



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**HEPATİT C VE OKÜLER YÜZEY DEĞİŞİKLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. İhsan KANIK**

**ANKARA -2008**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

## **HEPATİT C VE OKÜLER YÜZEY DEĞİŞİKLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. İhsan KANIK**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Dilek DURSUN ALTINÖRS**

**ANKARA - 2008**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında kliniğe başladığım ilk günden itibaren bizleri sevgi ile kucaklayan, bilgi, söz, davranış ve engin tecrübesiyle her konuda yetişip gelişmemizi sağlayan, klinik ve cerrahi alanda bilgi ve becerilerimizin artması için yardımcı olup, sabır ve hoşgörü ile deneyimlerini bizlere aktaran, titizlikle hazırlanmış eğitim ve öğretim programları ile bilimsel açıdan daima en iyiyi yakalamamızı hedefleyen, her zaman daha da iyi olmamızı isteyen, hayatını kliniğe, hastalarına ve mesleğine adayan, her şeyden önce mesleğimizi bizlere sevdiren değerli hocam Prof. Dr. Yonca A. Akova'ya, tez danışmanım Doç. Dr. Dilek D. Altınörs'e saygı ve minnet duygularımı sunmayı bir borç bilirim.

Klinik içi rotasyonlarda ve asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini sabır ve hoşgörü ile bizlere aktaran, yetişmemde çok önemli katkıları olduğuna inandığım hocalarım Prof. Dr. Sibel Oto'ya, Prof. Dr. Gürsel Yılmaz'a, Prof. Dr. Ahmet Akman'a, Doç. Dr. Şansal Gedik'e, Doç. Dr. İmren Akkoyun'a ve değerli uzmanlarımıza, tezimi hazırlamamda büyük katkılarından dolayı Doç. Dr. Banu Bilezikçi'ye, Doç. Dr. Nurten Savaş'a, bugünlere gelmemde bana çok büyük destek veren sevgili anneme ve babama, engin hoşgörü, teşvik ve destekleriyle hep yanımda olan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. İhsan KANIK**

Ankara-2008

## ÖZET

Bu çalışma HCV infeksiyonu tanısıyla takip edilen hastalarda oküler yüzey değişikliklerini değerlendirmek amacıyla yapılan prospektif, nonrandomize, klinik, interdisipliner, tek merkezli çalışmadır.

HCV infeksiyonu tanısı alan 51 hasta siroz tanısının varlığına ve tedavi durumuna göre 4 farklı grupta değerlendirildi. [Grup 2: HCV (+), siroz (-), tedavi (+) hastalar (15 hasta); grup 3: HCV (+), siroz (-), tedavi (-) hastalar (13 hasta); grup 4: HCV (+), siroz (+), tedavi (-) hastalar (11 hasta); Grup 5: HCV (+), siroz (+), tedavi (+) hastalar (12 hasta)].HCV ile infekte olmayan 11 hasta kontrol grubu (Grup 1) olarak alındı.

Tüm hasta gruplarında rutin oftalmolojik muayene yapıldıktan sonra Schirmer I Testi, gözyaşı kırılma zamanı testi, impresyon sitolojisi, Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) skorlaması uygulandı. Hastalar ilk muayenelerinin ardından 1, 3, 6. aylarda yeniden yukarıdaki parametrelerle değerlendirildi.

Görme keskinliği grup 3 ve grup 5' teki hastalarda kontrol grubuna göre düşük olarak izlendi ( $p<0,001$ ). Grup 2 ve 4' teki hastaların görme keskinliği açısından kontrol grubu ile anlamlı fark göstermediği izlendi. Grup 2 ve 5' teki hastaların özellikle 6. ay muayenesindeki Schirmer testinde ve gözyaşı kırılma zamanında anlamlı azalma görüldü ( $p<0,002$ ). 3. grupta yer alan hastaların kontrol muayenelerinin Schirmer testi sonuçlarında ilk muayeneye oranla fark izlenmedi. Dördüncü grubun 6. ay muayenelerinde Schirmer testi sonuçlarındaki artış ilk muayene ve 3. ay muayenesine oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup 3' teki hastaların 6. ay muayenesinde gözyaşı kırılma zamanının ve Schirmer testi sonuçlarının ilk muayene ve 3. ay muayenesine oranla anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü. Nazal ve temporal konjonktivadan alınan impresyon sitolojisi örneklerinin skorlaması birlikte değerlendirildiğinde grup 5 hasta grubunda 6. aydaki kontrol muayenesinde nazal ve temporal konjonktivada impresyon sitolojisi skorunda ilk muayeneye oranla anlamlı azalma olduğu gösterildi ( $p<0,002$ ). 2. ve 4. grupların kontrol muayenelerinde bu farklılığa rastlanmadı. Hasta gruplarının OSDI skorlaması değerlendirildiğinde grupların kontrol muayenelerinde zaman içerisinde anlamlı değişiklik olmadığını izledik.

Bu çalışmada hepatit C ile infekte kişilerin oküler yüzeyindeki değişiklikler değerlendirildiğinde kuru göz sendromuna ait bulgular sergiledikleri ve karaciğer etkilenimine bağlı birçok parametreden dolayı olarak etkilendikleri gözlenmiştir. Bu parametrelerin detaylı ileri araştırılması ve hepatit C' li hastaların oküler yüzey değişiklikleri açısından mutlaka değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Hepatit C virüsü, kuru göz, oküler yüzey, OSDI skorlaması, impresyon sitolojisi.

## ABSTRACT

In this prospective, nonrandomized, clinical, interdisciplinary, monocentric study; we aimed to evaluate the ocular surface changes in patients with Hepatitis C virus (HCV) infection.

Fifty one patients with HCV infection were divided into 4 groups according to the treatment modality administered and the diagnosis of cirrhosis. [Group 2: HCV (+), cirrhosis (-), treatment (+) (15 patients); Group 3: HCV (+), cirrhosis (-), treatment (-) (13 patients); Group 4: HCV (+), cirrhosis (+), treatment (-) (11 patients); Group 5: HCV (+), cirrhosis (+), treatment (+) (12 patients)]. Eleven patients without HCV infection were included in the study as the control group (Group 1).

All patients underwent complete ophthalmological examination, Schirmer I test, tear break-up time test (BUT), Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire and impression cytology was performed for every patient. Patients were reevaluated at the 1st, 3rd, and 6th months with the above parameters.

Visual acuity was lower in group 3 and in group 5 compared to the control group (group 1) ( $p < 0,001$ ). In group 2 and group 4, there was no statistically significant difference in the visual acuity compared to the control group. Schirmer test scores and tear break up time values were decreased in group 2 and in group 5 at the 6th month visit ( $p < 0,002$ ). In group 3, there was no statistically significant difference in the Schirmer values at the 1st, 3rd, and 6th months. In group 4, the increase of Schirmer values at the 6th month was not statistically significant. The increase in Schirmer values and tear BUT between 3rd and 6th months in group 3 was statistically significant. In group 5, impression cytology score which was calculated for the nasal and temporal conjunctiva together, was lower than the first visit at the 6th month ( $p < 0,002$ ). This difference was not observed in group 2 and group 4. No difference was observed for OSDI scores in all groups during follow-up.

In this study, ocular surface changes were evaluated in patients infected with hepatitis C and findings consistent with dry eye syndrome were observed. Patients were found to be affected by various parameters due to liver involvement. We have concluded that patients with hepatitis C should be evaluated through ocular surface perspective and we recognize that further investigation of each parameter is required.

**Key words:** HCV, dry eye, ocular surface, OSDI scoring, impression cytology.

# İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Teşekkür .....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	v
İçindekiler.....	vi
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini .....	viii
Şekiller Dizini.....	vx
Tablolar Dizini.....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Kronik Hepatit C İnfeksiyonu .....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Bulaşma .....	4
2.1.4. Patogenez .....	4
2.1.5. Tanı.....	7
2.1.6. Klinik Seyir.....	8
2.1.6.1. Akut İnfeksiyon .....	8
2.1.6.2. Kronik İnfeksiyon.....	9
2.2. Kronik Hepatit C' nin Klinik Özellikleri .....	9
2.3. Kronik Hepatit C' nin Ekstrahepatik Bulguları .....	10
2.4. HCV ile İlişkili Oküler Bulgular .....	11
2.5. Oküler Yüzey ve Gözyaşı Fizyolojisi.....	13
2.5.1. Refleks ve Temel Sekresyon .....	14
2.5.2. Prekorneal Gözyaşı Tabakasının Fonksiyonları.....	14
2.5.3. Gözyaşını Oluşturan Tabakalar.....	16
2.6. Kuru Göz Sendromu .....	18
2.6.1. Kuru Göz Sendromunda Sınıflandırma.....	20
2.6.1.1. Kapak kenarı hastalıkları ile birlikte.....	20
2.6.1.2. Gözyaşı dağılımı bozukluğu .....	20

2.6.1.3. Kapak kenarı hastalıklarının dışında .....	20
2.7. Oküler Yüzeysel Tanı Metodları .....	21
2.8. Laboratuvar Metodları.....	22
2.9. Tedavi Yaklaşımları .....	23
2.9.1. Suni Gözyaşı Tedavisi .....	24
2.9.2. Otolog Serum.....	24
2.9.3. Mukolitik Ajanlar .....	24
2.9.4. Punktum Tıkaçları .....	24
2.9.5. Yeni Tedaviler .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Fiksasyon ve Boyama İşlemleri.....	29
3.1.1. Boyama Tekniği .....	29
3.1.2. Goblet Hücre Yoğunluğunun Hesaplanması.....	30
3.1.3. Nelson Sınıflaması .....	30
3.1.4. Tseng Sınıflaması.....	31
3.1.5. Saini Sınıflandırması.....	31
3.2. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR .....	33
4.1. Schirmer Testi Sonuçları .....	34
4.2. Gözyaşı Kırılma Zamanı Sonuçları .....	35
4.3. İmpresyon Sitolojisi Sonuçları .....	37
4.4. OSDI Skorlarının Değerlendirilmesi.....	43
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ.....	50
7. KAYNAKÇA .....	52

## KISALTMALAR VE SİMGELER

ALT	:	Alanin aminotransferaz
Anti LKM	:	Anti karaciğer böbrek mikrozomal antikor
BUT	:	Break up time
DEWS	:	Dry Eye Workshop
ELISA	:	Enzym Linked Immunosorbent Assay
GGT	:	Gama glutamil transferaz
GKZ	:	Gözyaşı kırılma zamanı
HBV	:	Hepatit B virüsü
HCV	:	Hepatit C virüsü
Ig G	:	İmmunglobulin G
Ig M	:	İmmunglobulin M
IL	:	İnterlökin
INF	:	İnterferon
OSDI	:	Oküler yüzey hastalık indeksi
PAS	:	Periodic Asit Shift
PCR	:	Polimerase Chain Reaction
RIBA	:	Recombinant immünoblot assay
RNA	:	Ribonükleik asit
SPSS	:	Statistical Package for Social Science
TNF	:	Tümör nekrozis faktör



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa No</u>
2.1. Hepatit C Virüsünün Model Yapısı.....	5
2.2. İnterferon Retinopatisi Fundus Fotoğrafi .....	11
2.3. İnterferon Retinopatisi Fundus Floresein Anjiografisi.....	12
2.4. İnterpalpebral Dacruon ve Çevresi.....	14
2.5. Dacruon'un İnterpapebral ve Retropalpebral Bölümleri.....	15
2.6. Ehler'in Klasik Diagramı "Dakruon" un Enblok Hareketi .....	15
4.1. Gruplar İçerisinde Zamana Göre Schirmer Testi Sonuçlarının Grafikselleştirilmesi ve Dağılımı.....	35
4.2. Gruplarda Zamana Göre GKZ Ortalamalarının Grafikselleştirilmesi ve Dağılımı .....	37
4.3. Gruplarda Zamana Göre Temporal İmpresyon Sitolojisi Skorlarının Ortalamalarının Grafikselleştirilmesi ve Dağılımı .....	39
4.4. Gruplarda Zamana Göre Nazal İmpresyon Sitolojisi Skorlarının Ortalamalarının Grafikselleştirilmesi ve Dağılımı.....	40
4.5. İmpresyon Sitolojisi Örnekleri; Skor 0.....	41
4.6. İmpresyon Sitolojisi Örnekleri; Skor 1.....	41
4.7. İmpresyon Sitolojisi Örnekleri; Skor 2.....	42
4.8. İmpresyon Sitolojisi Örnekleri; Skor 3.....	42
4.9. Gruplar İçerisinde Zamana Göre OSDI Skorlamasının Ortalamalarının Dağılımı.....	43

## TABLULAR DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
2.1. HCV İnfeksiyonunun Bulaşma Yolları .....	4
2.2. Hepatit C' nin Patogenezi ve Klinik Gelişimi .....	6
2.3. Kronik Hepatit C' nin Klinik Özellikleri .....	10
2.4. Hepatit C' nin Ekstrahepatik Manifestasyonları .....	10
2.5. İnsan Gözyaşı Elektrolitleri .....	18
4.1. Gruplar Arası Yaş Dağılımının ve Görme Keskinlikleri Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	33
4.2. Gruplarda Zamana Göre Schirmer Testi Sonuçlarının Ortalamalarının Dağılımı.....	35
4.3. Gruplarda Zamana Göre GKZ' nin Ortalamalarının Dağılımı.....	37
4.4. Gruplarda Zamana Göre OSDI Skorlamasının Ortalamalarının Dağılımı .....	43

## 1. GİRİŞ

Günümüzde dünya üzerinde yüksek bir prevalansa sahip hepatit C virüsü (HCV) hem hepatik hem de ekstrahepatik bulgulara sahiptir. Karaciğer tutulumuna bağlı olarak akut veya kronik hepatit, hepatoselüler karsinomaya neden olan HCV'nin ekstrahepatik bulguları arasında keratokonjonktivitis sikka, mikst kriyoglobülinemi, poliarteritis nodoza ve membranoproliferatif glomerülonefrit sayılabilir. Hepatit C virüsü ile gözlenebilen oküler bulgular arasında keratokonjonktivitis sikka, Mooren ülser, interferon tedavisine bağlı retinopati, retinal iskemi, intraretinal hemoraji, retinal ödem, vasküler sızıntı ve santral retinal ven oklüzyonu yer alır. Hepatit C virüsüne bağlı retinopati, arka kutupta retinal hemoraji, atılmış pamuk tarzında eksüda, periferik retinal hemorajiler, oküler yüzey bozukluğu olarak izlenebilir.

Hepatit C virüsü lenfoid dokularda ve karaciğer hücrelerinde çoğaldığı gibi gözyaşı bezlerinde periduktal ve perivasküler lenfositik infiltrasyonlar oluşturur. Konjonktivada yer alan goblet hücrelerinde oluşturduğu inflamatuvar etki nedeniyle gözyaşı sekresyonunda azalmaya neden olur. Hepatit C virüsü gözde meibomian bezlerde fibrozis yaparak ve sebum sekresyonunu azaltarak lipid katmanında etki gösterebilir. Meibomian bez sekresyonlarındaki azalma gözyaşı film tabakasının stabilizasyonunu bozar ve gözyaşının gözden daha hızlı buharlaşmasına neden olur.

Prospektif olarak hazırladığımız bu çalışmamızda HCV'nin oluşturduğu oküler yüzey değişikliklerinin farklı alt gruplarda değerlendirilmesini amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KRONİK HEPATİT C (HCV) İNFEKSİYONU

#### 2.1.1. Tanım

Kronik HCV infeksiyonu; 6 aydan daha uzun süren karaciğer harabiyeti ve beraberinde ekstrahepatik klinik bulgularla karakterizedir, bazen klinik bulgular olmayabilir. Taşıyıcılar karaciğer hastalığına ait bulgu ve semptomlar göstermezler ve normal Alanin aminotransferaz (ALT) ve (-) HCV RNA seviyesine sahiptirler. Ancak anti HCV antikoru (+) hastaların birçoğu karaciğer biyopsilerinde kronik hepatit bulguları gösterir. Kronik HCV nin biyokimyasal olarak aktif formları değişik ALT profilleri ve hafif-şiddetli inflamasyondan fibrozise kadar değişen histolojik bulgularla karakterizedir. Siroza ilerleyiş yavaştır. Bu hastalığın nedeni olan hepatit C virüsü bir RNA virüsüdür. Flaviviridae ailesi içinde sınıflandırılır. 24 saatte 10 trilyon virüs partikülü üretme hızına sahiptir.<sup>1</sup> Farklı HCV izolatları arasında anlamlı genomik heterojenite gözlenmesi Hepatit C virüsünün en az 9 farklı genotip olarak sınıflandırılmasına ve subtiplerinin belirlenmesine yol açar.

Yapılan araştırmalar neticesinde kronik karaciğer hastalığının non-alkolik, non-otoimmün ve HBs antijeni negatif vakaların büyük çoğunluğunda etkenin HCV olduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Akut infeksiyon, 6 aydan kısa süren infeksiyon olarak tanımlanır. Sıklıkla akut infeksiyon asemptomatik seyretmekte ve klinik olarak tanınmamaktadır. Şiddetli ve fulminan hepatit C oldukça nadirdir. Akut hepatit C'li olguların % 15- 45'i virüs eradikasyonu ile tam olarak iyileşir ancak çoğu kronikleşir.

Hepatit C virüsü parenteral geçen kan kaynaklı bir virüsdür. İntravenöz ilaç kullananlar, hemofililer ve multipl kan transfüzyonu alanlar gibi yüksek risk grubundaki kişilerde kronik infeksiyon prevalansı %70-80'i geçen orandadır. Hepatit C virüsü infeksiyonu virüsün immün sistemden korunması nedeniyle sıklıkla kronikleşir.

Tanı serumda anti-HCV antikorunun ve viral genomik yapının (HCV-RNA) tespit edilmesine dayanır. Günümüzde anti-HCV ELİSA testi ile tespit edilir. Bu test HCV'nin yapısal ve yapısal olmayan antijenlerine karşı oluşan antikorları ölçer. Belirgin karaciğer hastalığı olmayan düşük risk grubundaki bireylerin taranmasında kullanıldığında yalancı negatif sonuç verebilir.

Bu nedenle reaksiyonun spesifitesini "immüno-blotting" yöntem olan "anti-HCV recombinant immünoblot assay" (RIBA) ile teyit etmek zorunludur.

Hepatit C virüsü değişik şiddette ve yapıda, akut hepatoselüler hasara neden olur. İnfeksiyon aynı zamanda ekstraselüler hücrelerde ve dokularda da meydana gelebilir ve immünolojik anormallikleri, otoimmün fenomenleri, kriyoglobülinemiyi, vaskülitleri ve olası diğer tip immün kompleks hastalıklarını içeren bir ekstrahepatik hastalıklar spektrumuna yol açabilir.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Hepatit C virüsü infeksiyonunun dünyada yaklaşık 100 milyon kişiyi infekte ettiği gösterilmiştir.<sup>3</sup> Hepatit C açık ve açık olmayan parenteral yolla bulaşır. Bulaşın yolu ve konakçının immün yeterliliği bulaşın etkinliğini belirleyebilir. Farklı HCV genotiplerinin coğrafik prevalansına bağlı olarak Hepatit C virüsü infeksiyonunun epidemiyolojisi yakın zamanda çalışılmıştır. Bu genotipler dünyada uniform dağılmamışlardır. Bazı bölgelerde HCV tiplerinin dağılımı sınırlıdır; fakat buralarda farklı genotipler vardır (Genotip 1 ve genotip 2 Batı Afrika'da, Genotip 3 Hindistan'da, Genotip 4 Orta Afrika'da ve Mısır'da daha baskındır).

