



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZUN SÜRELİ SİLİKON HİDROJEL KONTAKT LENS  
KULLANIMININ OKÜLER YÜZEY ETKİLERİNİN  
İNCELENMESİ VE MEİBOGRAFI İLE  
İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

**Dr. Dilan ÇOLAK**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2018**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZUN SÜRELİ SİLİKON HİDROJEL KONTAKT LENS  
KULLANIMININ OKÜLER YÜZEY ETKİLERİNİN  
İNCELENMESİ VE MEİBOGRAFI İLE  
İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

**Dr. Dilan ÇOLAK**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANLARI  
Prof. Dr. Murat İRKEÇ  
Doç. Dr. Sibel KOCABEYOĞLU**

**ANKARA  
2018**

## TEŐEKKÖR

Bu çalışmanın gerçekleŐtirilmesindeki çaba ve emeklerinden ötürü; engin bilgi ve tecrübeleriyle desteklerini esirgemeyen tez danıŐman hocalarım Sayın Prof. Dr. Murat İRKEÇ'e ve Sayın Doç. Dr. Sibel KOCABEYOĞLU'na, çalışmanın istatistiksel analizi aŐamasında sabırla alıŐan Sayın Doç. Dr. Jale KARAKAYA'ya ve bu tez çalıŐması ile noktaladığım uzmanlık eğitimimde bana emeği geçen tüm Hacettepe Göz ailesine teşekkür ederim.



## ÖZET

**Çolak D. Uzun Süreli Silikon Hidrojel Kontakt Lens Kullanımının Oküler Yüzey Etkilerinin İncelenmesi ve Meibografi ile İlişkilendirilmesi, Ankara, 2018.** Bu çalışmanın amacı; uzun süreli kontakt lens (KL) kullanımının oküler yüzeyde yaptığı değişiklikleri ve bunların kuru göz bulgularıyla ilişkisini incelemek, KL kullanımının Meibomian bez disfonksiyonu (MBD) gelişmesi üzerinde etkisini klinik olarak ve objektif bir değerlendirme yöntemi olan meibografiden faydalanarak değerlendirmek ve hasta kaynaklı faktörlerle ilişkilerini araştırmaktır. Bu amaçla kliniğimize başvurmuş, en az 6 aydır silikon hidrojel kontakt lens (SİHKL) kullanan 50 hasta ve yaş, cinsiyet dağılımı benzer olan, KL kullanmayan ve refraksiyon kusuru dışında ek şikayeti bulunmayan 50 kişi kontrol grubu olarak değerlendirildi. Ekran kullanım süresi ve KL kullanım süresi sorgulandı; oküler yüzey ve gözyaşı fonksiyonları; OSDI anketi, Cochet-Bonnet ile korneal hassasiyet ölçümü, biyomikroskopik muayenede MBD evrelemesi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) değerlendirmesi, Floresein ile korneal boyanma, Schirmer testi, meibografi ve in vivo konfokal mikroskopi (İVKM) ölçümleri ile değerlendirildi. KL kullananlarda %34, kontrol grubunda %20 oranında MBD olduğu izlendi; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). KL kullananlarda anlamlı olarak GKZ'nin kısaldığı ( $p=0,001$ ), Floresein ile boyanmanın daha fazla olduğu ( $p=0,036$ ), OSDI skorunun ( $p<0,0001$ ) ve Meiboskorun ( $p<0,0001$ ) daha yüksek olduğu bulundu. İVKM ölçümlerinden yalnızca endotel hücre yoğunluğu ( $p=0,01$ ) ve polimegetizmde ( $p<0,0001$ ) farklılık izlendi. Subbazal sinir pleksusunda ( $p=0,247$ ), korneal hassasiyette ( $p=0,173$ ) gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. KL kullanım süresi ile ilişkisi değerlendirilen parametrelerden hiçbirinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Ekran kullanım süresi arttıkça KL kullanan bireylerde Floresein ile boyanmanın daha fazla olduğu izlendi ( $p=0,048$ ). Sonuç olarak; çalışmamızda KL kullanımının oküler yüzeyde ve gözyaşı filminde değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir. KL kullanımı ile MBD gelişimi arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamış olsa da, meibografi ile incelemede KL kullanımının, Meibomian bez yapısında değişikliklere yol açtığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** İn vivo konfokal mikroskopi, kontakt lens, kuru göz, meibografi, meibomian bez, meibomian bez disfonksiyonu, silikon hidrojel kontakt lens

