hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksek oküler irritasyon semptomları ve anormal gözyaşı kırılma zamanı ($GKZ < 10sn$) olduğunu bildirmişlerdir.

OUAS hastalarında meibomian bez morfolojik yapısında ve sekresyonunda değişiklikler tanımlanmıştır. Bununla ilgili olduğu savunulan çeşitli teoriler mevcuttur (Karaca 2019, Muhafiz 2020) .

OUAS'ta artmış elastolitik matriks metalloproteinaz aktivitesi kollajen fibrillerin etkilenmemesine rağmen elastik fibrillerin kaybına neden olur (Schlotzer-Schrehardt 2005, McNab 2007). OUAS'ta üst hava yollarının kollapsı elastik liflerin kaybindan kaynaklanmaktadır. Üst göz kapağı gevşekliğinin de benzer mekanizma ile ilgili olduğu düşünüyor. Tarsal plak stromasındaki elastin fibrilleri azalırken, Meibomian bezleri

etrafındaki kollajen fibriller çoğunlukla korunur. Bu durum, gevşek göz kapağına rağmen nispeten sıkı Meibomian bezinde meibumun salgılanmasında kısmi bir bozukluk ve kanal tıkanıklığına neden olabilir. Meibum stazı nedeniyle artan basınç, önce duktal sistemde dilatasyona ve uzun bir süre sonra, sekretuar meibositlerin zayıflamasıyla birlikte asiner atrofiye neden olur ve böylece düşük lipit salgısı ile hiposekresyona yol açar (Karaca 2019). OUAS hastalarında yukarıda sayılan mekanizmalarla gelişen meibum stazı, meibomian bezi disfonksiyonunun (MBD) ana mekanizmasıdır (Knop 2011a). MBD ise evaporatif kuru göz nedenidir.

Mekanizma tam olarak bilinmese de, alerjik hastaların konjonktival dokularındaki inflamasyonun, tarstaki Meibomian bezleri üzerinde basınç için tetikleyici bir faktör olduğu ve tarsın sert yapısından ve genişleme için sınırlı alanından kaynaklanan duktus distorsiyonuna yol açtığı öne sürülmüştür (Arita 2010, Arita 2012). OUAS'ta uykuda yüzüstü pozisyona sekonder kapaklardaki mekanik stresin ve inflamasyonun kendisinin Meibomian bezlerindeki morfolojik değişiklikleri açıklayabileceği düşünülmüştür (Kadyan 2010, Karaca 2019). OUAS'ta eşlik edebilen gevşek üst göz kapağı, gece kapak eversiyonu ve ardından tekrarlanan mekanik travmalarla papiller konjonktivit ile sonuçlanır (Ezra 2010). Bu mekanik etkinin de, OUAS hastalarında Meibomian bezi kanalı distorsiyonun bir nedeni olabileceği düşünülmüştür (Karaca 2019).

Muhafız ve ark. (Muhafız 2020) çeşitli derecelerde OUAS hastaları ve kontrol grubuyla yaptıkları çalışmalarında, Schirmer değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını, ancak OUAS şiddeti ve noninvaziv GKZ değeri arasında negatif bir korelasyon olduğunu saptadılar. Ayrıca meibografi ile yaptıkları incelemelerde OUAS grubunda meibomian bezlerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla kayıp olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, OUAS'ın şiddeti ile total meibomian bezi kaybı yüzdesi arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır. Ek olarak OUAS grubunun KİS skorunun kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Bunun, sitoloji örneklerinin alındığı üst temporal konjonktiva bölgesinin göz kapağı ile korunmuş olabileceğinden ve gözyaşındaki inflamatuvar sitokinlerin bu bölgeye temasının daha az olmasından kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir. Ayrıca Schirmer testi açısından gruplar arasında anlamlı fark olmamasının da, oküler yüzeyin korunmaya devam ettiğini ve konjonktival değişikliklerin henüz başlamadığını gösterdiğini düşünmüşlerdir. Bu çalışmada OUAS'daki gözyaşı disfonksiyonunun meibomian bezlerindeki hasar ile ilişkili olabileceğini ve meibomian

bez kaybının OUAS'ta evaporatif kuru göze yatkınlık oluşturduğunu düşünmüşlerdir (Muhafiz 2020). Meibomian bezlerindeki hasarın, OUAS'ta sıkça görülen desatürasyonlarla ilişkili hipoksi/reperfüzyon etkisi ile oluştuğunu savunmuşlardır (Muhafiz 2020). Çalışmamız OUAS hastalığının şiddetine göre hastaları gruplara ayırmış olması nedeniyle bu çalışmadan ayrılmaktadır. Ayrıca KİS skorları değerlendirildiğinde ağır, orta ve hafif OUAS gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik.