Kan donörlerinde ve genel populasyonda anti-HCV prevalansı Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da düşük, Japonya'da orta ve doğu Avrupa'nın bazı bölgelerinde, Ortadoğu'da ve Kuzey Amerika'da yüksek bulunmuştur.<sup>4</sup> Birçok yayın HCV'nin erkeklerde daha yaygın olduğunu göstermektedir. Akut HCV riskinin coğrafik orijin, ırk, yaş ve çevreden anlamlı olarak etkilendiği ileri sürülmüştür.<sup>5</sup> Kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomalı hastalarda HCV infeksiyonunun prevalansı hepatit B virüs endemisine bağlı olarak değişmektedir. Yüksek HBV endemisinin olduğu bölgelerde HCV nispeten yaygın

değilken, düşük veya orta oranda HBV endemisine sahip alanlarda HCV prevalansı anlamlı olarak artmaktadır.

### 2.1.3. Bulaşma

Transfüzyon alıcılarında yapılan çalışmalarda HCV'nin belirgin bir şekilde kan ve kan ürünleriyle bulaştığı gösterilmiştir. Bazı bölgelerde infeksiyonun %50'sini oluşturan intravenöz ilaç kullanıcıları akut ve kronik infeksiyona büyük bir kaynak sağlar. Diğer belirlenmiş parenteral yollar; hemodiyaliz, iğne batmasıyla yaralanma ve dövme yaptırılmasıdır ki bunlar maruziyetin % 5'inden daha azını oluşturur (Tablo 2.1). Bundan dolayı önemli oranda hepatit C'li hastada belirlenmiş perkutanöz maruziyet yoktur.<sup>6</sup>

**Tablo 2.1.** HCV infeksiyonunun bulaşma yolları

<b>İspatlanmış ve oldukça etkili</b>	<b>İspatlanmış veya yüksek oranda şüpheli fakat çok etkili değil</b>	<b>Şüpheli fakat ispatlanmamış</b>
Kan transfüzyonu	İğne yaralanması	Hemodiyaliz
İntravenöz ilaç kullanımı	Maternofetal veya neonatal	Akupunktur
Organ transplantasyonu	Seksüel temas	Kulak delme
	Ev içi temas	İntranazal kokain kullanımı

### 2.1.4. Patogenez

İnfekte hücrelerdeki moleküler organizasyonu ve sunumu, konağın immün yanıtının tipi ve paternini içeren HCV'nin biyolojik davranışı hakkındaki bilgilerimiz son yıllarda artış göstermiştir. Bununla beraber hepatit C'nin patogenezi, hepatoselüler hasarın mekanizmasının ve ekstrahepatik tutulumun belirleyicileri gibi hala belirsizdir. Hepatit C virüsü kronik infeksiyon olmaya doğru kuvvetli eğilime sahiptir. Hepatit C'nin kronikleşmesinin aşağıdaki durumlara bağlı olabileceği ayrıntılı kanıtlarla öne sürülmektedir.

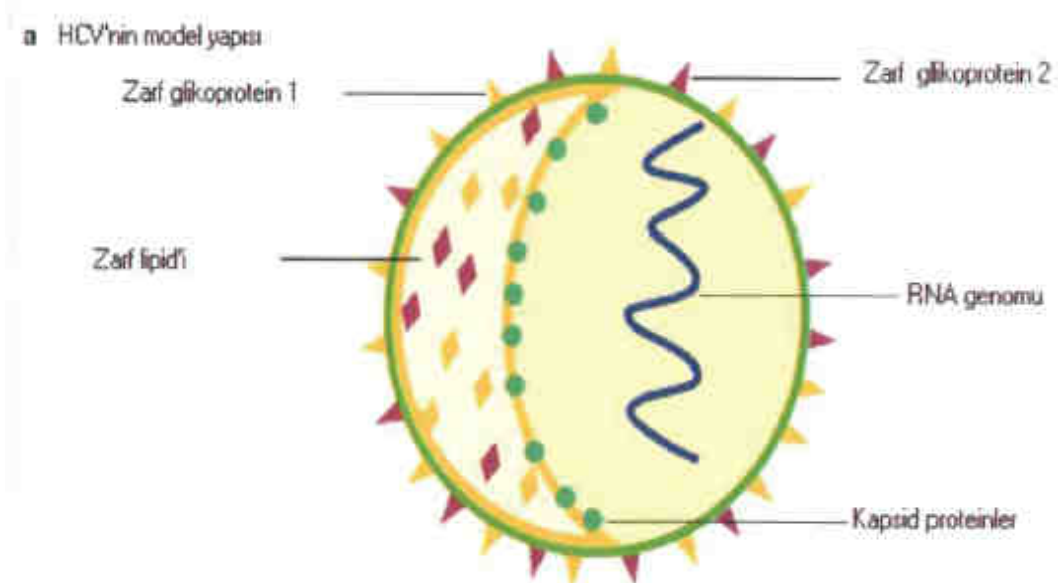
1-Hepatik ve non-hepatik hücrelerin nonsitopatik infeksiyonu.

2-Konakçı immün cevabın yetersizliği.<sup>7,8</sup>

Birçok viral infeksiyon vakalarında olduğu gibi HCV'nin eradikasyonu olasılıkla dolaşımdaki virionlarla etkileşen nötralize edici antikorları, infekte hücrelerin öldürülmesi için sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonunu ve intraselüler virüsün regülatuar sitokinlerin salınımı yoluyla inhibisyonunu kapsadığı düşünülmektedir. Hepatit C virüsü zarf proteinlerinin antijenik kompozisyonunun hızlı mutasyonuyla nötralize edici antikorlara yanıtta korunabilir. Hepatit C virüsü ile infekte hastaların zarf proteinlerinde yüksek hızlı genetik değişim gözlenir. Bu değişim nötralize edici antikorların etkinliğini sınırlamaktadır (Şekil 2.1).

Hepatit C virüsü aynı zamanda lenfoid hücreleri doğrudan etkileyerek de antiviral immün cevabı azaltabilir.

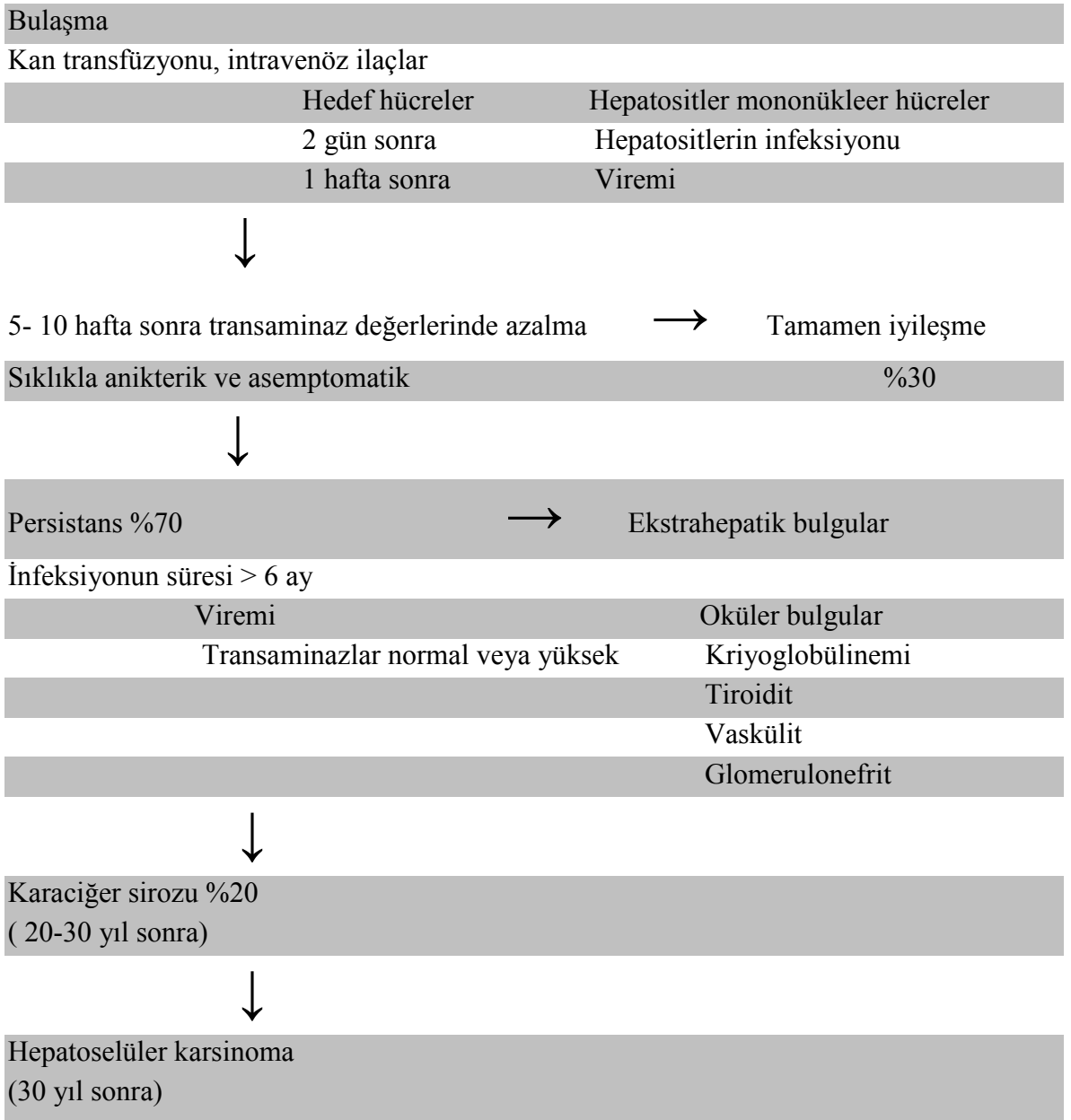
Hepatit C virüsünün hangi mekanizmalarla hepatoselüler hasar meydana getirdiği bilinmemektedir. Hepatit C'nin orta düzeyde inflamatuvar infiltrasyonla birlikte belirgin dejeneratif değişiklikleri içeren histolojik lezyonlarının sıklıkla gözlemlenmesi, virüsün doğrudan sitopatik etkisinden kaynaklandığı şeklinde yorumlanmaktadır.



Şekil 2.1. Hepatit C virüsünün model yapısı

Hepatit C'nin hepatoselüler hasarına hücre sel sitotoksisite de katkıda bulunur. Hepatit C virüsünün çekirdek ve zarf antijenleriyle birlikte HLA sınıf-1 sınırlanmış şekliyle reaksiyona giren sitotoksik T lenfositleri (CD8+) kronik hastaların aktif hastalık dönemlerinde karaciğer ve serumlarında belirlenmiştir ki, bunlar sıklıkla infekte hücreler ve apoptotik cisimlerle sıkı temas halindedirler. Hepatit C virüsünün çekirdek epitoplardan tanınan yardımcı (helper CD4+) T lenfositleri HCV enfeksiyonunun sonuçlarını etkileyebilirler. Hepatit C virüsünün yapısal olan ve olmayan epitoplardan tanınan CD4+ T lenfositleri kronik infekte bireylerin karaciğer ve periferel kanlarında tespit edilmektedir. Hepatit C nin patogenezi ve klinik gelişimi tablo 2.2 de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Hepatit C nin patogenezi ve klinik gelişimi<sup>3</sup>





Hepatit C virüsünün yapısal olan ve olmayan proteinlerine karşı CD4- T hücre cevabının, iyileşen vakalarla karşılaştırıldığında kronikleşmeye giden akut hepatit C'li hastalarda daha zayıf olması, bu antiviral cevabın kuvvetinin, hastalığın prognozunun önemli bir belirleyicisi olabileceği öne sürülmüştür. Sitokin üretim paterni de akut hepatit C'den sonra iyileşen ve kronik hastalık gelişenlerde farklıdır, ilkinde esas olarak Th-1 lenfositler, ikincide ise Th-2/ Th-1 etkendir.

Hepatit C virüsü infeksiyonu kriyoglobulinemi, vaskülit, glomerülonefrit, artrit ve tiroidit gibi immünolojik bozukluklara ve en karakteristik bulgu olan tip- 2 otoimmün kronik hepatitte tipik anti-karaciğer, böbrek mikrozomal (anti LKM) antikoron varlığı gibi bir grup antikoron indüklenmesine eşlik etmektedir.<sup>9,10</sup> Ayrıca Hepatit C virüsü lenfoid dokuyu doğrudan enfekte edebilir. Hepatit C virüsü lenfoid hücrelerde çoğalabilme yeteneğine sahiptir.<sup>11</sup>

### **2.1.5. Tanı**

Hepatit C virüsü infeksiyonu belirlenebilir ve çeşitli teşhis araçlarıyla evrelendirilebilir. Bunlar; IgG ve IgM tipindeki anti-viral antikorumların (anti-HCV), doğrudan tespitini, serumda ve enfekte dokudan virüs genomunun (HCV RNA) miktarının belirlenmesini, HCV'nin subtipini ve genotipini tanımlamak için virüsün genomik sekanslarının karakterizasyonunu içerir.

Günümüzde hepatit C'nin taranmasında çeşitli yapısal olan ve olmayan HCV anti-jenlerine karşı serum antikorumları test için kullanılarak geçirilmiş ve mevcut infeksiyon teşhis edilebilir. Günümüzde ticari anti-HCV ELISA testi, HCV'nin yapısal olmayan NS4 bölgesindeki C100-3 epitopunun kullanılmasına dayanmaktadır. Anti-HCV ELISA testinin tanısal güvenilirliği farklı popülasyonlarda büyük oranda değişmektedir. İnfeksiyonun erken fazında hepatit-C, anti-HCV ELİSA ile serokonversiyondan önce veya henüz transplantasyon geçirmiş hastaları da içeren immün sistemi baskılı veya immünitesi zayıf bireylerde belirlenemeyebilir.

### **2.1.6. Klinik Seyir**

Akut ve kronik HCV infeksiyonunun doğal hikayesinin güncel bilgisi büyük oranda post-transfüzyon ve toplumdaki kazanılmış non-A, non-B hepatitinin retrospektif HCV markerlar'ının tayiniyle hepatit C vakalarının yeniden değerlendirilmesi çalışmalarına dayanır. Hepatit C'nin doğal hikayesinin tam anlaşılmasındaki en büyük zorluk sıklıkla hastalığın erken dönemde tespit edilmesini engelleyen akut ve kronik infeksiyonun sessiz doğası ve yavaş, önceden belirlenemeyen ve ciddi kronik sonuçlara neden olmak için bir iki dekad gerektiren hepatik hasarın sıklıkla devam etmemesidir.<sup>13</sup>

#### **2.1.6.1. Akut İnfeksiyon**

Akut hepatit C'nin ortalama inkubasyon periyodu post-transfüzyon hepatitinin prospektif çalışmalarında tespit edildiği gibi 7-8 haftadır. Prospektif olarak takip edilen transfüzyon alıcılarında viremi, akut hepatit C esnasında tespit edilebilir ilk marker'dır. Maruziyetten sonra bir hafta kadar erken sürede sensitif PCR ile tespit edilir. Viremi daha sonra birkaç haftadan birkaç aya kadar bir sürede antikor yanıtı olmaksızın devam eder ki, bu periyod pencere dönemidir. Bu erken dönem süresince serum HCV RNA titreleri kronik fazda bulunandan daha yüksektir.

İkinci veya üçüncü jenerasyon ELISA yöntemleri kullanarak anti-HCV serokonversiyonu genellikle karşılaşmadan sonra 4-8 haftada tespit edilebilir, fakat büyük bireysel değişiklikler göstermesi nedeniyle birkaç aya kadar gecikebilir. Anti-HCV tespit edilebilir olduğunda serum HCV RNA titresi düşer.

Değişken ALT yükselmeleriyle belirgin karaciğer hasarının başlaması gecikebilir. Hastaların nadiren prodromik semptomları veya ateşi vardır. Bazı hastalar hafif ve kısa süreli ALT yükselmesi gösterir. Hepatit C'nin akut fazı sıklıkla hafif veya farkedilmez olup genellikle hepatit A ve B'den daha az şiddetlidir.<sup>14</sup>

Vakaların 2/3'sinden fazlası asemptomatik ve anikteriktir. Akut hepatit C'nin klinik semptomları herhangi bir viral hepatitte olduğu gibidir ve sıklıkla hepatit A ve B'den ayırtedilemez.

### **2.1.6.2. Kronik infeksiyon**

Bütün kronik viral hepatitlerin % 70 ini hepatit C virüsü oluşturur.<sup>3</sup> Genellikle kronik HCV infeksiyonu akut episoddan önce meydana gelmez. İki farklı biyokimyasal profil bilinir:

- 1- Sebat eden viremi ve normal ALT ile birlikte olan HCV taşıyıcılığı.
- 2- ALT anormalliğiyle birlikte olan kronik hepatit C.

Kronik HCV taşıyıcılarından bir altgrup devam eden veya intermitan viremiye rağmen normal ALT seviyelerine sahiptir. Bu bireyler asemptomatik HCV taşıyıcısı olarak isimlendirilir. Ancak bu terim uygun değildir, çünkü bu hastalarda semptomlardan ziyade biyokimyasal anormalliklerin yokluğuna işaret etmektedir. Daha iyi bir tanımlama belki normal ALT düzeyli HCV taşıyıcısı şeklinde olabilir. Hepatit C virüsü RNA'sı pozitif ve en az altı ay normal ALT seviyeleri olan bireyler sıklıkla kan vermek için tarama esnasında veya rastgele anti-HCV testi esnasında belirlenirler. Karaciğer enzimlerinin normalliğine rağmen bu HCV taşıyıcılarının büyük kısmı karaciğer biyopsisi yapıldığında hastalığın histolojik bulgularına sahiptir. Gerçek sağlıklı taşıyıcı durumu sık görülmez. Tamamen normal karaciğer biyopsisi nadiren görülür. Histolojik lezyonun şiddeti ve aktivitesi HCV yüküyle ilişkilidir. Daha hafif karaciğer hasarına sahip hastalar serum ve karaciğerde daha az miktarda HCV RNA sergilerler. Başlangıçta normal ALT'li HCV taşıyıcısı olarak belirlenmiş hastalar takip sürecinde biyokimyasal olarak aktif kronik hepatit C'ye geçerek karaciğer enzimlerinde bir aktivasyon gösterebilirler.

### **2.2. KRONİK HEPATİT C'NİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Klinik özellikler altta yatan karaciğer hastalığının evresine bağlıdır. Tablo 2.3 kronik post-transfüzyon veya toplumdaki kazanılmış hepatit C'li hastaların büyük serilerinde gözlenen bazı klinik özelliklerini tanımlamaktadır.