## ABSTRACT

**Çolak D. The Assessment of the Effects of Long-term Silicone Hydrogel Contact Lens Wear on Ocular Surface and the Correlation with Meibography, Ankara, 2018.** The aim of this study is to evaluate the effects of long-term contact lens (CL) wear on the ocular surface and its association with dry eye disease. Furthermore the effects of CL wear on Meibomian gland dysfunction (MGD) is assessed clinically and with Meibography, which is an objective method, and is associated with patient-dependent factors. 50 patients wearing silicone hydrogel contact lens (SIHCL) for at least 6 months who admitted to our clinic and a sex and age matched control group of 50 patients who had no history of any ocular disease except refractive errors were enrolled. Visual display terminal (VDT) work and CL wear duration were examined, ocular surface and tear functions were evaluated with; OSDI questionnaire, corneal sensitivity measurement with Cochet-Bonnet, MGD staging with slit lamp examination, tear breakup time (TBUT) assessment, corneal Fluorescein staining, Schirmer test, meibography and in vivo confocal microscopy (IVCM) measurements. MGD was found in 34% of CL group and 20% of control group, but there was no statistical difference between groups ( $p>0,05$ ). In CL group, TBUTs were shorter ( $p=0,001$ ), corneal Fluorescein staining was increased ( $p=0,036$ ), and OSDI score ( $p<0,0001$ ) and Meiboscore ( $p<0,0001$ ) were higher. The difference in IVCM measurements was observed only in endothelial cell density ( $p=0,01$ ) and polymegethism ( $p<0,0001$ ). The differences of subbasal nerve plexus ( $p=0,247$ ), and corneal sensitivity ( $p=0,173$ ) were not significant between groups. None of the parameters associated with CL wear duration were significantly different between groups. The longer VDT work duration was associated with increased Fluorescein staining in CL group ( $p=0,048$ ). In conclusion; our study established that CL wear causes changes on the ocular surface and tear film. Although the association between CL wear and MGD was not determined precisely, examination with meibography revealed changes of Meibomian gland structure in CL group.

**Keywords:** Contact lens, dry eye, in vivo confocal microscopy, meibography, meibomian gland, meibomian gland dysfunction, silicone hydrogel contact lens

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
GRAFİKLER DİZİNİ .....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KONTAKT LENSler .....	3
2.1.1. Kontakt Lenslerin Tarihçesi.....	3
2.1.2. Yumuşak Kontakt Lensler .....	4
2.1.3. Silikon Hidrojel Kontakt Lensler .....	5
2.2. KONTAKT LENSlerin GÖZYAŞI FİLM TABAKASI İLE ETKİLEŞİMİ .....	7
2.2.1. Gözyaşı Film Tabakası Yapısı ve İşlevleri .....	7
2.2.2. Kontakt Lenslerin Gözyaşı Film Tabakasında Yaptığı Değişiklikler.....	8
2.3. KURU GÖZ HASTALIĞI.....	11
2.3.1. Kuru Göz Tanımı ve Sınıflandırılması.....	11
2.3.2. Meibomian Bez Disfonksiyonu .....	15
2.3.3. Kuru Göz Tanı Yöntemleri .....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR .....	35
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR.....	58
7. KAYNAKLAR.....	59

## KISALTMALAR

<b>GKZ</b>	: Gözyaşı kırılma zamanı
<b>DEWS</b>	: Kuru Göz Çalıştayı
<b>HEMA</b>	: Hidroksietilmetakrilat
<b>İVKM</b>	: İn vivo konfokal mikroskopi
<b>KL</b>	: Kontakt lens
<b>MBD</b>	: Meibomian bez disfonksiyonu
<b>OSDI</b>	: Oküler Yüzey Hastalık İndeksi
<b>PMMA</b>	: Polimetilmetakrilat
<b>SiHKL</b>	: Silikon hidrojel kontakt lens
<b>TFOS</b>	: Gözyaşı Filmi ve Oküler Yüzey Derneği