OUAS hastalarına bakıldığında erkek cinsiyet oranının fazla olduğu ve hatta erkek cinsiyetin OUAS eğilimini artıran risk faktörlerinden olduğu biliniyor (Özkurt 2018). Karaca ve ark. (Karaca 2019) 36 ağır OUAS (grup 1) ve 24 hafif OUAS veya basit horlaması (grup 2) olan hastayı dahil ettikleri çalışmalarında grup 1 de erkek/kadın oranının grup 2'den anlamlı derecede daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda dört grup arasında cinsiyet açısından anlamlı derecede fark izlenmemiş olup ($p=0,101$); ağır, orta ve hafif OUAS gruplarında erkek cinsiyet oranının daha yüksek olduğu ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu. Karaca ve ark. (Karaca 2019) OYHİ skorunda grup 1 ve 2 arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark saptamamışlardır. GKZ'nin ağır OUAS grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğunu, ancak Schirmer değerinde önemli bir değişiklik bulunmadığını bildirdiler. Meibomian bezlerinin meibografi ile değerlendirilmesi neticesinde, ağır OUAS hastalarında ortalama meiboskor değerlerinin belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Meibomian bez morfolojisinde duktus incilmesi, dilatasyonu ve distorsiyonu gibi değişikliklerin şiddetli OUAS hastalarında anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ağır OUAS grubundaki daha yüksek meiboskor değerlerinin OUAS hastalığı ve şiddetinden kaynaklandığı düşünmüşlerdir. Meibomian bez değişikliklerinin azalmış GKZ ölçümleriyle uyumlu olduğu ve ağır OUAS hastalarında kuru göz testlerinin evaporatif kuru göz lehine olduğu gösterilmiştir (Karaca 2019).

Hayırcı ve ark. (Hayırcı 2012) 40 OUAS hastasının 80 gözünü dahil ettikleri çalışmalarında hastaların Schirmer I ortalaması 14.66 ± 6.54 , GKZ ortalaması 7.63 ± 4.03 ve KİS skoru ortalaması 0.94 ± 0.74 olarak bulmuş ve CPAP tedavisi öncesinde elde ettikleri bu verileri, tedaviden 4 ay sonra yeniden değerlendirmişlerdir. Schirmer I değeri ve KİS skorunda artış ve GKZ'de azalma olduğunu bulmuşlardır. CPAP öncesi ve CPAP sonrası dönemler arasındaki bu parametreler arasındaki farklar, ayrı ayrı değerlendirildiğinde sadece sağ gözlerdeki değişimin anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Sağ

ve sol gözler arasındaki CPAP öncesi ve CPAP sonrası farklılıkların; Harrison ve ark. (Harrison 2007)'nin çalışmalarında olduğu gibi CPAP maskesinin yer değiştirmesi veya uygun yerleştirilmemesinden dolayı gelişen hava sızıntısına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. CPAP tedavisinden sonra impresyon sitolojisindeki konjonktival skuamöz metaplaziye eğilimin de, maskenin evaporatif etkisinden kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Ayrıca sağ ve sol gözler arasındaki beklenmedik uyumsuzluğun hastanın uyku pozisyonundan kaynaklanabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Çalışmamız OUAS hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırması ve OUAS şiddeti ile KİS skorunu karşılaştırması bakımından ayrılmaktadır. Ayrıca OUAS grubumuz yeni tanı konmuş ya da takip edilen ancak CPAP tedavisi almayan hastalardan oluşmaktadır.

Kuru göz hastalığı tanısı koymada DEWS II'de birinci basamak tanısal işlem olarak önerilen anketlerden OYHİ bu çalışmada da kullanılmıştır. Çalışmada OYHİ skoru ortalamasının, OUAS grubunda kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p=0.015$). Ayrıca orta şiddetli OUAS grubunun OYHİ skorunun sırasıyla hafif şiddetli OUAS grubu ve kontrol grubuyla karşılaştırmasında; orta şiddetli OUAS grubunda OYHİ skorunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Ağır şiddetli OUAS grubundaki OYHİ skoru sırasıyla hafif şiddetli OUAS grubu ve kontrol grubundakinden yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. OYHİ skorlarındaki artışın orta-ağır OUAS gruplarında gözyaşı fonksiyonlarındaki bozulmanın bir etkisi olduğunu düşünüyoruz.

Gözyaşı fonksiyonlarını değerlendirmede ve kuru göz hastalığı tanısında ikinci basamak tetkiklerinden birisi gözyaşı filmi stabilitesini değerlendirdiğimiz GKZ'dir. Çalışmamızda GKZ ortalamasının, OUAS grubunda kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p=0.002$). Ağır şiddetli OUAS grubunun GKZ değerlerinin sırasıyla hafif şiddetli OUAS grubu ve kontrol grubuyla karşılaştırmasında; ağır şiddetli OUAS grubunda GKZ değerlerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p<0,01$). Aynı şekilde orta şiddetli OUAS grubunun GKZ değerlerinin sırasıyla hafif şiddetli OUAS grubu ve kontrol grubuyla karşılaştırmasında; orta şiddetli OUAS grubunda GKZ değerlerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p<0,01$). Ağır şiddetli OUAS grubunda GKZ değerleri orta OUAS grubundan daha düşüktü, ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Gözyaşı stabilitesinin sağlanmasında ve oküler yüzeyin hemostazının korunmasında kritik bir rol oynayan meibomian bezleri, fonksiyonel lakrimal ünitenin önemli bir bileşenidir.