**Tablo 2.3.** Kronik hepatit C'nin klinik özellikleri

<b>Başlangıçtaki klinik özellikler</b>	<b>Post-transfüzyon hepatiti %</b>	<b>Toplum kökenli hepatit %</b>
<b>Semptomlar</b>	39	25
Sarılık	12	0
Hepatomegali	25	10
Splenomegali	13	10
Spider nevi	12	0
Portal hipertansiyon	11	0
<b>Biyokimyasal Özellikler</b>		
ALT düzensizliği	90	75
Yüksek IgG	35	15
Yüksek IgM	0	0
Yüksek GGT	90	55

### 2.3. KRONİK HEPATİT C'NİN EKSTRAHEPATİK BULGULARI (Tablo 2.4)

**Tablo 2.4.** Hepatit C nin ekstrahepatik bulguları<sup>7</sup>

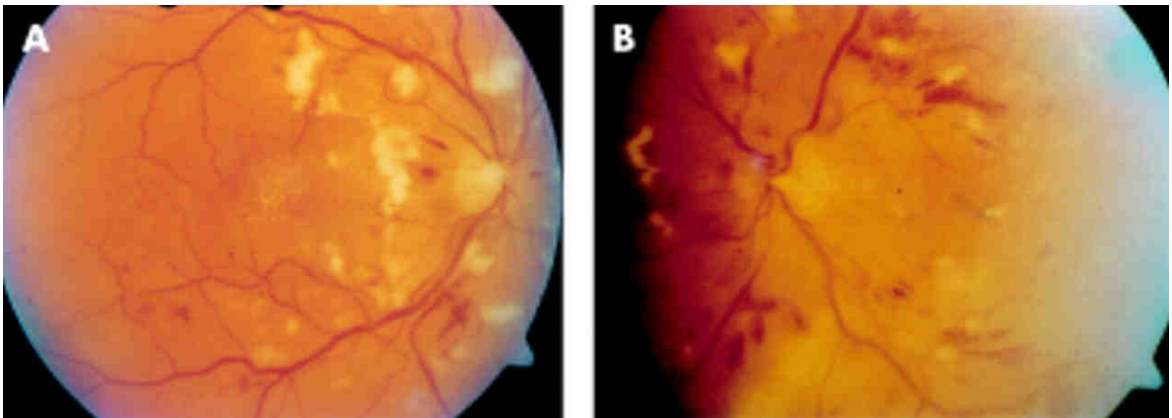
<b>Güçlü ilişkili</b>	<b>Zayıf ilişkili</b>
Miks kriyoglobülinemi	Otoimmün tiroid hastalıkları
Membranoproliferatif glomerülonefrit	Aplastik anemi
Poliarteritis nodosa	Lenfoma
Keratokonjonktivitis sikka	Nöropati
	Artrit
	Liken Planus
	İdiopatik pulmoner fibrozis
	Fibromiyalji sendromu
	Diabetes mellitus

## 2.4. HCV İLE İLİŞKİLİ OKÜLER BULGULAR

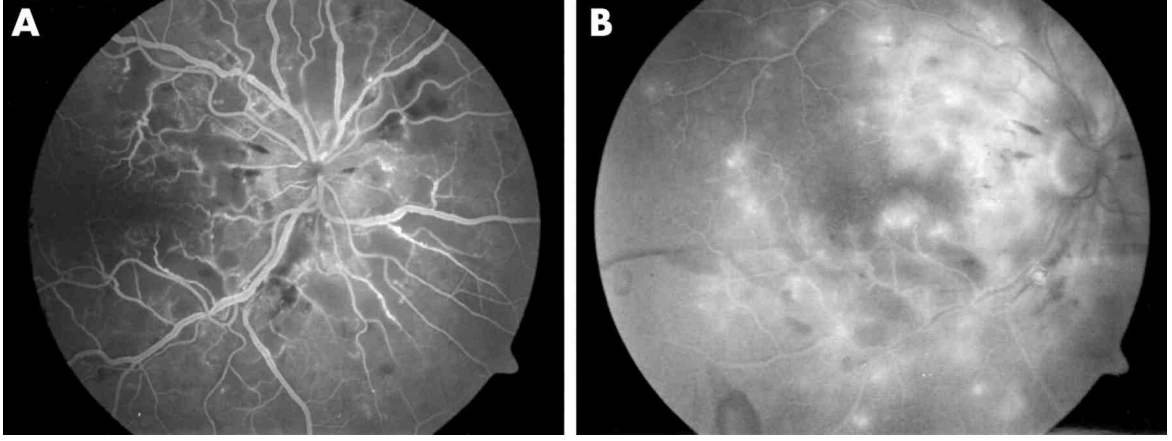
Hepatit C virüsü lenfoid hücrelerde çoğalma yeteneğine sahiptir. Bu nedenle immün sistem üzerinde bazı değişikliklere yol açar. Hepatit C virüsünün ekstrahepatik bulgularından sorumlu olan mekanizma bu lenfoproliferatif durumun oluşturduğu otoimmün patolojidir.<sup>15</sup>

Hepatit C virüsü ile infekte hastalarda iskemik retinopati izlenebilir.<sup>15</sup> İskemik retinopati interferon tedavisinin veya infeksiyonun oluşturduğu sistemik vaskülitin sonucu oluşabilir. Hepatit C virüsü ile ilişkili retinopatinin klinik bulguları olarak atılmış pamuk tarzında eksüda, retinal hemorajiler izlenir. Kompleman aracılı immün yol retinal damarlarda granülosit agregasyonuna, inflamatuvar mediyatörlerin salınımına ve vazooklüzyona neden olabilir.<sup>15</sup>

İnterferon ilişkili retinopati, interferon alfa tedavisine bağlı olarak izlenen vitreus hemorajisi, retinal mikroanevrizmalar, subkonjonktival hemoraji, panoftalmi ve santral retinal ven oklüzyonu ile karakterizedir. Floresein anjiyografide retinal hemoraji, retinal ödem, vasküler sızıntı ve vasküler oklüzyon gösterilebilir. Bu lezyonlar interferon tedavisinin başlangıcından 2- 5 hafta sonra ortaya çıkar.<sup>16</sup> Uzun süreli ve yüksek dozda ilaç kullanımı oküler bulguların şiddetini artırır.<sup>17</sup> (Şekil 2.2-2.3).



Şekil 2.2.A/ B. İnterferon retinopatisi fundus fotoğrafı<sup>18</sup>



Şekil 2.3. A/ B. İnterferon retinopatisi fundus floresein anjiografisi <sup>18</sup>

Mooren ülseri akut ağrılı periferik korneal ülserdir. Korneal perforasyon ile sonuçlanabilir. Hepatit C virüsü infeksiyonu ile Mooren ülseri arasındaki ilişki pek çok çalışma ile gösterilmiştir.

Keratokonjonktivitis sikka HCV ile ilişkili oküler yüzey değişikliklerinin en yaygın sonucudur. Kronik HCV infeksiyonu ile birlikte Sjögren sendromu normal popülasyona göre 10 kat daha sık izlenir.<sup>19</sup> Hepatit C virüsü ile ilişkili Sjögren sendromunun semptomları ve histopatolojisi primer Sjögren sendromuna benzer. Sjögren sendromu kuru göz ve kuru ağız ile karakterizedir. Hepatit C virüsü ile ilişkili Sjögren sendromunda lakrimal bezler ve tükürük bezlerinde lenfositik infiltrasyon izlenir.<sup>20</sup> Gözyaşındaki azalma lakrimal bezdeki inflamasyonun sonucudur. Bu inflamatuvar oluşum göz yüzeyinin bütün fonksiyonel ünitelerini etkiler. Lakrimal bezde normalde plazma hücresi, T lenfositler (CD 4 ve CD 8 hücreleri) dendritik hücre ve makrofaj hücresi bulunur. Kronik HCV hastalarında lakrimal bezlerde periduktal, perivasküler alanlarda fokal lenfositik infiltrasyonlar izlenir. Bu inflamatuvar infiltratlardan IL 1 $\beta$ , IL 2, INF  $\gamma$ , TNF $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gerçekleşir. Bu sitokinler nedeniyle glandüler epitel hücrelerinde apoptozis progressif parankim harabiyeti ve sonuçta gözyaşı sekresyonunda azalma görülür.<sup>3</sup>

## 2.5. OKÜLER YÜZEY ve GÖZYAŞI FİZYOLOJİSİ

Kornea ve konjonktivada bulunan mikrovilli içeren epitel hücreleri oküler yüzeyi tamamen kaplar. Konjonktivada çok katlı kolumnar, korneada ise çok katlı sküamoz epitel hücreleri bulunur. Kornea yüzeyindeki çok katlı sküamoz hücrelerin mikrovilli yapısındaki yüzeye paralel yassı nükleusu, mikrofilamentleri ve ribozomları mevcuttur. Konjonktiva epiteli ise endoplazmik retikulum, golgi kompleksi ve mitokondri açısından zengindir. Yüzeyindeki mikrovilli yapısı forniks bölgesinde ve konjonktival tarsusta daha uzundur. Mikrovilli yapısı glikokaliks denilen filamentöz materyal ile kaplanmıştır. Kornea üzerindeki glikokaliks tabakası daha incedir ve yüzeydeki mikrovilli uzantıları daha kısa ve kalındır. Konjonktiva yüzeyindeki mikrovilliler ise kornea yüzeyindekilere göre daha uzundur. Limbus kornea ile konjonktiva arasında geçiş bölgesini oluşturur.<sup>17,21</sup>

Oküler yüzey fonksiyonel birimini oluşturan yapılar şunlardır:

- 1-Gözyaşı tabakası
- 2-Kornea epiteli
- 3-Limbus epiteli
- 4-Konjonktival epitel hücreleri
- 5-Konjonktivadaki goblet hücreleri
- 6-Kapağın mukoepidermal birleşim yeri
- 7-Meibomian bezleri
- 8-Lakrimal bez

Oküler yüzey fonksiyonel birimini oluşturan yapılar arasında en dinamik olan komponent gözyaşıdır. Dokuları sarması ve epitelyal fonksiyonların düzenlenmesindeki aktif rolü, dokuların beslenmesi açısından gözyaşı tabakası hücre dışı matriks olarak düşünülebilir.<sup>23</sup>

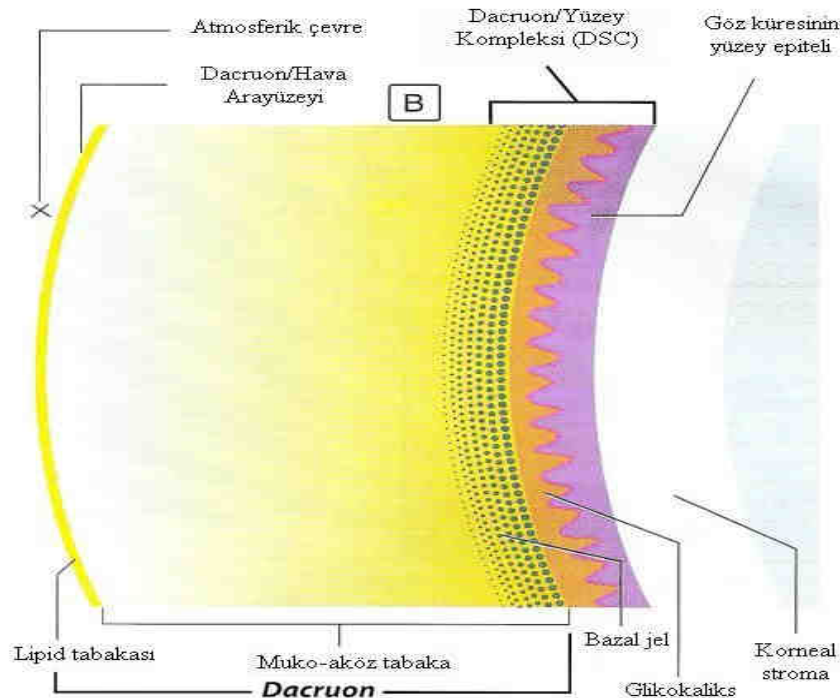
Oküler yüzey gözün dış ortam ile ilişkisini sağlar. Bu komponentlerin sağlıklı olması, kaliteli bir refraktif yüzey, oküler yüzeydeki yaraların çabuk iyileşmesi ve dış ortamdan gelecek etkilere karşı koruyuculuk açısından önemlidir.

### 2.5.1. Refleks ve Temel Sekresyon

Refleks gözyaşı sekresyonu lakrimal bez; temel gözyaşı sekresyonu yardımcı gözyaşı bezleri ile olur. Refleks sekresyonun uyarılması, konjonktiva, kornea, nazal mukoza ve göz kapaklarının uyarılması ile oluşur. Ayrıca, esneme, kusma ve öksürük de aynı yolla göz yaşarmasına neden olur. Aşırı ışıktta ortaya çıkan epiforada refleksin gidiş yolu optik sinirdir.<sup>21</sup> Refleks sekresyon kornea ve konjonktivanın topikal anestezisi ile azalır.

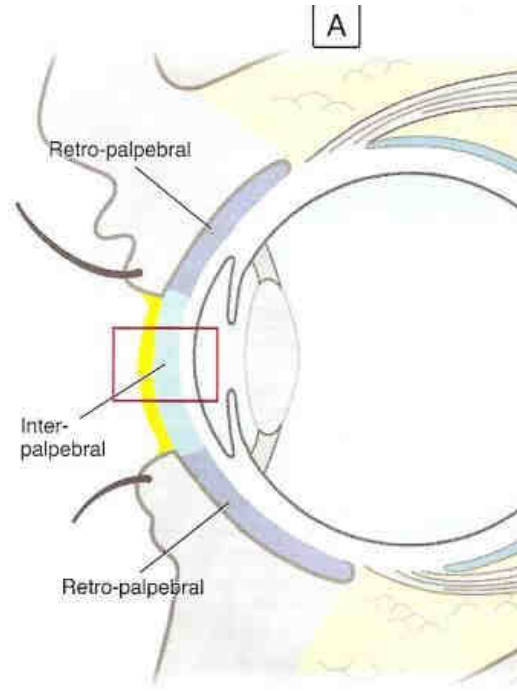
### 2.5.2. Prekorneal Gözyaşı Tabakasının Fonksiyonları

Prekorneal gözyaşı filmi 3 kısımdan ibarettir. Herbir kısmın ayrı bir fonksiyonu vardır. Bütün olarak oküler yüzey kesesini örten geniş kapsamlı pleomorfik yapıya “dacruon” adı verilmiştir (Şekil 2.4). Bu yapı retropalpebral sıvıyı, interpalpebral preokuler gözyaşı filmini ve meniskusu kapsar (Şekil 2.5). Şekil 2.6 “dacruon” un yüzeysel tabakasının bütün olarak hareketini göstermektedir. Buradan “dacruon”un organik bir bütünlük gösterdiği anlaşılmaktadır.<sup>17</sup> Dolayısıyla gözyaşı film tabakasını ve ona ait patolojileri bir bütün olarak değerlendirmek gerekmektedir.

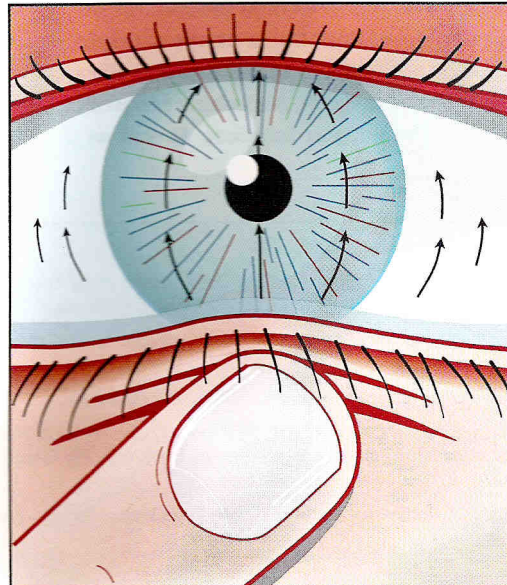


Şekil 2.4. İnterpalpebral “dacruon” ve çevresi<sup>17</sup>





Şekil 2.5. “Dacruon”un interpapebral ve retropalpebral bölümleri<sup>17</sup>



Şekil 2.6. Ehler’in klasik şeması<sup>17</sup> “Dakruon” un bütün olarak hareketi

### 2.5.3. Gözyaşını Oluşturan Tabakalar

) Dış lipid tabakası Meibomian bezleri ve Zeiss bezleri tarafından salgılanır. Yüzeyel lipid tabakası 0,1 µm kalınlığındadır.<sup>22</sup> İki önemli fonksiyonu vardır:

A- Gözyaşı film tabakasının buharlaşmasını engeller. Buharlaşma ile total gözyaşının % 10-25'i kaybolur. Koruyucu yağ tabakasının yokluğunda 10 ile 20 kat daha fazla buharlaşma artar. İnsan gözyaşı tonusu gözyaşı akım oranı ve buharlaşma işleminden dolayı dinamik değişikliğe bir örnektir. Buharlaşma engellendiği zaman gözyaşının ozmotik basıncı % 0,9 sodyum klorür solüsyonuna eşit olur. Gözyaşı akışı artarsa buharlaşma etkileri azalır. Gözler kapalı olduğu zaman gözyaşının buharlaşması yoktur ve preorneal gözyaşı filmi kornea ile osmotik dengededir. Gözler açıldığında ise kornea ile aközden gözyaşına osmotik değişimin meydana gelmesi ve gözyaşının tonusunun artması ile buharlaşma oluşur. Akımın bu yönü buharlaşmanın gözyaşı filminin hipertonsitesini koruyuncaya kadar devam edecektir.

B - Yüzey gerilimini artırıp böylece gözyaşının vertikal stabilitesini sağlar. Gözyaşının alt kapak sınırına akımını engeller. Gözyaşı filmi göz yüzeyinde bütünüyle görülemez, fakat üst ve alt kapak sınırında konkav dış yüzeyde gözyaşı sıvısının 1 mm'lik şeridi görülebilir. Üst gözyaşı şeridini oluşturan gözyaşı üst temporal forniksten nazale hareket eder, lateral konturda gözyaşı alt şeridi oluşturmak için yerçekimi etkisi ile aşağı iner. Nazale yayılan üst ve alt şeritler plika ve karunkulaya ulaşır ve orada birleşirler.

Gözyaşı sıvısı burada yerçekimi etkisi ile göz üzerine akmaz. Fakat ince bir film olarak kırpma ve göz hareketleri ile korneaya yayılır.

Gözyaşının aköz fazındaki yetmezliğe tepki olarak, mukus sekresyonu çoğalır. Viskozitesi artar. Gözyaşında mukus ince filamanlar halinde görülür. Gözyaşına granüler bir görünüm veren lipid partiküller ve ölü hücre grupları bu filamanlar üzerinde oturduğunda, büyük mukus birikintileri ortaya çıkar.

2) İç Müsin Tabaka: Oldukça incedir. 0,02-0,05 µm kalınlığındadır. Konjonktivada goblet hücrelerinden, Henle ve Manz bezlerinden salgılanır. Preorneal gözyaşı filminin en derindeki kısmıdır. İç musin salgı tabakasının en önemli fonksiyonu kornea epitelini hidrofobik özellikten hidrofilik özelliğe çevirmektir. Glikoprotein yapısında olan musin epitelyal hücrelerin hücre membranları üzerine absorbe olur ve mikrovilluslarla alınır. Bu yol

hidrofobik yüzeyi hidrofilik yüzeye çevirir. Bu korneal epitelin yeterince ıslanmasını sağlar. Musin yokluğunda korneal epitel hücreleri hidrofobik olurlar ve gözyaşı ile yıkanamazlar. Konjonktivanın sikatrizan hastalıkları (Örn: sikatrisiyel pemfigoid), sıklıkla musin sekretörlerine zarar verir. Musin yetersizliğinden dolayı kuru göze sebep olur. Ayrıca kronik inflamatuvar hastalıklar goblet hücrelerinde artışa neden olabilir.