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Şekil 2.1.</b> KL varlığında gözyaşı film tabaka yapısı .....	9
<b>Şekil 2.2.</b> Kuru gözde “Kısır Döngü” .....	13
<b>Şekil 2.3.</b> DEWS II Kuru Göz Sınıflaması. ....	15
<b>Şekil 2.4.</b> KL ilişkili korneal değişikliklerin İVKM görüntüleri .....	20
<b>Şekil 2.5.</b> Meibografi Skalası .....	23
<b>Şekil 2.6.</b> Ağır Kuru Göz Tanı Algoritması .....	24
<b>Şekil 3.1.</b> OSDI Anketi .....	27
<b>Şekil 3.2.</b> Cochet-Bonnet Esteziometresi .....	29
<b>Şekil 3.3.</b> Oxford Skalasına göre oküler yüzey boyanması .....	30
<b>Şekil 3.4.</b> Meibografi ölçümü .....	33
<b>Şekil 4.1.</b> Grup 1 ve Grup 2’ye ait meibografi görüntüleri .....	42
<b>Şekil 4.2.</b> Grup 1 ve Grup 2’ye ait İVKM görüntüleri .....	44



## TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
<b>Tablo 3.1.</b> Meibomian bez disfonksiyonu evrelemesi .....	29
<b>Tablo 4.1.</b> Grupların ve alt grupların yaş ortalaması karşılaştırması .....	36
<b>Tablo 4.2.</b> Grupların ve alt grupların cinsiyet dağılımı karşılaştırması .....	37
<b>Tablo 4.3.</b> Floresein ile boyanmanın Grup 1 ve Grup 2 arasında karşılaştırılması.....	37
<b>Tablo 4.4.</b> Floresein ile boyanmanın gruplar içerisinde MBD varlığına göre dağılımı .....	38
<b>Tablo 4.5.</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında GKZ ve Schirmer testi sonuçlarının karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 4.6.</b> GKZ ve Schirmer testinin MBD varlığına göre alt gruplar arasında karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 4.7.</b> Alt gruplar arasında OSDI skoru ortalamaları karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 4.8.</b> MBD varlığına göre gruplar arasında Meiboskor ortalaması karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 4.9.</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında bazal epitel ve endotel hücreleri İVKM ölçümlerinin karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 4.10.</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında subbazal sinir pleksusu İVKM ölçümlerinin karşılaştırılması .....	43
<b>Tablo 4.11.</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında MBD varlığına göre bazal epitel ve endotel hücreleri İVKM ölçümlerinin karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 4.12.</b> KL kullanım süresine göre GKZ, Schirmer Testi, OSDI skoru ve Meiboskor değerlerinin karşılaştırması.....	46
<b>Tablo 4.13.</b> KL kullanım süresine göre konfokal ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırması.....	47
<b>Tablo 4.14.</b> Grup 1 ve 2’de ekran kullanımı ve MBD varlığı ilişkisi .....	48
<b>Tablo 4.15.</b> Grup 1 ve 2’de ekran kullanımı ve Floresein ile boyanma ilişkisi .....	48

<b>Tablo 4.16.</b> Ekran kullanım süresine göre GKZ, Schirmer Testi, OSDI skoru ve Meiboskor değerlerinin Grup 1 ve Grup 2 içerisinde karşılaştırması .....	49
<b>Tablo 4.17.</b> Floresein ile boyanmanın Lojistik Regresyon Analizi yöntemi ile incelenmesi .....	49



## GRAFİKLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Grafik 4.1.</b> Grup 1 ve Grup 2 arasında MBD varlığının karşılaştırılması.....	35
<b>Grafik 4.2.</b> Grup 1a ve Grup 2a'da MBD evresine göre dağılım.....	36
<b>Grafik 4.3.</b> Gruplar arasında ODISEY kriterleri baz alınarak yapılan OSDI skorları karşılaştırılması.....	40
<b>Grafik 4.4.</b> Gruplar arasında üst kapak ve alt kapak Meiboskorların karşılaştırılması.....	41
<b>Grafik 4.5.</b> Gruplar arasında Floresein ile boyanmanın karşılaştırması.....	46