Meibomian bezlerinden salgılanan lipit içeriği, gözyaşının aköz kısmının evaporasyonunu önlemek için bir bariyer oluşturur ve gözyaşı filminin devamlılığını sağlar (Stern 2004). MBD, evopratif kuru gözün primer nedenidir ve kuru gözün patogenezi oluşturur (Lemp 2012). Gözyaşı filmi stabilizasyonunda meibomian bezlerden salınan lipit tabaka yanında goblet hücreleri tarafından salgılanan müsin tabakasının da önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz düşük GKZ değerleri, OUAS hastalarında eşlik eden gözyaşı lipit tabakası ve müsin tabakası bozukluğu olabileceğine işaret etmektedir. Bu durum, literatürle uyumlu şekilde özellikle meibomian bez disfonksiyonunun ve goblet hücrelerinde etkilenmenin eşlik edebileceğini akla getirmektedir. Hafif OUAS grubunda kontrol grubuna göre nisbeten yüksek GKZ değerleri hastalık şiddetinin hafif olmasından, meibomian ve goblet hücre değişikliklerinin henüz başlamamış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Schirmer testi, gözyaşının ana ve yardımcı bezler tarafından üretilen aköz komponentini göstermektedir. Çalışmamızda Schirmer I test ortalamasının, OUAS grubunda kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p=0,002$). Ağır şiddetli OUAS grubunun Schirmer I test değerlerinin sırasıyla hafif şiddetli OUAS grubu ve kontrol grubuyla karşılaştırmasında; ağır şiddetli OUAS grubunda Schirmer I test değerlerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p<0.01$). Aynı şekilde orta şiddetli OUAS grubunun Schirmer I test değerlerinin sırasıyla hafif şiddetli OUAS grubu ve kontrol grubuyla karşılaştırmasında; orta şiddetli OUAS grubunda Schirmer I test değerlerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$). Ayrıca Schirmer I test değerlerinin ağır şiddetli OUAS grubunda orta şiddetli OUAS grubundan; hafif şiddetli OUAS grubunda kontrol grubundan daha düşük olduğu, ancak bunların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu. OUAS hastalığı şiddeti ile birlikte Schirmer test sonuçlarının azalma gösteriyor olması, lakrimal bezlerde hastalık şiddeti ile birlikte artan inflamasyonu ve dolayısıyla gözyaşının aköz komponentinin azalmasını gösteriyor olabilir. Bu durum hastalık süresiyle de ilişkili olabileceğinden uzun dönem takip gerektirir.

Oküler yüzey hastalıklarının tanısında ve takibinde konjoktival goblet hücre yoğunluğu hassas bir göstergedir. Kuru gözde oküler yüzey hasarının ilk belirtilerinden biri konkoktival goblet hücre yoğunluğunun azalmasıdır (Kinoshita 1983). Kuru göz hastalarında impresyon sitolojisi örneklemelerinde konjoktival goblet hücre sayısının belirgin şekilde azaldığı ve epitelyal hücre morfolojisinin de Nelson evrelemesinde evre 2,

evre 3 gibi ileri evrelerde olduğu gösterilmiştir (Kinoshita 1983, Murube 2003). Skuamöz metaplazi, nonkeratinize stratifiye epitelin nonsekretuar ve keratinize epitele patolojik dönüşümü olarak tanımlanır ve oküler yüzey hasarını gösterir (Tseng 1984). Çalışmamızda KİS skoru ortalamasının, OUAS grubunda kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Ağır OUAS grubunun KİS skorunun sırasıyla hafif OUAS grubu ve kontrol grubuyla karşılaştırmasında; ağır OUAS grubunda KİS skorunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,01$). Aynı şekilde orta OUAS grubunun KİS skorunun sırasıyla hafif OUAS grubu ve kontrol grubuyla karşılaştırmasında; anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p<0,01$), hafif OUAS grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında ise hafif OUAS grubunda KİS skorunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Ağır OUAS grubunda KİS skorunun orta OUAS grubuna göre daha yüksek olduğu, ancak bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu. Goblet hücrelerinde azalma ve konjonktival yüzey epitel hücrelerindeki değişiklikler gözyaşı filmi stabilitesini bozar (Tseng 1984). Bu çalışma OUAS hastalarının sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında konjonktival epitelyumda goblet hücre kaybının ve skuamöz metaplazi dönüşümünün daha fazla olduğunu göstermiştir. Tseng ve ark. , müsin ilişkili bozukluklarda vaskülarizasyon kaybı ve ciddi inflamasyon ile goblet hücrelerinin kaybını tanımlamış ve ilişkilendirmiştir (Tseng 1984). Bu iki mekanizma birlikte düşünüldüğünde OUAS hastalarında gelişen konjonktival skuamöz metaplazi oluşumu OUAS'ta görülen kuru göze yatkınlığın yanında ayrıca konjoktival epitel hücrelerini doğrudan etkileyen inflamasyon nedeniyle de olabilir. Yani OUAS hastalarındaki yüksek KİS skorları OUAS'ın inflamatuvar doğasından kaynaklanıyor olabilir.