Normal şartlar altında gözyaşı sıvısı, kornea ve konjonktiva üzerinde, preoküler gözyaşı filmi olarak ince bir tabaka şeklinde bulunur. Preoküler gözyaşı filmi yaklaşık 8 µm kalınlığındadır. Korneal ve konjonktival epitel yüzeyini kaplar. Korneanın alt bölümünde üst bölümünden daha kalındır.

Bu çok ince preoküler gözyaşı film tabakasının fonksiyonları kısaca aşağıdaki gibidir:

- 1) Epitel düzensizliklerini ortadan kaldırarak, kornea yüzeyinin düzgün olmasını sağlar.
- 2) Korneal ve konjonktival epitel hücrelerinin nemli kalmasını sağlar.
- 3) Korneal yüzeydeki, atıkların ve organizmaların mekanik olarak temizlenmesine yardım eder.
- 4) Epitel hücrelerine, normal hücre fonksiyonları için gerekli olan glukoz, O<sub>2</sub> ve diğer kimyasal bileşikler temin eder.
- 5) Göz kapakları için kaydırıcı bir sıvı gibi davranır.
- 6) Konjonktiva ya da korneadaki yaralanmış bölgeye polimorfonükleer lökositler, lenfositler gibi hücrelerin ulaşmasını sağlar.

Lizozim ve laktoferrinden başka lizozomal olmayan β-lysin bulunur. β-lysin primer olarak, hücre membranına etkilidir. Gözyaşında ayrıca laktat dehidrogenaz, piruvat kinaz ve amilaz tespit edilmiştir.

Gözyaşının ortalama glukoz konsantrasyonu 2,5 mg/dlt ve ortalama üre düzeyi 0,04 mg/dlt'dir. Gözyaşında bulunan glukoz ve üre seviyeleri değişimi glukoz ve ürenin kan konsantrasyonlarındaki değişimlerine paraleldir. K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> gibi belirli elektrolitler gözyaşında, kandan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Gözyaşı elektrolit düzeyleri Tablo 2.5'te gösterilmiştir.<sup>23</sup>

**Tablo 2.5.** İnsan Gözyaşı Elektrolitleri (mmol/lit)<sup>23</sup>

	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	Mg <sup>++</sup>	Cl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Gözyaşı	134-170	26-42	0,5	0,3-0,6	120-135	26
Serum	140	4,5	2,5	0,9	100	30

Normalde gözyaşının izotonik-osmolarite aralığı 295-309 mosm/lt'dir. Bu % 0,9 ile % 0,95 sodyum klorür solüsyonuna eşittir. Göz, % 0,6 ile % 1,3 sodyum klorür solüsyonuna eşit osmotik basıncı tolere edebilir, fakat bu sınırların dışındaki değerleri tolere edemez. Kuru gözü olan kişilerde gözyaşı hipertoniktir.

Korneal yüzeyde gözyaşının yayılması şu faktörlere bağlıdır:

- 1) Normal göz kırpma refleksi: Göz kırpma aralıklarında gözyaşı filmi kırılır ve kuru noktalar oluşur. Bu durum korneal sinirlerin stimüle olmasına neden olur. İkinci bir göz kırpma ile preoküler gözyaşı filmi yeniden yayılır.<sup>20</sup> Böylece musin alt kapaktan korneal epitele getirilir. Fasiyal paralizi ve lagofthalmisi olan hastalarda bu refleksin bozulmasıyla korneal kuruluk, korneal incelme ve perforasyon gelişebilir.
- 2) Göz kapakları ve eksternal oküler yüzey arasındaki uyum ile prekorneal gözyaşı kornea yüzeyine pürüzsüz yayılır.
- 3) Musinin yüzey hücreleri üzerine adsorpsiyonu için normal epitel gereklidir. Korneal skarlar, keratinizasyon ve epitelyopatiler korneal ıslanmayı engeller.

## 2.6. KURU GÖZ SENDROMU

Kuru Göz Sendromu 2007 yılında bu konuda söz sahibi olan çalışmacılar (Dry Eye Workshop: DEWS) tarafından yeniden sınıflanmış ve tanımlanmıştır.<sup>24</sup>

Yeni tanımlamaya göre Kuru Göz Sendromu gözyaşı ve oküler yüzeyin hasarı, oküler yüzeye potansiyel zarara neden olan gözyaşı film tabakası instabilitesi ile seyreden multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu sendroma gözyaşının artmış osmolaritesi ve oküler yüzeyin inflamasyonu eşlik edebilmektedir. Özellikle kırpma

refleksi ile değişkenlik gösteren gözyaşı film tabakası ve görsel semptomlar arasındaki ilişki vurgulanmıştır.<sup>24</sup>

Bu çalışmada bahsedilen lakrimal fonksiyonel ünit lakrimal bezler, oküler yüzey (kornea, konjonktiva, meibomian bezler), göz kapakları ve bunların iletişimini sağlayan sensoriyal ve motor sınırlar oluşturmaktadırlar. Bu fonksiyonel ünit gözyaşı filminin çevresel, endokrinolojik, kortikal uyarılara yanıtında büyük rol üstlenir.

Bu yeni sınıflama ve tanımlamada Kuru Göz Sendromu etyoloji, mekanizma ve hastalığın şiddetine göre sınıflandırılmıştır. Etyopatolojik sınıflama aköz gözyaşı eksikliği ve buharlaşmaya bağlı kuru göz şeklinde değerlendirilmiştir. Ayrıca kuru gözün bulguları, kuru göze neden olan mekanizmalar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Aköz gözyaşı eksikliğine bağlı kuru gözde Sjögren sendromu ve nonsjögren sendromu olarak ikiye ayrılmıştır. Non Sjögren sendromunu primer ve sekonder lakrimal bez yetersizliği, lakrimal bez kanallarında tıkanıklık ve azalmış refleks sekresyon oluşturmaktadır. Buharlaşmaya bağlı kuru göze meibomian bez fonksiyon bozukluğu, göz kırpma sıklığının azalması, oküler yüzey bozuklukları ve hastalıkları, kontakt lens kullanımı neden olabilmektedir.<sup>24</sup>

Korneal ve konjonktival epitel hücreleri de dehidratasyon ve hasardan korunmak için preoküler gözyaşı filmine ihtiyaç duyarlar.

Gözdeki kuruluk, preoküler gözyaşı filmi komponentlerinde eksikliğe neden olan hastalıkların sonucu olabilir. Bu iki farklı klinik durumda görülebilir.

- a) Saf keratokonjonktivitis sikkada sadece lakrimal bezin tutulumu söz konusudur.
- b) Sjögren sendromu: Antinükleer antikorlar (vakaların % 80'inde pozitif), romatoid faktör (vakaların % 70-90'ında pozitif), hipergammaglobulinemi (vakaların %50'sinde pozitif) mevcudiyeti ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Daha az sıklıkla görülen diğer laboratuvar bulguları; tükruk bezi kanalı, düz kas ve gastrik pariyetal hücrelerde DNA'ya karşı antikorların mevcudiyetidir. Tükruk bezi tutulmuş vakalarda kuru ağız (kserostomi) görülür. Seyrek olarak diğer müköz membranlar tutulabilir. Bu durumda primer Sjögren sendromu veya sikk kompleksinden bahsedilir. Sıklıkla seropozitif romatoid artrit gibi diğer bağ doku hastalıkları ile birlikte olduğunda sekonder Sjögren sendromu olarak adlandırılır. Sjögren sendromu ile ilişkili diğer hastalıklar; sistemik

lupus eritematosus, sistemik sklerozis, psöriatik artrit, jüvenil kronik artrit, polimiyozi ve primer biliyer sirozdur.

### **2.6.1. Kuru göz sendromunda sınıflandırma<sup>25</sup>**

#### **2.6.1.1. Kapak kenarı hastalıkları ile birlikte**

- a) Ön
- b) Arka

#### **2.6.1.2. Gözyaşı dağılımı bozukluğu**

- a) Konjunktivoşalazis
- b) Göz kapağı ve kirpik malpozisyonları
- c) Göz yüzeyinden yüksek yüzey bozuklukları
- d) Azalmış veya inkomplet göz kırpma
- e) Diğer

#### **2.6.1.3. Kapak kenarı hastalıklarının dışında**

- a) Şiddet seviyesi 1
- b) Şiddet seviyesi 2
- c) Şiddet seviyesi 3
- d) Şiddet seviyesi 4

Şiddet seviyesi 1'deki hastalarda hafif, ılımlı seviyede semptomlar ve konjunktival bulgular izlenir. Şiddet seviyesi 2'deki hastalarda ılımlı seviyede semptomlar, gözyaşı filmi bulguları, korneal noktasal boyanma, konjunktival boyanma ve görme keskinliğinde değişiklikler görülür. Şiddet seviyesi 3'teki hastalarda şiddetli semptomlar, aşırı noktasal korneal boyanma ile birlikte

santral korneal boyanma, filamenter keratit izlenir. Şiddet seviyesi 4'teki hastalarda şiddetli semptomlar, korneal boyanma ve erozyonlar, konjonktival skarlaşma görülür.

## 2.7. OKÜLER YÜZEY HASTALIKLARINDA TANI METODLARI

1- Schirmer testi için kullanılan Whatman filtre kağıdı 5 mm genişliğinde 35 mm uzunluğundadır. İlk 5mm'lik kısım kıvrılır. Kıvrılan kısım alt kapağın dış üçte birlik kısmına yerleştirilir. Hastaya gözünü açık tutması söylenir. Gerekliğinde gözünü kapatabilir. Değerlendirme kıvrımdan itibaren ölçülerek yapılır.

- a) Schirmer I Testi: Schirmer testi topikal anestezi uygulamadan yapılır ve 5 dakika sonra değerlendirilirse bu total sekresyonu ölçer (Temel ve refleks sekresyonu). Topikal anestezi uygulanır ise sadece temel sekresyonu ölçer. 10-25 mm arası değerler normal olarak değerlendirilir. 5-10 mm arası değerler sınırda sekresyonu gösterir. 5 mm altı bozulmuş sekresyonun göstergesidir. Test lokal anestezi ile yapıldığında bazal sekresyon ölçülür. 5 dakikada 3 mm altındaki değer anormal olarak kabul edilir.
- b) Schirmer II Testi: Refleks sekresyonu ölçer. Topikal anestezi uygulandıktan sonra anestezi uygulanmamış ipsilateral nazal mukoza pamukla irrite edilir. 2 dakika sonra ıslanan miktar ölçülür. 15 mm'den az olması, refleks sekresyonun azaldığının göstergesidir. İleri kuru göz hastalarında tanıda önerilmektedir.

2- Vital Boya ile Boyama Testi: Vital boya kullanımı oküler yüzey değerlendirmesinde önemli yer tutan muayene yöntemlerinden birisidir. 1886 yılında Ehrlich tarafından dokuların boyanabileceği tanımlanmıştır. Dört tip boya vardır:

- a) Floresein
- b) Rose bengal
- c) Lissamine yeşili
- d) Sulforhodamine B

Oküler yüzey bozukluğunu göstermede floresein ile boyama standart metoddur. Mavi ışık ile uyarıldığında yeşil olarak izlenir. Rose bengal ise oküler yüzeyde bulunan ölü ve dejenere hücreler tarafından alınır, mukusu ve filamentleri daha iyi gösterir. Vital boyaları uygularken uygun konsantrasyonda uygulamak; mekanik ve kimyasal irritasyon açısından dikkatli olmak gerekir.

Lissamine yeşili bir floresein türevidir. Boyama paterni rose bengal boyasına benzer. Oküler yüzeydeki hasarlanmış hücrelerin gösterilmesinde kullanılır. Rose bengal boyasından farkı irritan olmamasıdır. Bu nedenle hastalar tarafından daha iyi tolere edilir. Oküler yüzeyde oluşturduğu boyanmanın şiddeti ve paterni gözyaşı eksikliğinin şiddetinin objektif göstergesidir. Hafif olgularda kapaklar arasındaki bulber konjonktivanın nazali boyanır. Daha ileri olgularda kapaklar arası konjonktivanın temporal kısmı boyanır. Şiddetli olgularda kornea boyanması izlenir.

## **2.8. LABORATUAR METODLARI**

- 1- Oküler Ferning Testi: Konjonktival mukus temiz bir cam üzerine alınarak ve cam kurutulularak yapılır. Oküler pemfigoid, Stevens-Johnson Sendromunda, trahom ve alkali yanığı gibi sikatrizan konjonktivitlerde düşük mukus üretimi sonucu, hiç veya çok az dallanma görülürken, normal gözde mikroskopik dallanma yani “ferning” gözlenir.
- 2- Gözyaşı Lizozim Testi: Sikatrizan konjonktivit, korneal ülserler, duman ve sis irritasyonu, trahom, herpes simpleks keratitinde lizozim seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Keratokonjonktivitis sikka’da gözyaşındaki en önemli değişiklik lizozim düzeyindeki azalmadır.<sup>23</sup> Lizozim seviyesi tayininde “immunoassay”, mikrobiyolojik ve spektrometrik tayinler kullanılır. Normal gözyaşı lizozim seviyeleri 2000- 4000 mg/lt arasındadır.
- 3- Konjonktival İmpresyon Sitolojisi: Göz yüzeyinin incelenmesinde basit bir yöntem olan impresyon sitolojisi yöntemini ilk kez Nelson oftalmodinamometre kullanarak standardize etmiştir.<sup>26,27</sup> Ortalama epitel ve goblet hücre yoğunluklarını belirleyerek skorlama sistemini oluşturmuştur. Bu tekniğe göre milipor filtre kağıtları kullanılarak özellikle bulbar konjonktivadaki temporal ve nazal kadranlarda



goblet hücre dansitesi saptanır. Periyodik Asit Schiff ile boyanma yapıldıktan sonra ışık mikroskopunda değerlendirilir. Bu basit, güvenli, non-invazif ve non-travmatik, kısa sürede değerlendirme yapılabilmeyen yöntem, tüm oküler yüzey bozuklukları (alkali yanık, üveit, süpüratif keratit, atopik keratokonjonktivit, blefarokonjonktivit) değerlendirmede kullanılabilir. Ayrıca kornea ve konjonktiva morfolojisi hakkında bilgi verir. Tekrarlanan örnek alımı ile hastalığın takibi yapılabilir, tedaviye cevap değerlendirilebilir.

Bugüne kadar konjonktiva sitolojik basısı ile epitel hücre morfolojisi ve goblet hücre yoğunluğunu değerlendiren ve sınıflandıran 3 farklı sistem yayınlanmıştır. Bu skorlama sistemleri konjonktiva epitel hücrelerinin skuamöz metaplazi sürecini, ayrıca salgıladığı müsin ile gözyaşının devamlılığını sağlayan goblet hücrelerinin yoğunluğunu göstermektedir.

- 4- Aksesuar Tükrük Bezleri Biyopsisi: Aksesuar tükrük bezi lobulünden bir biyopsi örneği alınması ile yapılır. Aksesuar tükrük bezinden beş-altı lobul alınır ve hematoksilin-eosin ile boyanarak histopatolojik değerlendirme yapılır. Yaygın lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu varlığında tanıda Sjögren sendromu düşünülebilir. Amiloidoz, hemokromatozis, sarkoidoz gibi kuru göze neden olan diğer hastalıklarda da aksesuar lakrimal bezlerde bu hastalıklarla ilişkili histopatolojik değişiklik görülebilir.

## **2.9. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

Tedavinin temel amaçları şunlardır:

- 1- Semptomların rahatlaması (irritasyon, yabancı cisim hissi, kızarıklık, fotofobi, yanma hissi gibi)
- 2- Oküler yüzeyde iyileşmenin ve reepitelizasyonun stimüle edilmesi
- 3- Komplikasyonların önlenmesi

Sistemik hastalık ile ilişkili kuru gözde, kuru gözün nedeni olan sistemik hastalık tedavi edilmelidir. Kuru göz tedavisi prensipleri kısaca aşağıda özetlenmiştir.

### **2.9.1. Suni gözyaşı tedavisi**

Oküler lubrikanlar elektrolit, sürfaktan ve değişik viskozite ajanları içeren hipotonik veya izotonik dengeli solüsyonlardır. Kuru göz sendromunda prezervan madde içermeyen suni gözyaşları tercih edilmelidir. Hastalar dönüşümlü her grubu deneyip, en rahat ettikleri lubrikasyon şeklini de bulabilirler. Son zamanlarda bazı damlalara lipid komponent de eklenmiştir. Özellikle ABD’de’Soothe<sup>R</sup>, gözyaşının lipid komponenti % 107 artırdığı gösterilmiştir.<sup>28</sup> Öte yandan benzalkonyum klorid, EDTA gibi koruyucu madde içeren gözyaşı preparatları ile kuru gözün aktivasyon gösterdiği ortaya konmuştur.<sup>29</sup>

### **2.9.2.Otolog serum**

İçerdiği epidermal büyüme faktörü, vitamin A, diğer büyüme faktörleri nedeniyle değerlidir. Kişiden alınan kan, santrifüj edildikten sonra steril serum fizyolojikle %20 (1/5) oranında sulandırılarak hazırlanır. Koyu renkli şişelerde 4-8°’de saklanır.<sup>30</sup> Bu tedavi altındayken hastaların punktumlarının kapalı olması gereklidir. Nörotrofik keratopatide, persistan epitel defektlerinde, kornea ülseri mevcudiyetinde özellikle faydalıdır. Eğer limbal kök hücre eksikliği de eşlik etmekteyse tercih edilmelidir.

### **2.9.3. Mukolitik ajanlar**

Gözyaşı eksikliğinde müsün iplik ve yumaklar tarzında preorneal film tabakasında birikebilir, alt fornikte korneal filamanlar veya plaklar birikebilir. Yüzde 5-20 N-Asetilsistein konsantrasyonları (Brunac<sup>R</sup>), müsünün disülfid çapraz bağlarını kırabildiği için fazla müsünü eriterek, korneayı daha ıslak hale getirebilir. Sistemik ve topikal bromheksidin hidroklorid diğer bir mukolitik ajandır ancak etkinliği tam olarak gösterilememiştir.<sup>31</sup>

### **2.9.4. Punktum tıkaçları**

Orta-şiddetli kuru gözde kullanılabilir. Persistan kornea defektleri ve ülserlerde, nörotrofik keratopatide tedaviye yardımcıdır.

Eğer konjonktival hiperemi ve boyanma, korneal boyanma, kapaklarda ve/veya konjonktivada ödem gibi inflamasyon belirtileri varsa öncelikle bunların tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla topikal prezervan içermeyen steroidler ve topikal siklosporin (Restasis) kullanılabilir ve ardından punktumlar tıkanabilir. İnflamasyon tedavi edilmeden yapılacak olan bir punktal okluzyon başarılı olmayacaktır.