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde refraksiyon kusurlarını düzeltmek amacıyla genç ve erişkin yaş grubunda kontakt lens (KL) kullanımını giderek yaygınlaşmaktadır. Şu anda dünyada yaklaşık 140 milyon KL kullanıcısı bulunmaktadır (1, 2). KL kullanımı görsel rehabilitasyonu sağlamada etkili ve güvenilir bir yöntem olarak düşünülse de KL'ler normal oküler yüzeyde; preoküler gözyaşı film instabilitesi, değişen düzeylerde korneal hipoksi ve kornea yüzeyinde epitel hücre hasarı gibi pek çok değişikliğe sebep olmaktadır (3, 4). Bu değişiklikler; KL ilişkili kuru göz, dev papiller konjonktivit veya görmeyi tehdit eden ciddi mikrobiyal keratit gibi farklı spektrumlarda pek çok komplikasyona neden olabilmektedir (4). Özellikle kuru göz semptomları, kullanıcıların yaklaşık %30-50'sini etkilemekte ve KL kullanımını bırakmalarında önemli bir etken olmaktadır (5, 6).

Kontakt lens üretim ve materyal teknolojileri sürekli gelişmektedir. Hastaların konforunu arttırmak amacıyla oksijen geçirgenliği daha yüksek ve yüzey ıslanabilirliği artırılmış lensler üretilmektedir. Son yıllarda bu özellikleri daha çok sağlayan yumuşak KL ve özellikle de silikon hidrojel KL (SİHKL) kullanımını giderek yaygınlaşmış ve son çalışmalarda dünyada %87 oranında kullanılmakta olduğu rapor edilmiştir (7, 8). Ancak yine de kullanıcıların özellikle gün sonuna doğru artan rahatsızlık, kuruluk hissi gibi şikayetleri olmaktadır (9). Bu duruma yol açan pek çok neden olduğu düşünülmektedir.

Öncelikle KL'ler oküler yüzeyde gözyaşı filmini prelens ve postlens olmak üzere ikiye bölmektedir (10). Bu durum prelens gözyaşı filminde lipid tabakanın incelmeye ve artmış evaporasyona neden olmaktadır (11). Bunların yanı sıra KL; aköz akım hızında azalmaya; müsin tabakada, gözyaşı proteinlerinde ve inflamatuvar hücre konsantrasyonunda değişikliklere yol açarak gözyaşı film instabilitesine sebep olmaktadır (12).

Üzerinde durulan bir diğer konu ise KL ve Meibomian bez disfonksiyonu (MBD) ilişkisidir. Meibomian bezler, gözyaşının evaporasyonunu önlemede etkili lipid tabakanın üretiminden sorumlu sebace bezlerdir. MBD evaporatif kuru gözün en önemli nedenlerinden biridir; gözyaşı filminde artmış evaporasyonla hiperozmolarite

gelişmekte ve gözyaşı film stabilitesi bozulmaktadır. Bu durum ise hücre hasarına ve inflamasyonun tetiklenmesine; artmış inflamasyon ise hücre hasarının artmasına ve kısır döngü olarak gözyaşı film stabilitesinin daha çok bozulmasına yol açmaktadır (13). Literatürde; KL kullanıcılarında Meibomian bez orifislerinde obstrüksiyon geliştiğini (14) veya fonksiyonel Meibomian bez yapısının bozulup azaldığını (4) ve buna bağlı olarak MBD'nin daha fazla görüldüğünü gösteren çalışmalar olduğu gibi normal popülasyona göre KL kullanıcılarında MBD görülmesinde belirgin bir farklılık olmadığını (15) gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu konuda tartışmalar halen devam etmektedir.

Kontakt lens kullanıcılarındaki kuru göz semptomları KL ilişkili parametreler dışında aynı zamanda; ortamdaki nem miktarı, ekran kullanımı, yaş, cinsiyet, alkol/sigara kullanımı, sistemik/oküler hastalıklar, kullanılan ilaçlar gibi pek çok çevresel ve hasta ilişkili faktörden de etkilenmektedir (9, 16). Bunların yanı sıra KL kullanıcılarının bir kısmında kuruluk semptomları ve rahatsızlık hissi olmasına rağmen, klinik olarak herhangi bir bulgu saptanmamaktadır (17, 18). Bu durum; altta yatan mekanizmayı aydınlatmak ve tanı koymak için kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiğinin bir diğer göstergesidir.