Sonuçlarımız değerlendirildiğinde ağır şiddetli OUAS grubu, hafif şiddetli OUAS ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; ağır şiddetli OUAS grubunda kuru göz parametrelerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Aynı şekilde orta şiddetli OUAS grubu, hafif şiddetli OUAS ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; ağır şiddetli OUAS grubunda kuru göz parametrelerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Ağır şiddetli OUAS grubu ile orta şiddetli OUAS grubu karşılaştırıldığında; ağır şiddetli OUAS grubunda kuru gözün daha belirgin olduğu ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Bunun nedeni gruplarda yer alan hasta sayılarının yetersiz olmasına rağmen eşlik eden meibomian bez ve goblet hücre değişikliklerinden de kaynaklanıyor olabilir. Bu sonuçlar OUAS

hastalarında CPAP kullanımından bağımsız olarak hem gözyaşı üretiminin hem de gözyaşı kalitesinin etkilenecek kuru göz gelişebileceğini düşündürmektedir.

OUAS hastalarında OYHİ skorları ile; GKZ ve Schirmer I değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede negatif ilişki olduğu bulundu. Zuazo ve ark. (Zuazo 2014) ciddi derecede bozulmuş OYHİ skoru olan hastalarda konjoktival goblet hücrelerinin daha az ve KİS skorunun daha yüksek olduğu göstermiştir (Zuazo 2014). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde OYHİ skoru ile KİS skoru arasında pozitif bir ilişki olduğu bulundu, ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Bu sonuçlar; GKZ, gözyaşı miktarı, konjoktival goblet hücre yoğunluğu azaldıkça hastanın şikayetlerinin belirgin hale geldiğini gösteriyor. Ayrıca gözyaşı kalitesi ve miktarının azalmasının konjoktival goblet hücreleri üzerine olumsuz etki ettiğini düşündürmektedir.

OUAS hastalarında GKZ verileri ile Schirmer I verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon olduğu bulundu. Gözyaşı miktarının ve kalitesinin birlikte azalması OUAS'ın hem lakrimal bezlerde hem de meibomian bezler ve goblet hücrelerinde etkilenmeye sebep olduğunu düşündürmektedir.

OUAS hastalarında KİS skoru ile; GKZ ve Schirmer I değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede negatif ilişki olduğu bulundu. Gözyaşı kalitesi ve miktarının azalmasının OUAS'taki kronik inflamasyonun oküler yüzeyde de etkili olduğunu gösteriyor. Tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde aköz, lipit tabakalarının etkilendiği düşünülen OUAS hastalığında müsün tabakasının kaynağı olan konjoktival goblet hücrelerinin yoğunluğunun azaldığını görmekteyiz. Çalışmamızda oküler yüzeyin en önemli kısmını oluşturan gözyaşı filminin tüm tabakalarında etkilenme olması OUAS'ın şiddeti arttıkça oküler yüzey üzerindeki etkisinin belirgin hale geleceğini gösteriyor.

Çalışmamızda OUAS hastalarında AHİ değerleri ile; GKZ değerleri arasında negatif, KİS skoru arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu ve bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlıydı. AHİ değerleri ile; Schirmer I değerleri arasında negatif, OYHİ skoru arasında pozitif korelasyon olduğu ancak bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu. Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde; hastalık şiddeti arttıkça GKZ'nin kısaldığı, gözyaşı miktarının azaldığı, hastanın oküler semptomlarının arttığı ve konjoktival goblet hücre kaybının belirgin hale geldiğini gösteriyor ki; bu da OUAS hastalarında hastalık şiddeti arttıkça kuru göz belirti ve bulgularının da artmış olduğunu desteklemektedir.

OUAS hastalarında hastalığın şiddetinin artması inflamatuvar prosesi artırmakta ve bu da oküler yüzeyi etkilemektedir. Artmış inflamasyonun; meibomian bezi ve goblet hücre fonksiyonunda azalmayla gözyaşı kalitesinde bozulmaya neden olduğunu, ayrıca lakrimal bezin etkilenmesinin de gözyaşı yapımında azalmaya yol açtığını düşünmekteyiz.

Çalışmamız, fonksiyonel lakrimal ünitenin değerlendirilmesinde önemli yerleri olan KİS ve gözyaşı parametrelerini birlikte değerlendiren bir çalışmadır. Ayrıca OUAS hastalarını hastalığın şiddetine göre sınıflandırıp aynı zamanda kontrol grubunun olması ve diğer gözyaşı parametrelerinin yanında konjktival impresyon sitolojisini de gruplar arasında değerlendirmesi ile diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Çalışmamız OUAS'ta kuru göze olan yatkınlığı desteklemesinin yanında OUAS'ta konjktival goblet hücresi kaybı ve skuamöz metaplazi arasındaki ilişkiyi de göstermiştir. Tüm bunların yanında OUAS'ta hastalık şiddeti ile konjktival goblet hücresi kaybı ve skuamöz metaplazi gelişimi arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Bulgularımız, OUAS'ta oküler yüzey tutulumunun patojenik mekanizmaları hakkındaki bilgilerimizi genişletmeye ve yeni tedavi stratejileri geliştirmeye yardımcı olabilir. Ancak çalışmamızın bazı kısıtlamaları vardır. Gruplarda yer alan olgu sayısının azlığı bunlardan biridir. Ayrıca oküler yüzey değerlendirmesinde meibografi ve gözyaşı ozmolaritesi ölçümleri teknik imkansızlıklar nedeniyle yapılamamıştır. Bu nedenle, bulgularımızı daha ileri düzeyde doğrulamak ve desteklemek için bu testleri de içeren daha büyük örneklem grupları ile yapılacak çalışmalar OUAS hastalarında kuru gözün altında yatan nedenleri daha iyi aydınlatılabilir.