Lakrimal kanalların tıkanması gözyaşı drenajını azaltır, doğal gözyaşını yüzeyde tutar ve yüzeye uygulanan gözyaşının etkinliğini artırır.<sup>32</sup> Tıkama geçici olarak silikon veya kollajen tıkaçlarla olabileceği gibi, sütür, doku yapıştırıcıları ile de olabilir. Koterizasyonla derin kanaliküler blokaj yapılabilir. Argon lazerle yapılan punktoplasti yüzeysel bir kapama yapar, daha pahalı ve elle yapılan derin koterizasyondan daha az etkilidir.

#### **2.9.5. Yeni tedaviler**

- 1- Deneysel olmakla beraber 15 (S)-HETE, PGE<sub>2</sub> ve gefarnat müsin salınımını stimüle edebilmektedir.
- 2- Muskarinik asetilkolin reseptör agonistleri: Oral Pilocarpin, Cevimeline kullanılmaktadır. Ancak sistemik kolinerjik yan etkiler ortaya çıkabilir.
- 3- Botulinum toxin A uygulamaları: Fasiyal kasların blokajı ile gözyaşı drenajı azalmaktadır.
- 4- “Ecbet sodium” gastrit ve gastrik ülserlerde kullanılan Japonya’da Faz II çalışmada olan bir ilaçtır.
- 5- Laktoferrin (270mg/gün) ciddi kuru göz hastalarında semptomları düzeltmede, gözyaşı stabilitesi sağlamada faydalı bulunmuştur. Günlük alınan multivitamin preparatları içinde yer almaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul tarafından onaylanmıştır (KA07/50 proje numaralı çalışma).

Çalışmaya alınan hastalarda HCV infeksiyonunun sadece oküler yüzey üzerindeki etkileri incelendi. Hastalar 5 ayrı gruba ayrıldı.

- 1) HCV (-) olup siroz tanısı almamış, tedavisiz hastalar (Grup 1, kontrol grubu).
- 2) HCV (+) olup siroz tanısı almamış, tedavisi başlanan hastalar (Grup 2).
- 3) HCV (+) olup siroz tanısı almamış, tedavi başlanmayan hastalar (Grup 3).
- 4) HCV (+), siroz tanısı alıp tedavi başlanmayan hastalar (Grup 4).
- 5) HCV (+) siroz tanısı alıp tedavi başlanan hastalar (Grup 5).

Çalışmamızın kontrol grubu polikliniğimize refraksiyon bozukluğu nedeniyle başvuran hastalardan oluşturuldu. Rutin oftalmolojik muayenede herhangi bir göz patolojisi saptanmayan 11 olgunun 22 gözü değerlendirilmeye alındı.

Hasta grubunu oluşturan olgular hastanemiz gastroenteroloji polikliniğinde hepatit C tanısı alan hastalardı. Çalışmada HCV (+) 51 hastanın 102 gözü değerlendirilmeye alındı.

- a) Grup 2 de 15 hastanın 30 gözü
- b) Grup 3 te 13 hastanın 26 gözü
- c) Grup 4 te 11 hastanın 22 gözü
- d) Grup 5 te 12 hastanın 24 gözü çalışma kapsamında değerlendirildi.

Bu hasta gruplarındaki HCV virüsünün subtiplerine bakıldı. Çalışmaya katılan hastaların hepsinin genotip 1b subtipini gösterdiği izlendi. Ayrıca hastaların serumlarında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile viral yük tespit edildi. Tedavi planlanan hastalara gastroenteroloji bölümünce interferon alfa tedavisi başlandı.

Çalışmaya katılan bütün hasta gruplarına ilk muayenelerinin ardından 1, 3 ve 6. aylarda rutin olarak oftalmolojik muayene uygulandı. Rutin oftalmolojik muayene sırasında hastalarda;

- 1) Görme düzeyi: Snellen eşeli ile her iki gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ayrı ayrı değerlendirildi.
- 2) Ön segment muayenesinde:
  - a) Hepatit C virüsüne eşlik eden oküler yüzey değişiklikleri
  - b) Kornea yüzey epiteli boyanma paterni
  - c) Kuru göz sendromu ile ilişkili olabilecek patolojiler araştırıldı.
- 3) Fundus muayenesi: Kuru göz sendromuna eşlik eden oküler patolojilerin varlığı değerlendirildi.

Kuru göz sendromu ile ilişkili olabilecek blefarit, meibomit gibi patolojilere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı. Korneal opasiteler, katarakt, makula patolojileri gibi görme keskinliğini azaltabilecek patolojiler saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Ayrıca bütün hastalara;

1. Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) skorlaması
2. Schirmer I Testi (topikal anestezili)
3. Gözyaşı kırılma zamanı testi
4. İmpresyon sitolojisi

uygulandı.

OSDİ skorlamasında Oküler İmmünoloji ve İnflamasyon dergisinde yayınlanan ancak validasyonu yapılmayan skorlama türkçeye tercüme edilerek kullanıldı<sup>53</sup>. Çalışmadaki hastaların sübjektif şikayetleri değerlendirildi. Hastaların gözlerinde

1. Işığa hassasiyet
2. Batma hissi
3. Ağrı ya da yanma hissi
4. Bulanık görme
5. Az görme

şikayetleri sorularak 0 ile 4 arasında skorlandı. Ayrıca hastalara

1. Uzun süreli kitap okuma
2. Gece araba kullanma
3. Bilgisayar ile çalışma
4. Televizyon izleme

gibi aktivitelerinin bu şikayetlerden etkilenip etkilenmediği sorularak 0 ile 4 arasında skorlandı.

1. Rüzgarda
2. Düşük nemli yerlerde
3. Klimalı yerlerde

gözlerinde rahatsızlık hissedip hissetmedikleri sorularak 0 ile 4 arasında skorlandı. Hastaların tüm sorulara verdiği cevaplar eşliğinde skorları toplanarak 25 ile çarpıldı. Bulunan sonuç cevaplanan soru sayısına bölünerek OSDİ skoru saptandı.<sup>52</sup>

Hastaların gözyaşı filmi kırılma zamanı, konjonktivaya hafifçe nemlendirilmiş floresein şeridinin uygulanması ile ölçüldü. Daha sonra gözyaşı filmi hasta gözlerini kırpmadan dururken, geniş ışık hüzmeli ve kobalt mavisi filtreli bir biyomikroskop kullanılarak izlendi. Göz kırpmanın durması ile kuru siyah nokta görülmesi arasında geçen zaman gözyaşı kırılma zamanı olarak adlandırıldı.

Schirmer I testi uygulanacak olan hastalara işlemden önce bir damla topikal anestezi madde [ % 0,5 lik proparakain hydrochloride- Alcaine (Alcon)] damlatıldı. Schirmer kağıdı alt göz kapağının 1/3 dış kısmına denk gelecek şekilde her iki göze yerleştirildi.

Hastanın gözleri açık olacak 5 dakika bekletilen bu kağıtlar hastanın gözünden alınarak testin sonucu değerlendirildi.

İmpresyon sitolojisi işlemi ağrısız olmasına rağmen kooperasyon güçlüğü çekebilecek hastalarda uygulamada rahatlık sağlanması amacıyla bir damla topikal anestezi madde [ % 0,5 lik proparakain hydrochloride- Alcaine (Alcon)] damlatıldı. Filtre kağıdının mat yüzü uygulanacak konjonktiva bölgesine bakacak biçimde, dışsuz bir penset ile ucundan tutuldu. Hastaların sağ ve sol gözlerinin temporal ve nazal konjonktivasında ayrı ayrı hafifçe bastırılarak örnek alındı. Daha sonra filtre kağıdı yavaşça bir kenarından tutularak konjonktiva yüzeyinden kaldırıldı. Bu esnada filtre kağıdına yapışan konjonktivanın da kağıt ile birlikte kalkma eğilimi gösterdiği izlendi. Bu işlemler hastanın 1, 3 ve 6. aydaki kontrol muayenelerinde tekrarlandı.

### **3.1. Fiksasyon ve Boyama İşlemleri**

#### **3.1.1. Boyama Tekniği**

Boyama işleminde, fiksasyon solüsyonundan alınan örnekler sırasıyla, 1 dakika distile su içinde durulama, 5 dakika % 0,5'lik periyodik asit ile oksidasyon, distile su ile 1 dakika durulama, 2 dakika Schiff solüsyonunda boyama, 2 dakika distile su ile durulama, hematoksilin içinde 10 saniye (6 kez) bekletme, 5 dakika distile su ile durulama, % 95 lik etil alkol içine 10 kez batırılıp-çıkarılma, modifiye Orange - G içinde 2 dakika, % 95 lik etil alkol içine 2 kez batırılma işleminden geçirildikten ve 2 dakika lam üzerinde kurutulduktan sonra, 3 kez ksilene batırılarak saydamlaşması sağlandı. Daha sonra preparatların üzeri lamel ile kapatılarak, ışık mikroskopunda 10 x 10 ve 10 x 40 büyütme altında incelemeye alındılar.

Işık mikroskopisi ile yaptığımız incelemede, çeşitli yazarlarca daha önceden bildirildiği gibi epitel hücre morfolojisi, goblet hücre yoğunluğu ve nükleusdaki kromatin ile ilişkili olarak patolojik olgularda bildirilmiş bulgular arandı.<sup>26,27,35,36</sup> Bu bulgular:

1- Epitel hücrelerindeki değişimler;

- Anizositoz varlığı

- Çekirdek / sitoplazma oranı
- Çekirdek içi yapısal değişikliğin (yılanvari kromatin) varlığı

2- Goblet hücre yoğunluğundaki değişimlerdir.

### 3.1.2. Goblet Hücre Yoğunluğunun Hesaplanması

Işık mikroskobunun 10 x 40 büyütme alanı, lökosit sayımında kullanılan Thoma sayım kamarasının kafes çizgileri ile kıyaslandı. Böylelikle kullandığımız mikroskop alanının 0,15 mm<sup>2</sup> olduğu bulundu. 6,5 mikroskop alanına düşen goblet hücreleri hesaplandı.

İmpresyon sitolojisi ile elde edilen bulgular Nelson sınıflaması ile sınıflandırıldı.

### 3.1.3. Nelson Sınıflaması<sup>26,27</sup>

Skor 0: Epitel hücreleri küçük oval ya da yuvarlak, eozinofilik sitoplazmalı, çekirdekler geniş, nükleus / sitoplazma oranı: 1/2, goblet hücreleri şişkin, oval, sayıca fazla (> 500 /mm<sup>2</sup>), PAS pozitif sitoplazmalı hücreler.

Skor 1: Epitel hücreleri biraz daha büyük ve daha poligonal, eozinofilik sitoplazmalı, çekirdekler daha küçük, nükleus/sitoplazma oranı: 1/3, goblet hücreleri halen şişkin ve oval, fakat sayıca azalmış (300-500/mm<sup>2</sup>) ve halen PAS pozitif sitoplazmalı hücreler.

Skor 2: Epitel hücreleri daha büyük ve poligonal, sitoplazmaları çeşitli boyanma özelliklerine sahip, çekirdekler küçük ve bazen birden fazla, nükleus/ sitoplazma oranı; 1/4 ile 1/5 arasında, goblet hücre sayısında iyice azalma (< 300 /mm<sup>2</sup>), goblet hücrelerinde küçülme, hücre sınırlarının keskinliklerinde kaybolma ve PAS pozitifliğinde azalma.

Skor 3: Epitel hücreleri geniş, düzensiz ve poligonal, bazofilik sitoplazmalı, çekirdekler küçük, piknotik ve pek çok hücrede kaybolmuş, nükleus/sitoplazma oranı: 1/6 ya da daha büyük, goblet hücreleri çok az ya da tamamen kaybolmuş.



Çalışmamızda kullandığımız Nelson sınıflamasının dışında 2 farklı sınıflama sistemi daha tanımlanmıştır.

### **3.1.4. Tseng Sınıflaması<sup>33</sup>**

Skor 0: Normal konjonktiva epitel, mavi-yeşil sitoplazmalı, nükleus/ sitoplazma oranı: 1/1 olan epitel hücreleri ve bunların arasında goblet hücreleri.

Skor 1: Keratinizasyon oluşmadan goblet hücre yoğunluğunda azalma. Mavi, yeşil sitoplazmalı epitel hücrelerinde hafif büyüme, nükleus/ sitoplazma oranı: 1/2 ile 1/3 arası.

Skor 2: Keratinizasyon oluşmadan goblet hücrelerinde total kayıp, tüm epitel hücreleri orta derecede büyümüş ve yassılaştırmış, (skuamöz hale gelmiş) Sitoplazmaları mavi, yeşil ile hafif pembe renk arasında, nükleus/ sitoplazma oranı; 1/4

Skor 3: Erken ve orta derecede keratinizasyon, tüm epitel hücreleri belirgin skuamöz yapı almış, bazı epitel hücreleri görülür düzeyde keratin içermekte, sitoplazmada metakromatik pembe renkte değişim, çekirdek piknotik görünümde, nükleus/ sitoplazma oram: 1/ 6.

Skor 4: Orta derecede keratinizasyon, skor 3'deki skuamöz ve metakromatik büyük epitel hücrelerinin aralarında yoğun keratin filamanları ve keratohiyalin granülleri içeren hücreler, nükleus/sitoplazma oram 1/8.

Skor 5: İleri derece keratinizasyon, çekik sitoplazma ve daha yoğun keratin filamanları, çekirdekler belirgin olarak piknotik veya litik görünümde.

### **3.1.5. Saini Sınıflandırması<sup>34</sup>**

Skor 1:Düzensiz bir tabaka halinde örnek, küçük ve yuvarlak epitel hücreleri, nükleus / sitoplazma oranı; 1/2, çok sayıda koyu PAS pozitif boya almış goblet hücreleri.

Skor 2:Düzensiz bir tabaka halinde örnek, daha büyük poligonal epitel hücreleri, nükleus/ sitoplazma oranı: 1/3, sayısal olarak biraz azalmış fakat halen koyu PAS pozitif boya alan goblet hücreleri.

Skor 3:Daha büyük poligonal epitel hücreleri, daha küçülmüş nükleus/ sitoplazma oranı, sıklıkla hafif boya alan az sayıda goblet hücreleri.

Skor 4:Yamalar tarzında elde edilen örnek üzerinde, piknotik çekirdeklere sahip büyük, poligonal, bazofilik epitel hücreleri, sıklıkla hücre içi keratin görünümü, kaybolmuş goblet hücreleri.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde, kategorik değişkenler için ise gözlem sayısı ve yüzde şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında normal dağılan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Tek Yönlü Varyans analizi (One-Way ANOVA) ile; normal dağılmayan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde çoklu karşılaştırma testi kullanılarak anlamlı farka neden olan gruplar saptandı.

Gruplar içinde tekrarlayan Schirmer testi, GKZ, temporal ve nazal impresyon sitolojisi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Friedman testi ile değerlendirildi. OSDİ skorlaması arasındaki farkın önemliliği ise Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi ile değerlendirildi. Friedman test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda Wilcoxon İşaret testi yapılarak farka neden olan ölçüm zamanları tespit edildi. Friedman testi ve Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi ilk muayene ve 1, 3, 6. aydaki kontrol muayeneleri için ayrı ayrı uygulandı.

Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olası tüm alt grup ve çoklu karşılaştırma testlerinde Tip I hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Hasta gruplarının yaş dağılımı değerlendirildiğinde kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark olmadığı izlendi ( $p= 0,658$ ), (Tablo 4.1).

Hasta gruplarının görme keskinlikleri karşılaştırıldığında (Kruskal Wallis testine göre) grup 3 ve 5'in görme keskinliği ortalamasının kontrol grubunun görme keskinliği ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi ( $p<0,001$ ). Ayrıca grup 3 ve 5'in görme keskinliği ortalamasının kontrol grubu ve grup 2'nin görme keskinliği ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu izlendi ( $p<0,001$ ), (Tablo 4.1).

Hasta gruplarından grup 2 ve 4'ün görme keskinliği ortalamasının kontrol grubu ile istatistiksel anlamlı fark göstermediği izlendi.

**Tablo 4.1.** Gruplar arası yaş dağılımının ve görme keskinlikleri ortalamalarının karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	P
Yaş (yıl)	50.9±9.52	52.6±8.61	56.0±11.96	53.4±10.33	49.8±13.01	0.658 <sup>a</sup>
Görme Keskinliği	1.0±0.0	0.9±0.09	0.8±0.24 <sup>c,d</sup>	0.9±0.13	0.7±0.29 <sup>c,d</sup>	<0.001 <sup>b</sup>

a) Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)

b) Kruskal Wallis testi

c) Grup 1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.005$ )

d) Grup 2 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.005$ )

#### 4.1. Schirmer Testi Sonuçları

Schirmer testi sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldığında 2. ve 5. grupta yer alan hastaların kontrol muayenelerindeki Schirmer testi sonuçlarında diğer gruplara ve kontrol grubuna göre Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaret testi kullanılarak anlamlı azalma izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.2).

İkinci grupta yer alan hastaların Schirmer testi değerleri Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 6. ay muayene değerlerinin ilk muayene değerlerine göre anlamlı oranda düşük olduğu görüldü. İkinci grupta yer alan bu hastaların 6. ay muayene değerlerinin 1. ay muayenesinde izlenen değerlere göre anlamlı oranda düşük olduğu izlendi ( $p<0,002$ ). Bu grupta yer alan hastaların 6. ay muayene değerlerinin 3. ay muayenesinde izlenen değerlere göre anlamlı oranda düşük olduğu izlendi ( $p<0,002$ ), (Şekil 4.1, tablo 4.2).

Üçüncü grupta yer alan hastaların 1, 3, 6. ay muayenelerinde Schirmer testi değerlerinde ilk muayeneye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. 1, 3, 6. ay muayeneleri de birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil 4.1, tablo 4.2).

Dördüncü grupta yer alan hastaların muayenelerindeki Schirmer testi değerleri Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 3. ay muayene değerlerinin ilk muayene değerlerine göre anlamlı olmayan oranda yüksek olduğu görüldü ( $p=0,030$ ). Dördüncü grupta yer alan bu hastaların 6. ay muayene değerlerinin ilk muayenesinde izlenen değerlere göre anlamlı olmayan oranda yüksek olduğu izlendi ( $p=0,008$ ). Bu grupta yer alan hastaların 6. ay muayene değerlerinin 1. ay muayenesinde izlenen değerlere göre anlamlı olmayan oranda yüksek olduğu izlendi ( $p=0,024$ ), (Şekil 4.1, tablo 4.2).

Beşinci grupta yer alan hastaların muayenelerindeki Schirmer testi değerleri Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 1. ay muayene değerlerinin ilk muayene değerlerine göre anlamlı oranda düşük olduğu görüldü ( $p<0,002$ ). Beşinci grupta yer alan bu hastaların 6. ay muayene değerlerinin ilk muayenesinde izlenen değerlere göre anlamlı oranda düşük olduğu izlendi ( $p<0,002$ ). Bu grupta yer alan hastaların 6. ay muayene değerlerinin 3. ay muayenesinde izlenen değerlere göre anlamlı oranda düşük olduğu görüldü ( $p<0,002$ ), (Şekil 4.1, tablo 4.2).