Bütün bu faktörler bir arada değerlendirildiğinde, KL ilişkili kuru göz; KL kullanımının bırakılmasında en önemli sebeplerden biri olması ve altta pek çok mekanizmanın bulunması sebebiyle üzerinde çok sayıda araştırmanın yürütüldüğü bir konu olarak önemini korumaktadır.

Çalışmamızda öncelikli olarak; KL'nin oküler yüzeyde yaptığı değişiklikleri ve bunların kuru göz bulgularıyla ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Çalışmamızın bir diğer hedefi ise; KL kullanımının MBD gelişmesinde etkisi olup olmadığını klinik olarak ve objektif bir değerlendirme yöntemi olan meibografiden faydalanarak değerlendirmek ve hasta kaynaklı faktörlerle ilişkilerini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KONTAKT LENSLER

#### 2.1.1. Kontakt Lenslerin Tarihçesi

Kontakt lensler, kornea ve sklera yüzeyine konulan refraktif veya terapötik amaçlarla kullanılan optik protezlerdir. İlk olarak 1508 yılında Da Vinci, korneada yeni bir refraktif yüzey oluşturmanın çeşitli olasılıklarından bahsetmiştir. Bir çalışmada; kubbe şeklinde su dolu bir cam kaba gözün daldırılmasıyla daha iyi görme elde edilebileceğini anlatmıştır. Descartes 1636 yılında “Görmeyi Mükemmelleştirmenin Yolları” isimli yazısında göze direkt temas ettirilen su dolu tüp yardımı ile kırma kusurlarının düzeltilebileceğini öne sürmüştür (19, 20, 21).

19. yüzyıl sonlarına doğru KL ile ilgili çalışmalarda büyük gelişmeler olmuştur. Thomas Young, 1801 yılında Descartes’ın teorisini pratiğe geçirerek KL öncüsü sayılabilecek “hidradiaskop” adını verdiği aracı geliştirmiştir. Herschel ise hayvan jelatini ile korneanın kalıbının çıkarılması fikrini öne sürmüştür. Özellikle lokal anestezinin 1884’te bulunmasıyla bu fikirler pratiğe geçirilmiş ve insan gözüne takılabilecek lens tasarımları yapılmaya başlanmıştır (21).

Adolf Eugene Fick ve Eugene Kalt ilk KL tasarımlarını yapan kişilerdir. Fick, afokal skleral cam şeklinde kontakt lensleri önce hayvan deneylerinde daha sonra gönüllüler üzerinde denemiştir. Kalt ise keratokonus hastaları üzerinde deneyip başarılı sonuçlar elde etmiştir. Ancak camların ağır ve santralizasyonlarının zor olması, kornea sağlığı için gerekli olan oksijen geçirgenliğini ve gözyaşı akımını bozmaları, biyouyumluluklarının az olması, yüksek modülüse sahip olmaları nedeniyle daha az konforlu olmaları gibi sebeplerle kullanımları oldukça zor olmuştur (modülüs; materyalin baskı altında kaldığında gösterdiği direncin ölçüsü olarak tanımlanmaktadır ve kabaca lensin mekanik sertliğinin bir ifadesidir) (19).

1937’de Fleinbloom, polimetilmetakrilat (PMMA) yapıdaki plastik ile çevrelenmiş ortası sert cam olan lensleri geliştirmiştir. KL teknolojisindeki en önemli gelişmelerden biri olarak kabul edilen, 1964 yılında Otto Wichterle’nin hidroksietilmetakrilat (HEMA) yapıda yumuşak, hidrofilik plastik materyalden oluşan hidrojel KL’leri geliştirmesiyle KL üretiminde yeni bir çağ başlamıştır (19, 20). 1974

yılında Norman Gaylord, temel PMMA yapısına hidrofobik silikon materyalini ilave ederek gaz geçirgenliği daha yüksek lensler üretmiştir.