Çalışmamız oküler yüzey hücrelerinin OUAS'tan etkilendiğini göstermektedir. Oküler yüzeydeki bu etkilenme OUAS ile ilişkili diğer oküler komplikasyonlarla birlikte bazı görme sorunlarına yol açabilir. Kuru gözün ciddi ve potansiyel olarak geri dönüşümsüz komplikasyonları, bu hastalarda oküler tutulumun erken tanı ve tedavisi ile önlenabilir. Bu nedenle hastaların rutin göz muayenelerinin yapılması gerekir, böylece OUAS hastalarının takibi sırasında oküler yüzey hücreleri dikkatle değerlendirilebilir.

Tüm bu oküler yüzey etkilenmesi ve kuru göze yatkınlığı gösteren sonuçlar; örneğin korneal refraktif cerrahi planlanan OUAS hastalarının preoperatif değerlendirmesinin önemini, kontakt lens kullanımı gerekirse öncesinde yapılacak değerlendirmenin önemini, glokom için risk faktörü olarak tariflenen OUAS (Liu 2016)

hastalarında glokom gelişir ve topikal antiglokomatöz kullanımı gerekirse ilaçların oküler yüzeye etkisi konusunda dikkatli olmamızın önemini göstermektedir.



6. SONUÇ

1. OUAS hastalarında gözyaşı stabilitesi ve gözyaşı üretiminin daha düşük olması bulbar konjonktivada goblet hücre kaybı ve skuamöz metaplazi de dahil olmak üzere oküler yüzey değişiklikleri olduğunu göstermektedir.

2. OUAS hastalarında OYHİ skorları hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Hastalığın şiddeti arttıkça OYHİ skorlarında yükselme olmaktadır.

3. OUAS'da GKZ'nin kısalması meibomian bezlerdeki değişimi ve goblet hücresi kaybının olduğunu göstermektedir. OUAS'da patogeneizde yer alan inflamatuvar özelliğin oküler yüzeyi etkilediği düşünülmektedir.

4. OUAS hastalarında oluşabilecek oküler yüzey değişiklikleri, bu hastaların oftalmolojik muayenelerinde ve bu hastalara yapılacak oküler girişimlerde göz önüne alınmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- AAO. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course, Section 08: External Disease and Cornea EBO; 2018/2019. Chapter 2 p.
- Acar M, Firat H, Acar U, Ardic S. Ocular surface assessment in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep & breathing*. 2013;17(2):583-8.
- Acar M, Firat H, Yucege M, Ardic S. Long-term effects of PAP on ocular surface in obstructive sleep apnea syndrome. *Canadian journal of ophthalmology*. 2014;49(2):217-21.
- Acar M, Firat H, Yucege M, Sanal Dogan A, Caliskan S, Gurdal C. The Presence of Conjunctivochalasis in Obstructive Sleep Apnea Patients. *Eye & contact lens*. 2018;44(1):163-6.
- Allansmith MR, Kajiyama G, Abelson MB, Simon MA. Plasma cell content of main and accessory lacrimal glands and conjunctiva. *American journal of ophthalmology*. 1976;82(6):819-26.
- Argüeso P, Gipson IK. Epithelial mucins of the ocular surface: structure, biosynthesis and function. *Experimental eye research*. 2001;73(3):281-9.
- Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, et al. Meibomian gland duct distortion in patients with perennial allergic conjunctivitis. *Cornea*. 2010;29(8):858-60.
- Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S. Association of contact lens-related allergic conjunctivitis with changes in the morphology of meibomian glands. *Japanese journal of ophthalmology*. 2012;56(1):14-9.
- Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *The ocular surface*. 2013;11(4):246-58.
- Bengisu Ü. Göz hastalıkları. 4. baskı Palme yayıncılık; 1998. p. 69-72.
- Boote C, Dennis S, Newton RH, Puri H, Meek KM. Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(7):2941-8.
- Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1997;38(3):779-82.
- Bozkurt B, Irkeç M. Kuru gözün fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics*. 2013;6(3):1-7.

- Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2001;42(1):90-5.
- Bron A. Lacrimal streams: the demonstration of human lacrimal fluid secretion and the lacrimal ductules. *British journal of ophthalmology*. 1986;70(4):241-5.
- Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (London, England)*. 1991;5 (Pt 4):395-411.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22(7):640-50.
- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *The ocular surface*. 2017;15(3):438-510.
- Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. 2004;28(2):87-91.
- Cox SM, Nichols JJ. The neurobiology of the meibomian glands. *The ocular surface*. 2014;12(3):167-77.
- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The ocular surface*. 2017;15(3):276-83.
- Craig JP, & Downie, L. E. Tears and Contact Lenses. *Contact Lenses*. 2019: 97–116.
- Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Bratton DJ, Nunn A, Davies R, et al. Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. *Thorax*. 2012;67(12):1090-6.
- Culbertson WW, Tseng SC. Corneal disorders in floppy eyelid syndrome. *Cornea*. 1994;13(1):33-42.
- Dartt DA. Regulation of mucin and fluid secretion by conjunctival epithelial cells. *Progress in retinal and eye research*. 2002;21(6):555-76.
- de Lima FF, Mazzotti DR, Tufik S, Bittencourt L. The role inflammatory response genes in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Sleep & breathing*. 2016;20(1):331-8.
- De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li D-Q, Stern ME, et al. 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.
- DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2011;37(3):588-98.

- Destors M, Tamisier R, Galerneau LM, Lévy P, Pepin JL. [Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome and its cardiometabolic consequences]. *Presse medicale* (Paris, France : 1983). 2017;46(4):395-403.
- Dhillon S, Shapiro CM, Flanagan J. Sleep-disordered breathing and effects on ocular health. *Canadian journal of ophthalmology*. 2007;42(2):238-43.
- Domagała-Kulawik J, Kwiecień I, Bielicki P, Skirecki T. Fas-positive lymphocytes are associated with systemic inflammation in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2019;23(2):673-8.
- Downie LE. Automated Tear Film Surface Quality Breakup Time as a Novel Clinical Marker for Tear Hyperosmolarity in Dry Eye Disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(12):7260-8.
- 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.
- Duce B, Milosavljevic J, Hukins C. The 2012 AASM Respiratory Event Criteria Increase the Incidence of Hypopneas in an Adult Sleep Center Population. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015;11(12):1425-31.
- Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *American journal of ophthalmology*. 1977;84(6):798-801.
- 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.
- Ehlers N, Heegaard S, Hjortdal J, Ivarsen A, Nielsen K, Prause JU. Morphological evaluation of normal human corneal epithelium. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(8):858-61.
- Ezra DG, Beaconsfield M, Collin R. Floppy eyelid syndrome: stretching the limits. *Survey of ophthalmology*. 2010;55(1):35-46.
- Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, Dua HS. Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2012;35(1):39-45.
- Farjo A, M. McDermott, and H. Soong. Corneal anatomy, physiology, and wound healing. *Ophthalmology*, 3rd ed St Louis, MO, Mosby, 2008: p 203-208 2008:p. 203-8.
- Fernandez-Valencia R, Pellico G. Functional anatomy of the human saccus lacrimalis. *Cells Tissues Organs*. 1990;139(1):54-9.

- Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *The ocular surface*. 2003;1(3):107-26.
- Friedman NJ. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Current opinion in ophthalmology*. 2010;21(4):310-6.
- Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep medicine reviews*. 2018;42:211-9.
- Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(5):920-9.
- Gipson IK. The ocular surface: the challenge to enable and protect vision: the Friedenwald lecture. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(10):4390; 1-8.
- Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, Coscas G, Soubrane G, Souied E, et al. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2010;128(12):1533-8.
- Gordon YJ, Romanowski EG, McDermott AM. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Current eye research*. 2005;30(7):505-15.
- Grover DP. Obstructive sleep apnea and ocular disorders. *Current opinion in ophthalmology*. 2010;21(6):454-8.
- Guilleminault C, Abad VC. Obstructive Sleep Apnea. *Current treatment options in neurology*. 2004;6(4):309-17.
- Harrison W, Pence N, Kovacich S. Anterior segment complications secondary to continuous positive airway pressure machine treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Optometry (St Louis, Mo)*. 2007;78(7):352-5.
- Hayirci E, Yagci A, Palamar M, Basoglu OK, Veral A. The effect of continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea syndrome on the ocular surface. *Cornea*. 2012;31(6):604-8.
- Hingorani M, Metz D, Lightman SL. Characterisation of the normal conjunctival leukocyte population. *Experimental eye research*. 1997;64(6):905-12.
- Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Survey of ophthalmology*. 1977;22(2):69-87.
- Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea*. 2013;32(5):716-21.
- Huerta V, Muniesa MJ, Ascaso FJ. Floppy eyelid syndrome in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine*. 2014;15(6):724-5.