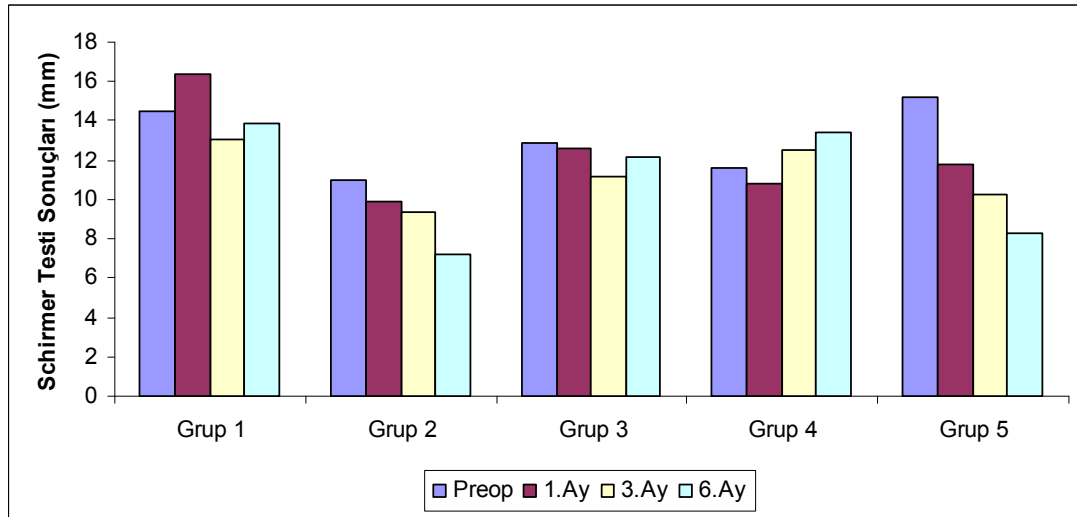
**Tablo 4.2.** Gruplarda zamana göre Schirmer testi sonuçlarının ortalamalarının dağılımı

Gruplar	İlk muayene	1. Ay	3. Ay	6. Ay
Grup 1	14.5±5.32	16.4±7.05	13.0±4.90	13.9±5.14
Grup 2	11.0±6.93	9.9±6.65	9.3±5.65	7.2±4.58 <sup>a,b,c</sup>
Grup 3	12.9±8.39	12.6±6.74	11.2±6.54	12.2±5.85
Grup 4	11.6±9.43	10.8±7.93	12.5±5.95	13.5±5.35
Grup 5	15.2±8.59	11.8±6.35 <sup>a</sup>	10.3±4.95 <sup>a</sup>	8.3±4.70 <sup>a,b,c</sup>

a) İlk muayene ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.002)

b) 1. Ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.002)

c) 3. Ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.002)



**Şekil 4.1.** Gruplar içerisinde zamana göre Schirmer testi sonuçlarının grafiksel dağılımı

#### 4.2. Gözyaşı Kırılma Zamanı Sonuçları

İkinci grupta yer alan hastaların ortalama GKZ değerleri Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 6. ay muayene değerlerinin ilk muayene değerlerine göre anlamlı oranda düşük olduğu görüldü (p<0,002). İkinci grupta yer alan bu hastaların 6. ay muayene değerlerinin 1. ay muayenesinde izlenen değerlerine göre anlamlı oranda düşük olduğu izlendi (p<0,002). Bu grupta yer alan hastaların 6. ay muayene değerlerinin

3. ay muayenesinde izlenen değerlere göre anlamlı oranda düşük olduğu izlendi ( $p<0,002$ ). Bu hasta grubunda 3. ay muayenesinde izlenen değerlerle ilk muayenede izlenen değerler arasında anlamlı fark görülmedi (Şekil 4.2, tablo 4.3).

çnc grupta yer alan hastaların ortalama GKZ değerleri Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 6. ay muayene değerlerinin 3. ay muayene değerine göre anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ( $p<0,002$ ). çnc grupta yer alan bu hastaların 6. ay muayene değerlerini ilk muayene ve 3.ay muayenesinde izlenen değerler ile karşılaştırdığımızda anlamlı oranda fark olmadığı izlendi. Ayrıca bu hastaların 3. ay muayenelerin değerleri ile ilk muayenelerinin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. (Şekil 4.2, tablo 4.3).

Dördüncü grupta yer alan hastaların ortalama GKZ değerleri Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 6. ay muayene değerlerinin ilk muayene değerlerine göre anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ( $p<0,002$ ). Dördüncü grupta yer alan bu hastaların 6. ay muayene değerlerinin 1. ay muayenesinde izlenen değerlerine göre anlamlı oranda yüksek olduğu izlendi ( $p<0,002$ ). Bu grupta yer alan hastaların 6. ay muayene değerlerinin 3. ay muayenesinde izlenen değerlere göre anlamlı oranda yüksek olduğu izlendi ( $p<0,002$ ). Bu hasta grubunun 3. ay muayenesinde izlenen değerleri ile 1. ay muayenede izlenen değerleri ilk muayenedeki değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Şekil 4.2, tablo 4.3).

Beşinci grupta yer alan hastaların ortalama GKZ değerleri Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 3. ay muayene değerlerinin ilk muayene değerlerine göre anlamlı olmayan oranda düşük olduğu görüldü ( $p=0.009$ ). Beşinci grupta yer alan bu hastaların 6. ay muayene değerlerinin ilk muayenesinde izlenen değerlerine göre anlamlı oranda düşük olduğu izlendi ( $p<0,002$ ). Bu hasta grubunun 1. ay muayenesinde izlenen değerleri ilk muayenesinde izlenen değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Şekil 4.2, tablo 4.3).

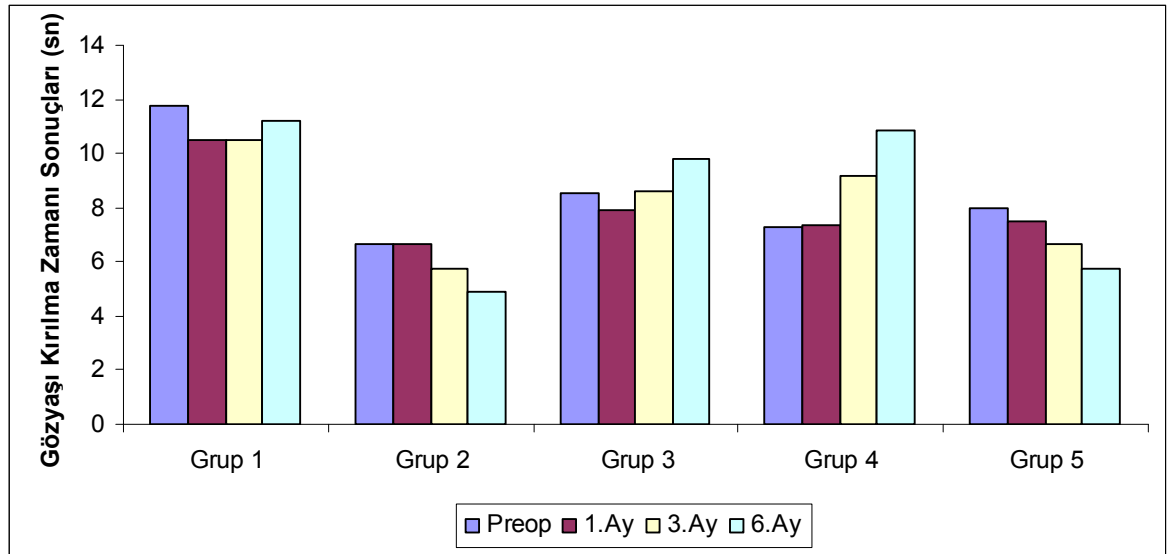
**Tablo 4.3.** Gruplarda zamana göre GKZ'nin ortalamalarının dağılımı

Gruplar	İlk Muayene	1. Ay	3. Ay	6. Ay
Grup 1	11.7±4.45	10.5±3.60	10.5±3.75	11.2±4.24
Grup 2	6.7±3.58	6.6±3.71	5.7±2.46	4.9±2.11 <sup>a,b,c</sup>
Grup 3	8.5±4.31	7.9±4.77	8.6±3.92	9.8±3.90 <sup>c</sup>
Grup 4	7.3±4.26	7.4±3.80	9.2±2.70	10.9±2.42 <sup>a,b,c</sup>
Grup 5	8.0±3.26	7.5±3.82	6.6±3.13	5.8±3.12 <sup>a</sup>

a) İlk muayene ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.002)

b) 1. Ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.002)

c) 3. Ay ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.002)



**Şekil 4.2.** Gruplarda zamana göre GKZ ortalamalarının grafiksel dağılımı

### 4.3. İmpresyon Sitolojisi Sonuçları

İkinci grupta yer alan hastaların temporal konjonktiva impresyon sitolojisi örneklerinin skorlandırılması Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 6. ay muayenesindeki skorların 1. ay muayenesindeki skorlara göre anlamlı oranda düşük olduğu görüldü (p<0,002). İkinci grupta yer alan bu hastaların 6. ay muayenesindeki

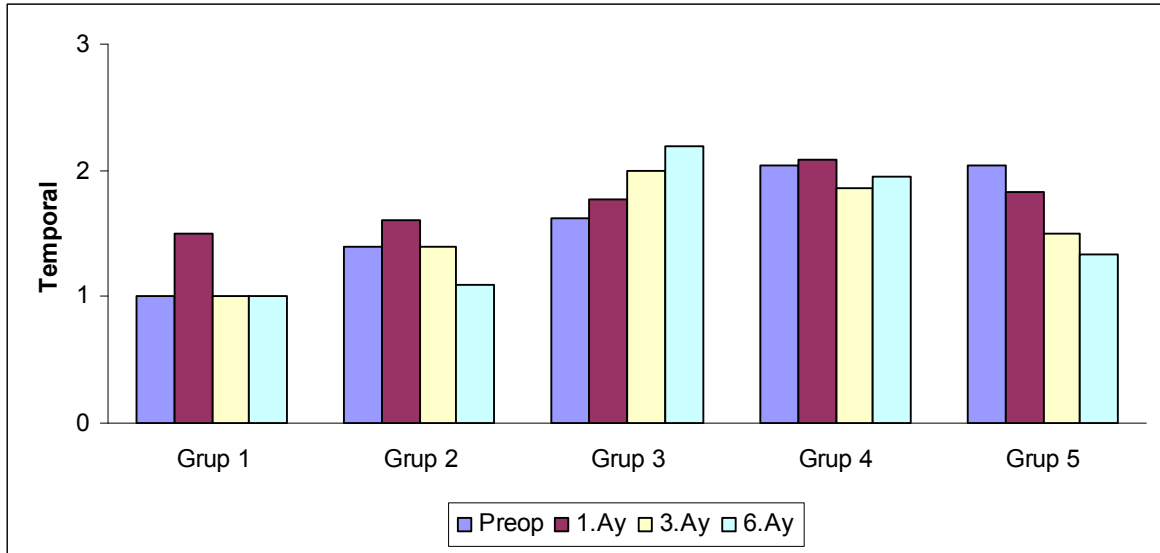
skorların 3. ay muayenesinde izlenen skorlara göre anlamlı oranda düşük olduğu izlendi ( $p<0,002$ ). Bu grupta yer alan hastaların 3. ay muayenesindeki skorlarının ilk muayene ve 1. ay muayenesinde izlenen skorlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olmadığı izlendi (Şekil 4.3).

Üçüncü grupta yer alan hastaların temporal konjonktiva impresyon sitolojisi örneklerinin skorlandırılması Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 6. ay muayenesindeki skorların ilk muayenesindeki skorlara göre anlamlı oranda artış olduğu görüldü ( $p<0,002$ ). Üçüncü grupta yer alan bu hastaların 6. ay muayenesindeki skorlarının 1. ay muayenesinde izlenen skorlara göre anlamlı oranda yüksek olduğu izlendi ( $p<0,002$ ). Bu grupta yer alan hastaların 3. ay muayenesindeki skorlarının ilk muayene ve 1. ay muayenesinde izlenen skorlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olmadığı izlendi (Şekil 4.3).

Dördüncü grupta yer alan hastaların temporal konjonktiva impresyon sitolojisi örneklerinin skorlandırılmasında 1, 3, 6. ay muayenelerinde ilk muayeneye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. 1, 3, 6. ay muayeneleri de birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Şekil 4.3).

Beşinci grupta yer alan hastaların temporal konjonktiva impresyon sitolojisi örneklerinin skorlandırılması Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 6. ay muayenesindeki skorların ilk muayenesindeki skorlara göre anlamlı oranda azalma olduğu görüldü ( $p<0,002$ ). Üçüncü grupta yer alan bu hastaların 6. ay muayenesindeki skorlarının 1. ay muayenesinde izlenen skorlara göre anlamlı oranda düşük olduğu izlendi ( $p<0,002$ ). Bu grupta yer alan hastaların 3. ay muayenesindeki skorlarının ilk muayene ve 1. ay muayenesinde izlenen skorlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olmadığı izlendi (Şekil 4.3).





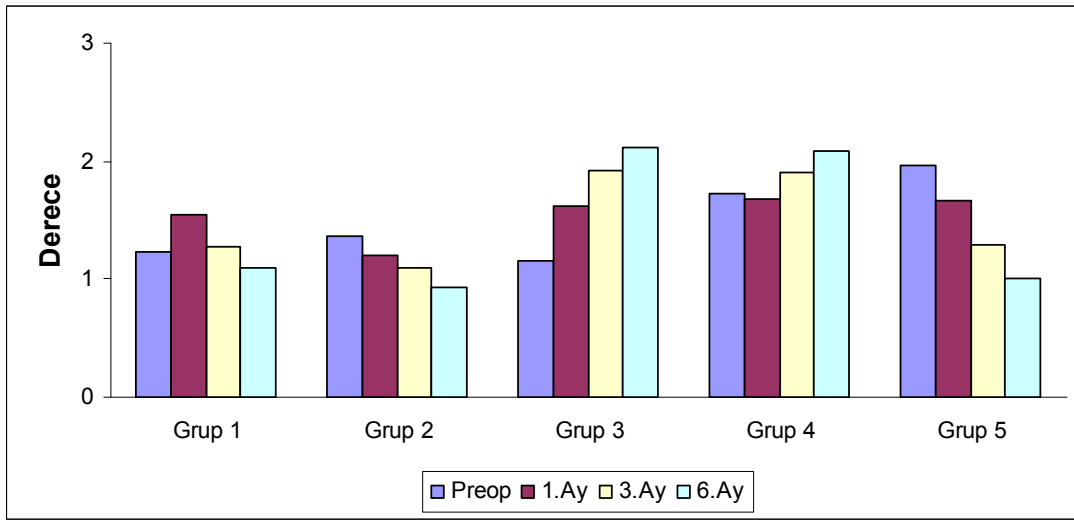
**Şekil 4.3.** Gruplarda zamana göre temporal impresyon sitolojisi skorlarının ortalamalarının grafiksel dağılımı

İkinci grupta yer alan hastaların nazal konjonktiva impresyon sitolojisi örneklerinin skorlandırılmasında 1, 3, 6. ay muayenelerinde ilk muayeneye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. 1, 3, 6. ay muayeneleri de birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Şekil 4.4).

Üçüncü grupta yer alan hastaların nazal konjonktiva impresyon sitolojisi örneklerinin skorlandırılması Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 6. ay muayenesindeki skorların ilk muayenesindeki skorlara göre anlamlı oranda artış gösterdiği izlendi ( $p < 0,002$ ). Üçüncü grupta yer alan bu hastaların 6. ay muayenesindeki skorların 3. ay muayenesinde izlenen skorlara göre anlamlı oranda yüksek olduğu izlendi ( $p < 0,002$ ). Bu grupta yer alan hastaların 3. ay muayenesindeki skorlarının ilk muayene ve 1. ay muayenesinde izlenen skorlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olmadığı izlendi (Şekil 4.4).

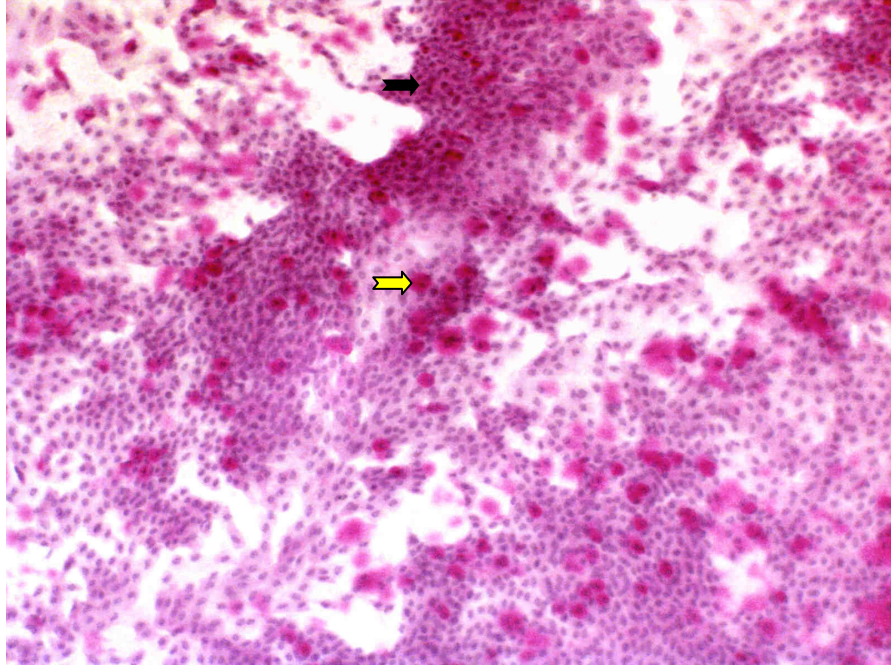
Dördüncü grupta yer alan hastaların nazal konjonktiva impresyon sitolojisi örneklerinin skorlandırılması Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 6. ay muayenesindeki skorların 1. ay ve 3. ay muayenesindeki skorlara göre yüksek izlenmesine rağmen istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmadı (Şekil 4.4).

Beşinci grupta yer alan hastaların nazal konjonktiva impresyon sitolojisi örneklerinin skorlandırılması Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaret testine göre değerlendirildiğinde 6. ay muayenesindeki skorların ilk muayenesindeki skorlara göre anlamlı oranda düşük olduğu görüldü ( $p<0,002$ ). Beşinci grupta yer alan bu hastaların 6. ay muayenesindeki skorların 3. ay muayenesinde izlenen skorlara göre anlamlı oranda düşük olduğu izlendi ( $p<0,002$ ). Bu grupta yer alan hastaların 3. ay muayenesindeki skorlarının ilk muayene ve 1. ay muayenesinde izlenen skorlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olmadığı izlendi (Şekil 4.4).