Hidroksietilmetakrilat yapısında ilk üretilen KL'lerin gaz geçirgenlikleri iyi olmayan, daha kalın KL'ler olmaları sebebiyle; ileri çalışmalarla gaz geçirgenliği daha yüksek, ince, kullanımı rahat KL'ler üretilmesi amaçlanmıştır. Çalışmalar sonucunda 1998 yılında, hidrofobik silikon materyalin, hidrofilik HEMA ile birleştirilmesiyle oluşturulan SİHKL'ler üretilmiştir. Bu sayede gaz geçirgenliği daha yüksek, kullanımı daha rahat ve biyouyumluluğu daha yüksek lensler elde edilmiştir (21). Günümüzde SİHKL'ler en sık tercih edilen lens çeşitleridir (8).

### 2.1.2. Yumuşak Kontakt Lensler

Yumuşak KL'ler, hidrofilik monomerlerin polimerizasyonu veya kopolimerizasyonu ile elde edilirler. İçerdikleri hidroksil grubu sayesinde yüksek su içeriğine sahiptirler (%35-80). KL'lerin su içeriği arttıkça, kornea sağlığı için en önemli parametre olan oksijen geçirgenliği de artar. Dk; KL'lerin oksijen geçirgenliğini ifade eden parametredir. D; materyaldeki oksijenin difüzyon katsayısı, k; oksijenin materyal içindeki çözünürlüğüdür. Birimi  $10^{-11}$  ( $\text{cm}^2 \times \text{mL O}_2$ ) ( $\text{sec} \times \text{mL} \times \text{mmHg}$ )'dir. Kısaca Barrer olarak adlandırılır. Dk/t ise Dk değerinin KL santral kalınlığına bölünmesiyle elde edilen parametredir. Yeni nesil KL'lerde Dk/t oranı daha yüksektir (20, 22).

Yumuşak KL'ler; silikon yumuşak KL'ler ve hidrojel KL'ler olarak iki ana gruptan oluşurlar. Silikon yumuşak lensler, polidimetilsiloksan polimerleridir. Bu materyallerin oksijen geçirgenliği sert PMMA lenslerden 1000 kat daha fazladır. Yumuşaklığı ve esnekliği ile hidrojellere benzerler; ancak çok daha hidrofobik materyallerdir (21). Hidrojel KL'lerde en sık HEMA monomerinin polimerize hali olan poli-hidroksietilmetakrilat (pHEMA) kullanılır. Bunun dışında metakrilik asit (MAA), polivinil alkol (PVA), n-vinil pirolidon (NVP) gibi monomerler eklenerek KL'lerin su içerikleri ve ıslanabilirlik özellikleri değiştirilebilmektedir (19).

Yumuşak KL'ler materyal özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma, su içerikleri ve iyonik karakterleri ile ilişkili kimyasal bir sınıflamadır (21). Su içerikleri %50'den fazla olan polimerler "yüksek su içerikli lensler" olarak

sınıflandırılırken, %0,2'den fazla metakrilik asit içerenler ise iyonik polimerler olarak sınıflandırılırlar:

1. Düşük su içerikli, noniyonik polimerler: HEMA lensler bu gruba dahildir. Bu lenslerde genellikle protein depozitleri az olur.
2. Yüksek su içerikli, noniyonik polimerler
3. Düşük su içerikli, iyonik polimerler
4. Yüksek su içerikli, iyonik polimerler: En yoğun protein depozitlerinin olduğu gruptur.

Yüksek su içerikli iyonik polimerler hem ısıya hem de çevresel faktörlere karşı duyarlıdır, dış koşullardan kolayca etkilenebilmektedirler. Bu materyallerde özellikle protein depozitleri daha kolay oluşur. Bu özelliklerinden dolayı çevresel koşullara direnci az olan yüksek su içerikli iyonik polimerler, geleneksel lenslerden çok, kullan-at yumuşak KL üretiminde tercih edilir. Genel olarak hidrojel lensler “filcon” eki ile alırken, hidrojel olmayan lensler “focon” ekiyle bitmektedir.