- Irkec M, 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.
- Ito E, Inoue Y. The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2015;73(6):916-23.
- Jacobsen IE, Jensen OA, Prause JU. Structure and composition of Bowman's membrane. Study by frozen resin cracking. *Acta Ophthalmol* . 1984;62(1):39-53.
- Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1981;20(4):537-47.
- Johnson ME, Murphy PJ. Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(10):4451-8.
- Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. The ocular surface. 2017;15(3):575-628.
- Jordan DR, Anderson RB, Mamalis N. Accessory lacrimal glands. *Ophthalmic surgery*. 1990;21(2):146-7.
- Kadyan A, Asghar J, Dowson L, Sandramouli S. Ocular findings in sleep apnoea patients using continuous positive airway pressure. *Eye*. 2010;24(5):843-50.
- Karaca EE, Akçam HT, Uzun F, Özdek Ş, Ulukavak Çiftçi T. Evaluation of Ocular Surface Health in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Turkish journal of ophthalmology*. 2016;46(3):104-8.
- Karaca I, Yagci A, Palamar M, Tasbakan MS, Basoglu OK. Ocular surface assessment and morphological alterations in meibomian glands with meibography in obstructive sleep apnea Syndrome. *The ocular surface*. 2019;17(4):771-6.
- Kaya H, Kaya D, Kara CO, Pekel G. Evaluation of Cornea and Anterior Chamber Results of Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *European Journal of Therapeutics*. 2018;24(4):245-9.
- Kessing SV. Mucous gland system of the conjunctiva. A quantitative normal anatomical study. *Acta ophthalmologica*. 1968:Suppl 95: 1.
- Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA. Goblet cell density in ocular surface disease: a better indicator than tear mucin. *Archives of Ophthalmology*. 1983;101(8):1284-7.
- Kloos P, Laube I, Thoelen A. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2008;246(9):1225-8.

- Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Investigative ophthalmology visual science*. 2011;52(4):1938-78.
- Knop E, Knop N, Zhivov A, Kraak R, Korb DR, Blackie C, et al. The lid wiper and muco-cutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study. *Journal of anatomy*. 2011;218(4):449-61.
- Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *The European respiratory journal*. 2008;32(6):1488-96.
- Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nature reviews Cardiology*. 2010;7(12):677-85.
- Kohler M. Deleterious systemic effects of OSA: how much evidence do we need? *Thorax*. 2015;70(9):817-8.
- Krachmer JH, M.J. Mannis, and E.J. Holland. *Cornea Elsevier Health Sciences* 2010.
- Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
- Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006;29(3):375-80.
- Leibovitch I, Selva D. Floppy eyelid syndrome: clinical features and the association with obstructive sleep apnea. *Sleep medicine*. 2006;7(2):117-22.
- Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*. 2012;31(5):472-8.
- Levin MH, Verkman A. Aquaporin-dependent water permeation at the mouse ocular surface: in vivo microfluorimetric measurements in cornea and conjunctiva. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(12):4423-32.
- Li D-Q, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(12):4302-11.
- Li W, Hayashida Y, Chen YT, Tseng SC. Niche regulation of corneal epithelial stem cells at the limbus. *Cell research*. 2007;17(1):26-36.
- Liu S, Lin Y, Liu X. Meta-Analysis of Association of Obstructive Sleep Apnea With Glaucoma. *Journal of glaucoma*. 2016;25(1):1-7.

- Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology*. 1999;106(5):939-43.
- Lorenzi-Filho G, Almeida FR, Strollo PJ. Treating OSA: Current and emerging therapies beyond CPAP. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2017;22(8):1500-7.
- Majumder PD. *Anatomy of Cornea*
Available from: <http://eophtha.com/Anatomy/anatomyofcornea.html>.
- Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2008;8(5):477.
- McCulley JP, Shine WE. The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. *Experimental eye research*. 2004;78(3):361-5.
- McDermott AM. Antimicrobial compounds in tears. *Experimental eye research*. 2013;117:53-61.
- McNab AA. The eye and sleep apnea. *Sleep medicine reviews*. 2007;11(4):269-76.
- Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Experimental eye research*. 2004;78(3):503-12.
- Mertzanis P, Abetz L, Rajagopalan K, Espindle D, Chalmers R, Snyder C, et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a U.S. normative sample. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(1):46-50.
- Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J, Chiou AG, Frueh BE, Hess CW, et al. Eyelid, conjunctival, and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology*. 1999;106(6):1182-5.
- Mojon DS, Hedges TR, 3rd, Ehrenberg B, Karam EZ, Goldblum D, Abou-Chebl A, et al. Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Archives of ophthalmology* . 2002;120(5):601-5.
- 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 & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 2017;40(3):170-4.
- Muhafiz E, Ölçen M, Erten R, Bozkurt E. Evaluation of Meibomian Glands in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Cornea*. 2020.
- Murphy C, Alvarado J, Juster R. Prenatal and postnatal growth of the human Descemet's membrane. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1984;25(12):1402-15.