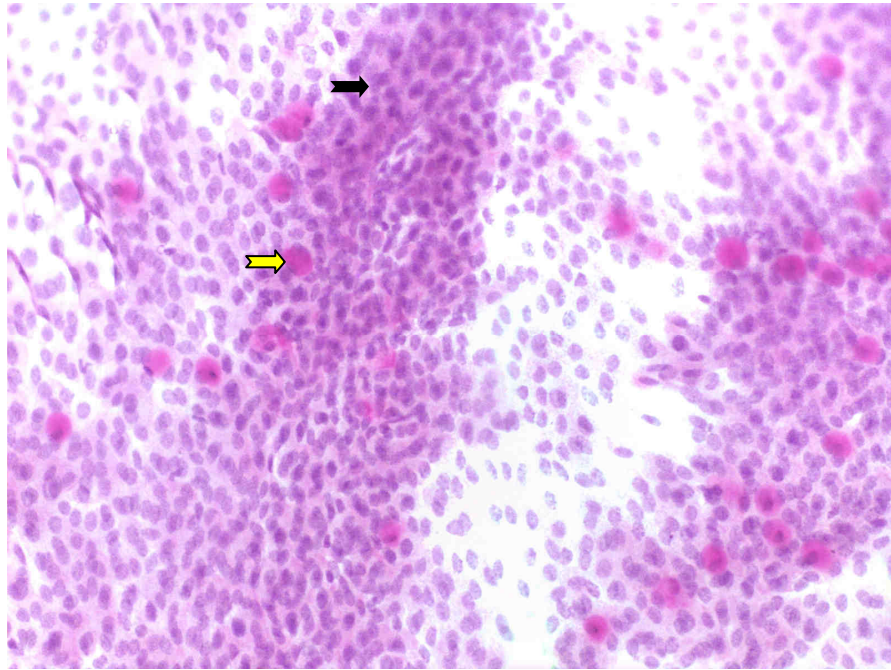


**Şekil 4.4.** Gruplarda zamana göre nazal impresyon sitolojisi skorlarının ortalamalarının grafiksel dağılımı

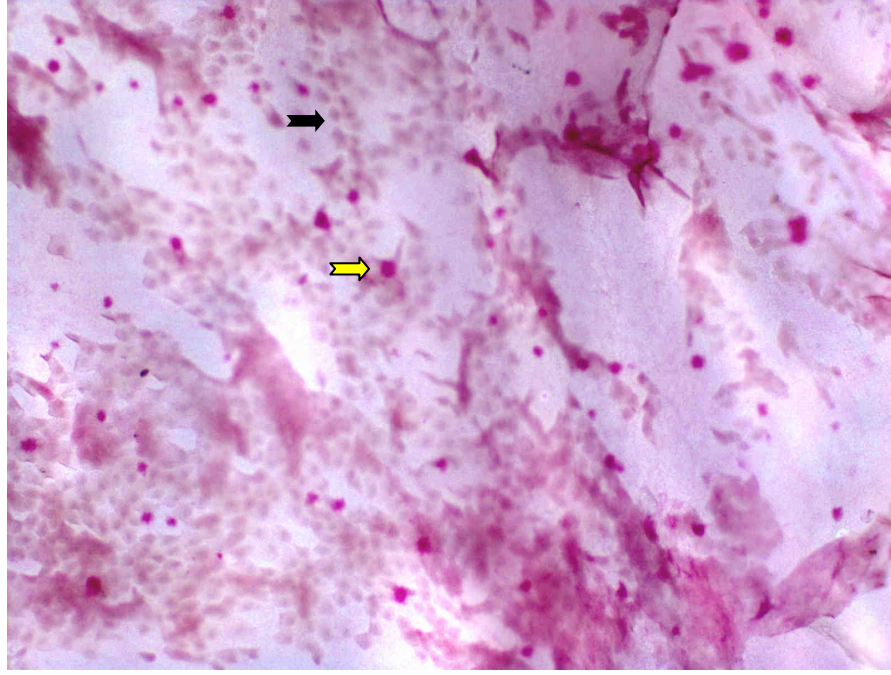
Şekil 4.5-8'de çalışmamızdaki hastaların gözlerinden alınan impresyon sitolojisi örnekleri gösterilmektedir.



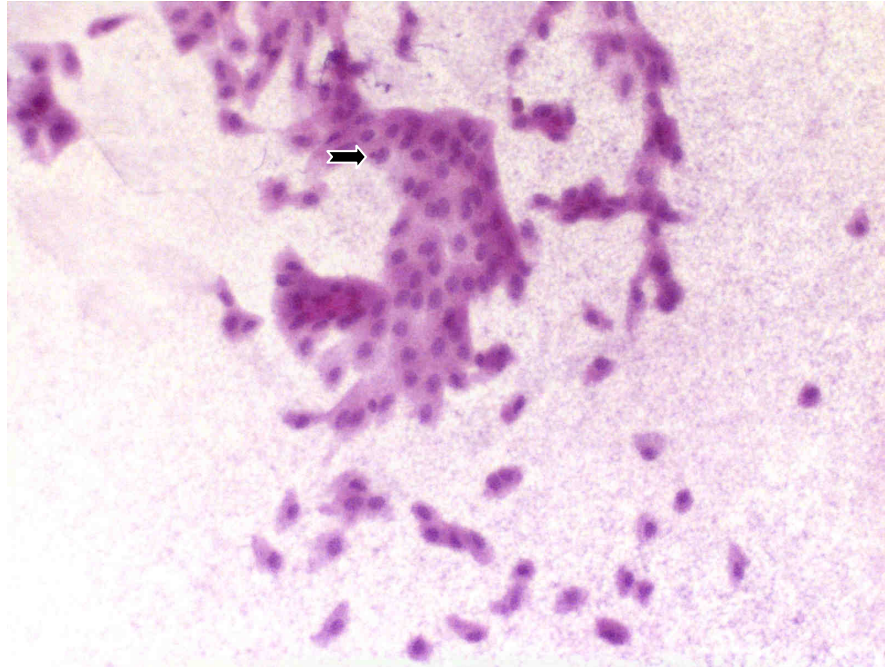
**Şekil 4.5. İmpresyon sitolojisi örnekleri; skor 0.** Kontrol grubundaki 55 yaşında erkek hastamızın sağ gözünün temporal konjonktivasından alınan impresyon sitolojisi örneğinde bol miktarda PAS (+) boyanan goblet hücrelerine (sarı ok ile gösterilmiştir) ek olarak bol miktarda epitel hücreleri (siyah ok ile gösterilmiştir) izlenmektedir.



**Şekil 4.6. İmpresyon sitolojisi örnekleri; skor 1.** HCV (+) olup siroz tanısı almamış, tedavisi başlanan 45 yaşında bayan hastanın sol göz temporal konjonktivasından alınan impresyon sitolojisi örneğinde skor 0 da görülene oranla daha şişkin epitel hücreleri (siyah ok ile gösterilmiştir) ve daha az oranda PAS (+) goblet hücreleri (sarı ok ile gösterilmiştir) izlenmektedir.



**Şekil 4.7. İmpresyon sitolojisi örnekleri; skor 2.** HCV (+), siroz tanısı alıp tedavi başlanmayan 38 yaşında bayan hastanın sol göz temporal konjonktivasından alınan impresyon sitolojisi örneğinde epitel hücrelerinin (siyah ok ile gösterilmiştir) iyice küçüldüğü, PAS (+) goblet hücre (sarı ok ile gösterilmiştir) sayısının iyice azaldığı görülüyor.



**Şekil 4.8. İmpresyon sitolojisi örnekleri; skor 3.** HCV (+) olup siroz tanısı almamış, tedavi almayan 42 yaşında bayan hastanın sağ göz nazal konjonktivasından alınan impresyon sitolojisi örneğinde epitel hücreleri (siyah ok ile gösterilmiştir) geniş ve düzensiz izlenmektedir. Goblet hücreleri izlenmiyor.

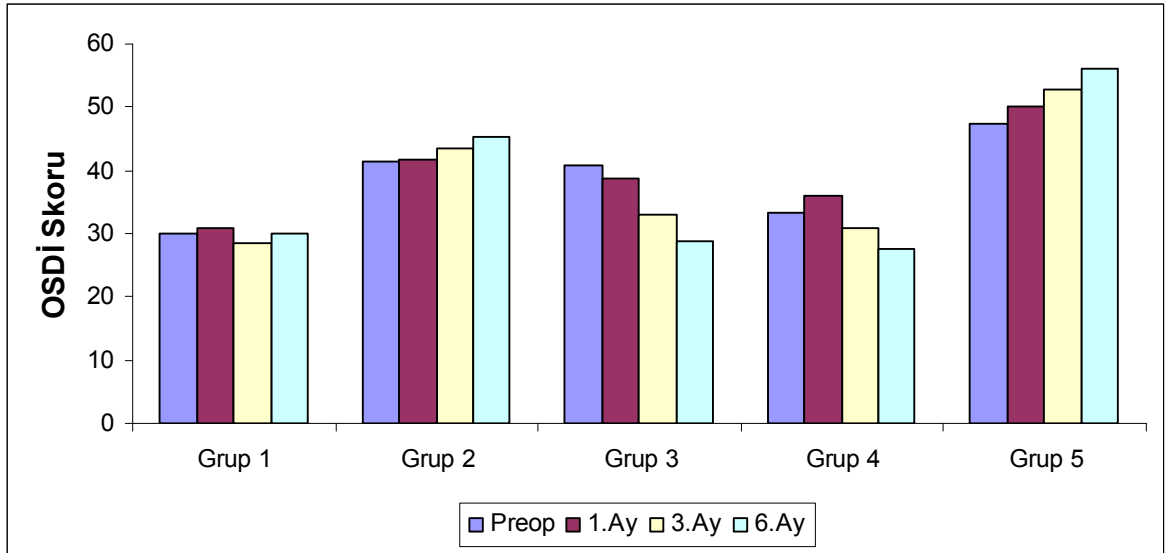


#### 4.4. OSDİ Skorlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların OSDİ skorlaması incelendiğinde bütün gruplardaki hastaların tüm kontrol muayenelerinde elde edilen değerler arasında anlamlı fark olmadığı tekrarlı ölçümlü varyans analizinde Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi ile gösterildi (Şekil 4.9, tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Gruplarda zamana göre OSDİ skorlamasının ortalamalarının dağılımı

Gruplar	İlk muayene	1.Ay	3.Ay	6.Ay
Grup 1	30.1±14.76	30.9±14.67	28.6±13.41	30.1±14.76
Grup 2	41.5±32.77	41.7±32.38	43.6±32.57	45.4±32.95
Grup 3	40.9±23.82	38.8±24.62	33.1±21.73	28.9±18.74
Grup 4	33.2±24.51	36.1±21.89	30.8±20.52	27.6±19.58
Grup 5	47.3±20.62	50.1±21.20	52.8±21.91	56.0±21.38



**Şekil 4.9.** Gruplarda zamana göre OSDİ skorlamasının ortalamalarının grafiksel dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Hepatit C virüsü dünyada kronik hepatitlerin yaygın bir sebebidir.<sup>37</sup> Hepatit C virüsü; hepatik hastalığa ek olarak önemli ekstrahepatik bulgulara neden olur.<sup>38</sup> Hepatit C virüsü'nün lenfoid hücrelerde çoğalmasına bağlı olarak otoimmün ve lenfoproliferatif hastalıklar ortaya çıkabilir. Sjögren sendromu gibi sistemik hastalıklar Hepatit C virüsü enfeksiyonu ile ilişkili olabilir.<sup>39,40</sup> Bu hastalıklar arasında Sjögren sendromu oküler yüzey ile ilişkili en önemli hastalıktır. Kornea, konjonktiva, aksesuar lakrimal bezler ve bunlar arasında iletişimi sağlayan nöral refleks ağ fonksiyonel üniti oluşturur.<sup>41,42</sup> Mooren ülseri, rekürren keratit ile kronik hepatit C enfeksiyonu arasındaki patolojik ilişki bazı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>43,44</sup> Mooren ülser ve rekürren ülseratif keratitin oluşumunda rol oynayan immünolojik mekanizmalar santral ve periferik korneada farklıdır.

Periferik kornea inflamatuvar reaksiyon açısından farklı immünolojik ve morfolojik karakteristikler gösterir. Periferik kornea santral korneaya göre yüksek konsantrasyonda immünglobülin M, Langerhans hücreleri, kompleman C1 içerir. Bunlar immünkompleks oluşumuna yol açarlar. Klasik kompleman yolunun düzenleyici bir parçası olan C1 kornea tarafından oluşturulur veya gözyaşı, humör aköz ve limbal damarlarda bulunabilir. Bu yüzden C1 kompleman yolunun periferik korneada daha etkili aktivasyonuna neden olur. Langerhans hücreleri ve makrofajlar önemli oranda antijen sunan hücrelerdir ve periferik korneada yüksek oranda bulunurlar.<sup>42,45</sup>

Hepatit C virüsünün oküler tutulumunu gösteren diğer hastalıklar episklerit, retinopati ve retinal vaskülitir.<sup>40,46</sup> Tükürükte olduğu gibi gözyaşı ve humör aközde de HCV RNA gösterilmiştir.<sup>47,43</sup> Tükürük bezi ve lakrimal bezlerin tutulumu kronik hepatit C hastalarında sıklıkla izlenir. Etkilenen lakrimal bezlerde HCV antijenine rastlanamamıştır.<sup>48,49</sup> Ancak tükürük bezi ve lakrimal bezde immünolojik mekanizmaların neden olduğu kronik inflamasyon görülür. Konjonktiva epiteli yoğun miktarda Langerhans hücreleri ve makrofajlar içerir. İnsan limbal konjonktivasında ortalama Langerhans hücresi yoğunluğu 250-300 / mm<sup>2</sup> dir.<sup>50,51</sup> Oküler yüzeyde inflamasyon olduğunda Langerhans hücrelerinin sayısının daha da arttığı izlenir.

Konjonktivada yer alan goblet hücrelerinin sayısı oküler yüzey hastalığını göstermede en hassas göstergelerden biridir. Keratokonjonktivitis sikka sendromunda oküler yüzey hasarını göstermede en önemli histopatolojik bulgu konjonktivadaki goblet hücrelerinin sayısındaki azalmadır. Hastalığın şiddetinin arttığı durumlarda oluşan skuamoz metaplazi, epitelial alanın genişlemesi ve oküler yüzeyin keratinizasyonu goblet hücre sayısının azalmasına neden olur.<sup>51</sup> Bununla birlikte goblet hücreleri lokal elektrolit konsantrasyonuna oldukça duyarlıdır. Kuru göz sendromunda sodyum konsantrasyonunun artmasıyla gözyaşında görülen hiperosmolarite goblet hücre dansitesinin azalmasına yol açar. Bu azalma gözyaşı bezlerindeki inflamasyona ve hepatit C nin ekstrahepatik bulgularına bağlıdır.

Lakrimal bez normal koşullarda T lenfositler (CD4/ CD8 hücreler) ve plazma hücrelerine düşük oranda sahiptir. Ayrıca bu bezlerde dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücrelerine de rastlanır. Hepatit C li hastalarda gözyaşı bezinde fokal lenfositik infiltrasyon gösterilmiştir.<sup>42</sup> Perivasküler ve periduktal infiltrasyonlar esas olarak CD4 T hücreleri ve B hücrelerince oluşturulur. İnflamatuar infiltratlardan proinflamatuar sitokin salınımı (IL 1β, IL 2, INF γ, TNFα gibi) glandüler epitel hücrelerinde apoptoza neden olur.<sup>15,16</sup> Bunun sonucu olarak parankimanın progressif harabiyeti ve gözyaşı sekresyonunda azalma izlenir. Oluşan bu inflammatuar reaksiyon oküler yüzeyin fonksiyonel ünitesinin bütün birimlerini etkiler.

Yaşları birbiri ile uyumlu 5 farklı grupta yaptığımız çalışmamızda hastaların düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinin HCV (+), siroz (-), tedavi (-) hasta grubunda ve HCV (+), siroz (+), tedavi (+) hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olarak izlenmesi bu hastalarda görülen kuru göz sendromunun bir belirtisi olarak yorumlandı. Diğer gruplardaki HCV (+) hastalarda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre görme keskinliğinde bir azalma görüldü. HCV (+) hastalarda görülen görme keskinliğindeki azalmanın siroz tanısı olup olmamasından, tedavi alıp almamasından bağımsız olarak tüm hastalarda gözlemlendiği izlendi.

Gözün refraksiyonunu oluşturan yapılardan sayılan oküler yüzeyde meydana gelen değişiklikler potansiyel görme keskinliğini etkiler. Kuru göz sendromu ile takip edilen hastalarda meydana gelen oküler yüzey değişiklikleri bu hastaların görme keskinliğinde azalmaya neden olur. Kuru göz sendromunun bir belirtisi olarak kabul edilen görme keskinliğindeki azalmayı daha önce yapılan pek çok araştırma göstermiştir.<sup>54,60,62</sup> Kuru göz

sendromu tanısıyla izlenen hasta gruplarında yapılan çalışmalarda punktum tıkaçı uygulanması ve gözyaşı tedavisiyle görme keskinliğinde artış olduğunu gösteren makaleler de mevcuttur.<sup>61,62,63</sup> Bizim çalışmamızın sonuçları literatürdeki bilgilerle değerlendirildiğinde kuru gözle birlikte izlenen görme keskinliğindeki azalmayı destekleyici sonuçlar verdiği görüldü.

HCV (+), siroz (-), tedavi (+) ve HCV (+), siroz (+), tedavi (+) hastaların özellikle 6. ay muayenesinde izlenen Schirmer testindeki anlamlı azalmaya karşılık HCV (+), siroz (+), tedavi (-) hastaların bu dönemdeki Schirmer testlerinde anlamlı azalma izlenmemesi; HCV (+) hastalarda interferon tedavisinin gözyaşı salınımını olumsuz yönde etkilediğini düşündürmektedir. Bu gruplar arasındaki farklılık özellikle 6. ayda yapılan kontrollerinde daha ön plana çıkmaktadır. HCV (+), siroz (-), tedavi (+) hasta grubunun ve HCV (+), siroz (+), tedavi (+) hasta grubunun 6. aydaki kontrol muayenesinde bu değerlerin ortalamalarının 10mm'nin altına (sırasıyla  $7.2 \pm 4.58$  mm ve  $8.3 \pm 4.70$  mm) düştüğü gözlemlendi.

Bu sonuçlarımızla kronik hepatit C tanısı olup interferon tedavisi alan hastalarda Schirmer testinin 10 mm'nin altına düştüğünü ancak Schirmer testindeki bu azalmanın ılımlı derecede bir azalma olduğunu saptandı. Bu nedenle bu hastaların yakın takibi ve tedavisi önerilmektedir.

Çalışmamızda HCV (+), siroz (-), tedavi (+) hastaların HCV (+), siroz (+), tedavi (+) hastalarda olduğu gibi gözyaşı kırılma zamanı testi sonuçlarının özellikle 6. ay muayenelerinde 1, 3. ay kontrol muayenelerine kıyasla anlamlı olarak azaldığı gösterildi. HCV (+), siroz (+), tedavi (-) hastaların ve HCV +, siroz (-), tedavi (-) hastaların gözyaşı kırılma zamanı testi sonuçlarının anlamlı olarak yükselme göstermesi interferon tedavisinin gözyaşı salınımını azalttığını düşündürmektedir<sup>55</sup>. HCV (+), siroz (-), tedavi (+) ve HCV (+), siroz (+), tedavi (+) hasta grubunun 6. aydaki kontrol muayenesinde GKZ ortalamalarının 10 sn'nin altına (sırasıyla  $4.9 \pm 2.11$  sn ve  $5.8 \pm 3.12$  sn) düştüğü görüldü.