Hidrojel lenslerin Dk değerleri, özellikle göz kapandığı zamanlarda kornea hipoksisini önlemede yetersiz kalmaktadır (19). Bunun nedeni; gözün kapalı olduğu zamanlarda, dışarıdan gelen doğal oksijen akımının azalması ve oksijen kaynağının büyük oranda palpebral konjonktival damarlardaki oksijen akımıyla sınırlı kalmasıyla açıklanmaktadır. 1980 yılları ortalarında Holden ve Mertz, hipoksik korneal ödemin gelişmemesi için santral kalınlığı 0,1 mm'den kalın olan bir KL'in minimum Dk değerinin 87 Barrer olması gerektiğini belirtmişlerdir (23). Oksijen geçirgenliği KL'in su içeriğiyle orantılıdır. Hidrojel KL'lerin su içerikleri %35-%75 arasında değişmektedir. Bu da yaklaşık 24-48 Barrer Dk değerine denk gelmektedir. Su içeriği daha çok arttırıldığında ise KL kullanım için fazla frajil hale gelmekte, modülüsü azalmaktadır (19). Uygun kriterleri en iyi karşılayan lensler SİHKL'dir.

### **2.1.3. Silikon Hidrojel Kontakt Lensler**

Silikon hidrojel kontakt lenslerin en önemli özelliği oksijenin bifazik yapı içerisinden -hem su hem de silikon fazından- geçiyor olmasıdır. Dolayısıyla oksijen geçişini sağlamak için hidrojel lenslerde olduğu gibi su fazını arttırmaya gerek olmamış



ve lensler düşük su içerikli olarak üretilebilmiştir. Bu sayede protein birikimi sorunu azalmıştır; ancak bu durumda da lipid birikimi artmıştır (24). SİHKL ilişkili olumsuzluklardan bir diğeri ise, silikonun fazla olması sebebiyle artan modülüdür. Modülüsün yüksek olması; lens kullanma konforunun azalmasına, superior epitelyal arkuat lezyonları, müsin topları, periferik ülserler ve dev papiller konjonktivit gibi komplikasyonların daha fazla görülmesine yol açmaktadır (19).

Silikon hidrojel kontakt lensler, üretildikleri tarih ve gösterdikleri fiziksel özellikler dikkate alınarak 1., 2. ve 3. nesil olarak sınıflandırılmıştır (21).

Birinci nesil SİHKL'ler: Yüksek Dk (101-140 Barrer), düşük su içeriği (%24-%36) ve rölatif olarak yüksek modülüse ( $1,4\pm 0,1$  ve  $1,2\pm 0,1$ ) sahip lenslerdir (19). Silikon maddesinin tamamen hidrofobik olması yüzey ıslanabilirliğini bozar, lensin korneaya yapışmasına neden olur. Bunu önleyebilmek için lens yüzeylerine hidrofilik kaplama yapılmıştır. Lotrafilcon A'da plazma kaplama, Balafilcon A'da ise plazma oksidasyon yöntemleri ile yüzey düzeltmesi yapılmıştır. (19, 22).

İkinci nesil SİHKL'ler: Sekonder kaplama ihtiyacı olmaksızın, modülüs özelliklerinin geliştirilmesiyle oluşturulan lenslerdir. Galifilcon A ve Senofilcon A bu gruptadırlar. Bu lenslerin materyaline eklenen yüksek molekül ağırlıklı polivinil pirolidon (PVP) lensin iç ıslanabilirliğini artırır, daha hidrofilik bir ortam oluşturur, yüzey ıslanabilirliği artar. İkinci nesil SİHKL'lerin en belirgin özelliği modülüsteki düşüklüktür (19).

Üçüncü nesil SİHKL'ler: Yeni monomerlerin kullanıldığı, Comfilcon A, Enfilcon A, Asmofilcon A gibi lenslerin olduğu gruptur. Belirgin düşük modülüse ve yüksek Dk değerine sahip ve %40 ve üzerinde su içeren SİHKL'lerdir. Bu materyaller kendiliğinden ıslanabilir özelliğe sahiptir, yani genel olarak bir iç ıslatıcı ajana ya da yüzey kaplama işlemine gerek duyulmamaktadır. Sadece Asmofilcon A'da plazma yüzey kaplama yapılmıştır (19).