- 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.
- Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. *Dry eye states*. *Archives of ophthalmology* . 1983;101(12):1869-72.
- Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Investigative ophthalmology visual science*. 2011;52(4):1930-7.
- Neri M, Riezzo I, Pascale N, Pomara C, Turillazzi E. Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists. *Mediators of inflammation*. 2017;2017:7018393.
- Nichols JJ, Nichols KK, Puent B, Saracino M, Mitchell GL. Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear break-up time. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2002;79(6):363-9.
- Obata H. Anatomy and histopathology of the human lacrimal gland. *Cornea*. 2006;25(10 Suppl 1):S82-9.
- Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001;20(4):374-84.
- Özkurt S. Uykuda Solunum Bozuklukları: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Turkiye Klinikleri Cardiology-Special Topics*. 2018;11(1):15-21.
- Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *American journal of ophthalmology*. 2014;157(4):799-806.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England journal of medicine*. 2000;342(19):1378-84.
- Pham TT, Perry JD. Floppy eyelid syndrome. *Current opinion in ophthalmology*. 2007;18(5):430-3.
- Purvin VA, Kawasaki A, Yee RD. Papilledema and obstructive sleep apnea syndrome. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2000;118(12):1626-30.
- Ricciuto J, Heimer SR, Gilmore MS, Argüeso P. Cell surface O-glycans limit *Staphylococcus aureus* adherence to corneal epithelial cells. *Infection and immunity*. 2008;76(11):5215-20.
- Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Survey of ophthalmology*. 2001;45 Suppl 2:S203-10.

- Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2660-7.
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
- 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.
- Schlosshan D, Elliott MW. Sleep . 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(4):347-52.
- Schlotzer-Schrehardt U, Stojkovic M, Hofmann-Rummelt C, Cursiefen C, Kruse FE, Holbach LM. The Pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology*. 2005;112(4):694-704.
- Schmidt TA, Sullivan DA, Knop E, Richards SM, Knop N, Liu S, et al. Transcription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(6):766-76.
- Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(5):522-30.
- Seifert P, Spitznas M. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) innervation of the human eyelid glands. *Experimental eye research*. 1999;68(6):685-92.
- Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ, Bennett MS, Chadwick R, Pittman MA, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep medicine reviews*. 2016;27:108-24.
- Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Archives of ophthalmology* . 1995;113(10):1266-70.
- Singh R, Joseph A, Umopathy T, Tint NL, Dua HS. Impression cytology of the ocular surface. *The British journal of ophthalmology*. 2005;89(12):1655-9.
- Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian journal of ophthalmology*. 2018;66(2):190-4.
- Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(9):E298-310.

- Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The ocular surface*. 2017;15(3):334-65.
- Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2002;43(8):2609-14.
- Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental eye research*. 2004;78(3):409-16.
- 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.
- Sumiyoshi M, Ricciuto J, Tisdale A, Gipson IK, Mantelli F, Argüeso P. Antiadhesive character of mucin O-glycans at the apical surface of corneal epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(1):197-203.
- Sutherland K, Cistulli PA. Oral Appliance Therapy for Obstructive Sleep Apnoea: State of the Art. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(12).
- Swamynathan SK, Wells A. Conjunctival goblet cells: Ocular surface functions, disorders that affect them, and the potential for their regeneration. *The ocular surface*. 2019.
- Tiffany JM. The normal tear film. *Developments in ophthalmology*. 2008;41:1-20.
- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(10):4309-15.
- 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.
- Turan G, Oltulu P, Turan M, Oltulu R. The Use of Impression Cytology in Ocular Surface Diseases. *Selçuk Medical Journal*. 2019;35(1):43-6.
- Vakil M, Park S, Broder A. The complex associations between obstructive sleep apnea and auto-immune disorders: A review. *Medical hypotheses*. 2018;110:138-43.
- Valenzuela AA, Sullivan TJ. Medial upper eyelid shortening to correct medial eyelid laxity in floppy eyelid syndrome: a new surgical approach. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2005;21(4):259-63.
- Waller EA, Bendel RE, Kaplan J. Sleep disorders and the eye. *Mayo Clinic proceedings*. 2008;83(11):1251-61.

- Walsh JE, Bergmanson JP, Koehler LV, Doughty MJ, Fleming DP, Harmey JH. Fibre optic spectrophotometry for the in vitro evaluation of ultraviolet radiation (UVR) spectral transmittance of rabbit corneas. *Physiological measurement*. 2008;29(3):375-88.
- Walt J. Ocular surface disease index (OSDI) administration and scoring manual. 2004; Irvine, CA: Allergan.
- Wang MT, Murphy PJ, Blades KJ, Craig JP. Comparison of non-invasive tear film stability measurement techniques. *Clinical & experimental optometry*. 2018;101(1):13-7.
- West SD, Turnbull C. Eye disorders associated with obstructive sleep apnoea. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2016;22(6):595-601.
- West SD, Turnbull C. Obstructive sleep apnoea. *Eye*. 2018;32(5):889-903.
- Willcox MDP, Argueso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The ocular surface*. 2017;15(3):366-403.
- Yanoff MaJSD. *Ophthalmology*. Mosby Inc St Louis. 2004: p. 729-42.
- Yeh S, Song XJ, Farley W, Li D-Q, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(1):124-9.
- Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine*. 1993;328(17):1230-5.
- Zeev MS, Miller DD, Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2014;8:581-90.
- Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Experimental eye research*. 2006;82(5):885-98.
- Zuazo F, López-Ponce D, Salinas-Toro D, Valenzuela F, Sans-Puroja J, Srur M, et al. Conjunctival impression cytology in patients with normal and impaired OSDI scores. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2014;89(10):391-6.