Çalışmamızda gözyaşı kırılma zamanı testinin interferon tedavisi alan hastalarda zamanla azalması Schirmer testi sonuçları ile uyumlu bir bulgu olarak yorumlandı.

Huang ve arkadaşları kronik HCV hastalarında daha önce yaptıkları bir çalışmada oküler yüzey ve gözyaşı fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir.<sup>64</sup> İnterferon tedavisi alan hasta



gruplarında Schirmer testi, gözyaşı fonksiyon indeksi ve impresyon sitolojisini değerlendiren bu çalışmada 6. ay kontrol muayenelerinde gözyaşı fonksiyon indeksinde ve Schirmer testi sonuçlarında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca tedavi alan bu hastalarda impresyon sitolojisinde squamöz metaplazide artış izlemişlerdir. Kronik HCV hastalarındaki bu değişikliklerin interferon tedavisinin bırakılmasını takiben 6 ay süreyle daha devam ettiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda Huang ve arkadaşlarının bulgularını destekleyici şekilde kronik HCV nedeniyle tedavi alan gruplarımızda hem gözyaşı kırılma zamanının azaldığını hem de Schirmer testi sonuçlarında anlamlı azalma olduğunu izledik. Hepatit C virüsünün tedavisinde kullanılan interferon tedavisinin hastaların siroz tanısından bağımsız olarak kuru göze neden olduğunu düşündük.

HCV (+), siroz (-), tedavi (+) hasta grubundan alınan temporal konjonktiva impresyon sitolojisi örneklerinin skorları ve HCV (+), siroz (+), tedavi (+) hasta grubundaki impresyon sitolojisi örneklerinde özellikle 6. aydaki kontrol muayenelerinde önceki muayenelerine oranla anlamlı azalma göstermiştir. Buna karşılık HCV (+), siroz (-), tedavi (-) hastalardan 6. ayda alınan temporal konjonktiva impresyon sitolojisi örneklerinin skorlarında önceki muayenelere kıyasla anlamlı artış olduğu görüldü. Bu artışın siroz ile ilişkili olduğu düşünüldü.

HCV (+), siroz (+), tedavi (+) hasta grubundan alınan nazal konjonktiva impresyon sitolojisi örneklerinin özellikle 6. aydaki kontrol muayenelerinde önceki muayenelerine oranla anlamlı azalma görülmüştür. Buna karşılık HCV (+), siroz (-), tedavi (-) hastalardan 6. ayda alınan nazal konjonktiva impresyon sitolojisi örneklerinde önceki muayenelere kıyasla anlamlı örneklerin derecelerinde artış olduğu görüldü

Nazal ve temporal konjonktivadan alınan impresyon sitolojisi örneklerinin skorlaması birlikte değerlendirildiğinde HCV (+), siroz (+), tedavi (+) hasta grubunda nazal ve temporal konjonktivada impresyon sitolojisi skorunda azalma olduğu gösterildi.

Sirozlu hastalarda androstenedion ve testosteronun östrojene dönüşümünü değerlendiren bir makalede androstenedion ve testosteron hormonlarının östron ve östradiol hormonlarına dönüşüm hızlarının artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>57</sup> Bununla birlikte periferde artan androjenlerin konversiyonuyla siroz hastalarında östradiol hormon miktarı artar.

Yoshitsugu M.ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada siroz hastalarındaki androjenden östrojen hormonuna periferik dönüşümü destekleyen bulgular yayınlanmıştır.<sup>58</sup> Maruyama ve arkadaşlarının alkolik olmayan siroz hastalarında yaptığı bir araştırmada seks hormonu bağlayan globülin seviyesinde artış tesbit edilmiştir.<sup>59</sup> Serum kolinesteraz seviyesi de seks hormonu bağlayan globülinle uyumlu olarak yüksek izlenmiştir. Serum östradiol, serbest östradiol, östradiol/ testosteron, serbest östradiol/ testosteron oranları da sirozlu hastalarda yüksek olarak ölçülmüştür.<sup>56,57</sup> Ayrıca siroz hastalığında östrojen hormonunun yıkımında da bozukluk görülür. Böylece kandaki östrojen seviyesi artar.<sup>57</sup> Siroz tanısı alan hasta grubunda siroz nedeniyle artmış olan östrojen seviyesinin gözyaşı salınımı üzerinde olumlu rol oynadığını düşündük. Literatürde östrojen düzeyinin artışının konjonktivadaki goblet hücre sayısını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>60</sup>

Östrojen seviyesinin gözyaşı üretimini azalttığını belirten makaleler de mevcuttur. Uncu ve arkadaşlarının postmenapozal hastalarda yaptığı çalışmada hormon replasman tedavisinin gözyaşı salınımını azalttığı gösterilmiştir.<sup>65</sup> Schaumberg ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışma Uncu G. ve arkadaşlarını destekleyecek sonuçlar vermiştir. Schaumberg ve arkadaşları özellikle sadece östrojen tedavisi uygulanan postmenapozal hastalarda kuru göz sendromunda artışa neden olduğunu göstermiştir.<sup>66</sup>

Pelit ve arkadaşları postmenopozal hastalarda hormon replasman tedavisinin etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda replasman tedavisi alan hastaların impresyon sitolojisi skorlarında olumlu etkiler izlemişlerdir.<sup>60</sup> Bizim çalışmamızdaki siroz tanısı olan hastaların impresyon sitolojisinde izlenen olumlu etkinin Pelit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu bir bulgu olduğunu düşünülmüştür.

İnterferon tedavisinin HCV (+) olan hastalarda impresyon sitolojisi skorunu olumsuz yönde etkilediği düşünülebilir.

HCV (+), siroz (-), tedavi (-) hastalarda hem temporal hem nazal konjonktivadan alınan impresyon sitolojisi örneklerinin skorlarında azalma gözlenmesi Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı desteklediğini düşündük.<sup>64</sup>

Hasta gruplarının OSDİ skorlaması değerlendirildiğinde grupların kontrol muayenelerinde zaman içerisinde anlamlı değişiklik olmadığı izlenmiştir. Bu sonuçlarla birlikte HCV (+)

hastaların göz yüzeyinde meydana gelen değişikliklerin hastanın sübjektif şikayetlerine anlamlı şekilde yansımadağını düşündük.

Çalışmamızda elde ettiğimiz Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, impresyon sitolojisi sonuçlarındaki değişikliklerin ılımlı düzeyde olması ve şiddetli kuru göz bulgularını göstermemesi OSDİ skorlamasındaki verdiği sonuçlarımızı desteklemektedir. OSDİ skorlamasında elde ettiğimiz bu sonuçların Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları ile uyumlu olduğunu izledik.<sup>64</sup>

Hasta gruplarını genel olarak değerlendirdiğimizde siroz tanısından ve interferon tedavisinden bağımsız olarak görme keskinliklerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu izledik. İnterferon tedavisi alan hasta gruplarında Schirmer testi sonuçlarının ve GKZ sonuçlarının azalma gösterdiğini izledik. Nazal ve temporal konjonktivadan alınan impresyon sitolojisi örneklerinin skorlarında interferon tedavisi alan hasta grubunda azalma izlendi. Bu etkilerin interferona bağlı olduğu düşünüldü.

## 6. SONUÇ

Hepatit C virüsü infeksiyonu hepatik hastalığa ek olarak önemli ekstrahepatik bulgulara neden olabilir. Bu virüsün ülkemizde en sık genotip 1b subtipi izlenmektedir. HCV infeksiyonunun kuru gözle ilişkisini gösteren pek çok makale yayınlanmış olmasına rağmen bu virüsün oküler yüzey üzerine etkilerini detaylı olarak inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır.<sup>3</sup>

Hepatit C virüsü hem karaciğerde oluşturduğu hastalıklarla (siroz) hem de ekstrahepatik bulguları ile göz yüzeyini direkt veya indirekt olarak etkileyebilir. Siroz hastalarında östrojen hormon metabolizmasında görülen bozukluk kandaki östrojen hormon seviyesinde artışla sonuçlanır. Artan östrojen hormon seviyesi, tedavi amaçlı kullanılan interferon ve hepatit C virüsünün oküler yüzey üzerinde oluşturduğu inflamatuvar reaksiyon oküler yüzey değişikliklerine olumlu katkıda bulunur.

Çalışmamızda daha önceki yayınlardan farklı olarak HCV (+) hastalarını alt gruplara ayırdık. 6 aylık takip süresince hastalara 4 kez oftalmolojik muayene ve impresyon sitolojisi ile oküler yüzey değerlendirilmesi yapıldı. (İlk muayene, 1. ay, 3. ay, 6. ay). Böylece hastalarda oküler yüzeyde anlamlı oranda değişiklik izlenebilmesi için gerekli olan zamanın en az 3- 6 ay olduğu saptandı. Bu zaman dilimi içerisinde incelenen parametrelerde artma veya azalma eğilimi gözlemlendi. Ayrıca hasta grupları 4 farklı grupta incelenerek HCV'ye sekonder sirozun ve interferon tedavisinin göz yüzeyi üzerine etkilerini detaylı olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda daha önceki makalelerde yayınlandığı gibi kuru gözü olan HCV (+) hastalarda görme keskinliğindeki azalmayı saptadık. Elde ettiğimiz sonuçlarda hastaların siroz olup olmadığından bağımsız olarak interferon tedavisi alan hastalarda gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testlerinin sonuçlarında azalma izlendi. Bu hastalarda interferon tedavisinin kuru göz tablosunu kötüleştirdiğini gösterdik.

Sirozu olan hasta gruplarında temporal ve nazal konjonktiva impresyon sitolojisi skorlarının azalma göstermesi bu hastaların artmış olan östrojen düzeyi ile uyumlu bulundu. Ancak bu hasta gruplarında izlenen oküler yüzeydeki iyileşmenin Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı testine yansımadağını ispatladık.

Sonuç olarak HCV (+) hastaların göz yüzeyindeki değişiklikler topluca değerlendirildiğinde hastaların kuru göz sendromu bulguları sergiledikleri ve bu tabloyu birçok parametrenin etkilediğini gösterdik. Kuru göz sendromu izlenen bu hastaların sübjektif şikayetlerinin OSDİ skorlarını etkileyecek kadar fazla olmadığı gözlemlendi.

Kuru göz sendromu kronik hepatit C hastalarında görülebilen bir klinik tablodur. Hepatit C infeksiyonu olan kişilerde keratokonjonktivitis sikka ve oküler yüzey hasarı yönünden değerlendirme ve gerekli olgularda kuru göz tedavisinin yapılması uygundur.

## 7. KAYNAKÇA

- 1- Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: A multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(2):81- 9.
- 2- Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL. Molecular biology of the hepatitis C viruses: Implications for diagnosis development and control of viral disease. *Hepatology* 1991;14: 382- 8.
- 3- Jacobi C, Wenkel H, Jacobi A, Korn K, Cursiefen C, Kruse FE. Hepatitis C and ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2007;144(5):705- 711.
- 4- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the west. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 5- 14.
- 5- Mansell CJ and Locarnini SA. Epidemiology of hepatitis C in the east. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 15- 30.
- 6- Alter HJ. Transmission pattern in hepatitis C infection. *Viral hepatitis and liver diseases* 1994; 12: 445- 49.
- 7- Matura Y and Miyamura T. The molecular biology of hepatitis C virus. *Virology* 1993; 203: 297- 304.
- 8- Booth JCL and Thomas HC. Pathogenesis of chronic hepatitis C associated clinical manifestations. *Clinical Gastroenterology* 1996;10: 257- 74.
- 9- Koff RS and Dienstag JL. Extrahepatic manifestations of hepatitis C and association with alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 101- 19.
- 10- Strassburg CP and Manns MP. Autoimmune versus viral hepatitis C. *Liver* 1995; 15: 225- 32.
- 11- Zegans ME, Anniger W, Chapman C. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 423- 27.
- 12- Krajden M. Molecular detection of hepatitis C virus: Impact of detection methodology on clinical and laboratory correlations. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995; 32: 41- 66.
- 13- Sherlock DS. Chronic hepatitis C. *Disease-A-Month* 1994; 40: 117- 96.
- 14- Dienstag JL. NANB hepatitis Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology* 1983;85: 439- 62.
- 15- Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490- 95.

- 16- Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M, Sato S. Interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 323- 25.
- 17- Cher I. A new look at lubrication of the ocular surface: Fluid mechanics behind the blinking eyelids. *The Ocular Surface* 2008; 6 (2): 79- 86.
- 18- Tu KL, Bowyer J, Schofield K, Harding S. Severe interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 247- 248.
- 19- Cacoub P, Renou C, Rosenthal E. Extrahepatic manifestations associated with HCV infection: A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine* 2000; 79: 47- 56.
- 20- Zegans ME, Anninger W, Chapman C, Gordon SR. Ocular manifestations of HCV infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 423- 427.
- 21- Seal DV, McGill JI, Mackie IA, Liakos GM, Jacobs P, Goulding NJ. Bacteriology and tear protein profiles of the dry eye. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 122- 3
- 22- Katowitz AJ. Fundamentals and principles of ophthalmology. *Am Acad Ophthalmol* 1990- 91; 1: 149- 3.
- 23- Katowitz AJ. Orbit, Eyelids, and Lacrimal System. *American Academy of Ophthalmology* 1990- 91; 9: 202.
- 24- 2007 report of the international dry eye workshop (DEWS): *Ocul Surf* 2007; 5(2): 65- 99.
- 25- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Roy SC, McDonnell PT and the dysfunctional tear syndrome study group. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea*. 2006; 25(8): 900-7.
- 26- Nelson JD, Impression Cytology. *Cornea* 1988; 7(1): 71 – 81.
- 27- Nelson JD, Wright JC. Conjunctival Goblet Cell Densities in Ocular Surface Disease. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1049- 1051.
- 28- Korb DR. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005;82:594-601.
- 29- Albietz J, Bruce A. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effect of preserved and nonpreserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22:8-18.
- 30- Liu L, Hartwig D; Harloff S. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:706-14.
- 31- Burstein NL. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104:402-9.
- 32- Balaram M, Schaumberg DA, Dana MR. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;131:30-6.

- 33- Tseng SCG. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmol* 1985; 92/6: 728-733.
- 34- Siani JS, Rajwanshi A, Dhar S. Clinicopathological correlation of hard contact lens related changes in tarsal conjunctiva by impression cytology. *Act Ophthalmol* 1986; 20: 511-19.
- 35- Adams GGW, Dilly PN, Kirkness CM. Monitoring Ocular Disease by Impression Cytology. *Eye* 1988; 2: 506- 516.
- 36- Nelson JD, Havener V.R, Cameron JD. Cellulose Asetate Impressions of the Ocular Surface-Dry Eye States. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1869- 1872.
- 37- Lauer GM, Bruce D, Walker MD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41- 52.
- 38- Cohen P. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Presse Med* 2000;29: 209 - 214.
- 39- Sene D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis* 2004;19: 357- 381.
- 40- Nocente R, Cecanti M, Bertazzoni G, Cammarota G, Silveri NG, Gasbarrini G. HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(52):1149- 54.
- 41- Hoang-Xuan T, Baudouin C, Creuzot-Garcher C. Inflammatory diseases of the conjunctiva. *Georg Thieme Verlag* 2001: 27- 50.
- 42- Asbell PA, Lemp MA. Dry eye disease: The clinicians guide to diagnosis and treatment. *Georg Thieme Verlag* 2006: 15- 150.
- 43- Moazami G, Auran JD, Florakis GJ, Wilson SE, Srinivasan DB. Interferon treatment of Mooren's ulcers associated with hepatitis C. *Am J Ophthalmol* 1995;119: 365- 366.
- 44- Wilson SE, Lee WM, Murakami C, Weng J, Moninger GA. Mooren's corneal ulcers and hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993;329: 62.
- 45- Abe T, Nakajima A, Satoh N, Koizumi T, Sakuragi S, Ono T, Komatsu M, Masamune O. Clinical characteristics of hepatitis C virus-associated retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 1995; 39: 411- 419.
- 46- Quillen DA, Zurlo JJ, Cunningham D, Blankenship GW. Acute retinal pigment epithelitis and Hepatitis C. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:120- 121.
- 47- Yanaga K, Yoshizumi T, Uchiyama H, Okano S, Takenaka K, Sugimachi K. Detection of hepatitis C virus RNA in bile. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1927- 1928.
- 48- Couzigou P, Richard L, Dumas F, Schouler L, Fleury H. Detection of HCV-RNA in saliva of patients with chronic hepatitis C. *Gut* 1993; 34: 59- 60.



- 49- Verbaan H, Carlson J, Eriksson S, Larsson A, Liedholm R, Manthorpe R, Tabery H, Widell A, Lindgren S. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjögren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients. *J Intern Med* 1999; 245:127- 132.
- 50- Mariette X. Lymphomas complicating Sjogren's syndrome and hepatitis C virus infection may share a common pathogenesis: chronic stimulation of rheumatoid factor B cells. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1007- 1011.
- 51- Filippello M, Cascone G, Zagami A, Scimone G. Impression cytology in Down's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 683- 685.
- 52- Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA. Goblet cell density in ocular surface disease: a better indicator than tear mucin. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1284- 1287.
- 53- Ozcura F, Aydın S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol İnflam* 2007; 15(5): 389- 93.
- 54- Goto E, Yagi Y, Kaido M, Matsumoto Y, Konomi K, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(2):181- 6.
- 55- Ferraccioli GF, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Avellini C, Carotti M, Beltrami CA, Cervini C, Bartoli E. Interferon alpha -2 (IFN alpha 2) increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(4): 367- 71
- 56- Gordon G, Olivo J, Rafil F and Southren AL. Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41(6): 1018- 1026.
- 57- Kley HK, Krüskemper HL, Keck E. Estrone and estradiol in patients with cirrhosis of the liver: effects of ACTH and dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43(3):557-60.
- 58- Yoshitsugu M, Ihori M. Endocrine disturbances in liver cirrhosis-focused on sex hormones *Nippon Rinsho* 1997; 55(11): 3002- 6.
- 59- Maruyama Y, Adachi Y, Aoki N, Suzuki Y, Shinohara H, Yamamoto T. Mechanism of feminization in male patients with non-alcoholic liver cirrhosis: Role of sex hormone-binding globulin. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26(4): 435-39.
- 60- Pelit A, Bağış T, Kayaselçuk F, Dursun D, Akova Y, Aydın P. Tear function tests and conjunctival impression cytology before and after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13(4): 337- 42.
- 61- Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(2): 181-6.
- 62- Nava-Castaneda A, Tovilla-Canales JL, Rodriguez L, Tovilla Y Pomar JL, Jones CE. Effects of lacrimal occlusion with collagen and silicone plugs on patients with conjunctivitis associated with dry eye. *Cornea* 2003; 22(1): 10-4.

- 63- Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106(5): 939-43.
- 64- Huang FC, Shih MH, Tseng SH, Lin SC, Chang TT. Tear function changes during interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *Cornea* 2005 Jul;24(5): 561 -6.
- 65- Uncu G, Avcı R, Uncu Y, Kaymaz C, Develioğlu O. The effects of different hormone replacement therapy regimens on tear function, intraocular pressure and lens opacity. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(9):501-5.
- 66- Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA.* 2001; 286(17): 2114-9.