Sonuç olarak SİHKL teknolojisi sürekli gelişmektedir. Biyouyumluluğu yüksek, ek yüzey kaplama ihtiyacı duyulmadan kolay üretilebilen, yüksek Dk oranına ve su içeriğine sahip, düşük modülüslü materyal üretimi üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

## 2.2. KONTAKT LENSlerin GÖZYAŞI FİLM TABAKASI İLE ETKİLEŞİMİ

Silikon hidrojel kontakt lens teknolojisindeki gelişmelerle birlikte biyouyumluluk artmış olsa da KL'lerin gözyaşı film tabakası üzerindeki olumsuz etkileri halen devam etmektedir (19). KL'ler gözyaşı film tabakasının incelmeye yol açarak normal fizyolojisini bozar; gözyaşı kırılma zamanını kısaltır, gözyaşı reformasyonunu bozar, lipid tabakasında azalmaya neden olur ve bunların sonucunda gözyaşı evaporasyonu artar ve stabilitesi bozulur (25).

### 2.2.1. Gözyaşı Film Tabakası Yapısı ve İşlevleri

Gözyaşı film tabakası; lipid, aköz ve müsin tabakalarından oluşmaktadır. Santral korneal bölgede kalınlığı yaklaşık 3 µm'dir (26). Öncelikle ışığın kırılması için düzgün yüzey oluşturur. Kornea, konjonktiva ve göz kapaklarının lubrikasyonunu sağlar. Avasküler korneanın oksijenizasyonunu sağlar. Elektrolit düzeylerinin dengelenmesinden ve pH kontrolünden sorumludur. Kornea ve konjonktivadan yabancı cisimleri uzaklaştırır. Gözyaşı filmi göz ön yüzeyini dış çevreden korur.

#### • Lipid Tabaka

Gözyaşı filminin en dış tabakası lipid tabakadır, yaklaşık 50-100 nm kalınlığında olup dış çevre ile oküler yüzey arasındaki bariyeri oluşturur (27). Esas olarak Meibomian bezleri, az miktarda da Moll ve Zeiss bezleri tarafından sentezlenen lipid moleküllerin göz kırpması ile oküler yüzeye yayılması sonucu gözyaşı lipid tabakası meydana gelmektedir (27, 28). Lipid tabaka; aköz-müsin tabakasına komşu, ince bir polar fazdan ve üzerinde daha kalın bir nonpolar fazdan oluşmaktadır. Lipid tabakanın polar fazı, gözyaşının stabilizasyonundan esas sorumlu olan komponentidir. Bunu; içerisindeki moleküllerin, hidrofilik başlarının aköz tabakaya doğru ve hidrofobik kuyruklarının nonpolar faza doğru yerleşmesiyle sağlamaktadır (27). Nonpolar fazın stabilizasyonu da büyük ölçüde polar faz yapısıyla ilişkilidir (11). Lipid tabaka içeriği büyük ölçüde nonpolar lipidlerden oluşmaktadır. Nonpolar lipidler başlıca; kolesterol esterleri, balmumu esterleri, diesterler ve triaçilgliserollerdir. Polar lipidler, lipid içeriğin yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. Bunlar; fosfolipidler, seramidler, serebrozidler ve uzun zincirli (O-açıl)-omega-hidroksi yağ asitleridir (OAHYA) (11, 29). Son zamanlarda, esas olarak

OAHYA'nın amfifilik ve sürfaktan benzeri özelliklerinden dolayı aköz tabaka ile polar faz arasında yüzeyi oluşturan moleküller olduğu ve stabilitenin sağlanmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (30).

- **Aköz Tabaka**

Aköz tabaka yaklaşık 7 µm kalınlığındadır. Temel olarak lakrimal glanddan ve Krause ve Wolfring aksesuar lakrimal glandlarından salgılanmaktadır. Bunun yanı sıra, oküler yüzeydeki epitelyal hücreler de sıvı ve elektrolit salgısıyla aköz tabaka içeriğine katkıda bulunmaktadır. Aköz tabaka, avasküler kornea epitelyal hücrelerin beslenmesinden ve bu hücelere oksijen transferinden sorumludur. Aynı zamanda epitelyal debrisin, toksinlerin ve yabancı cisimlerin uzaklaştırılmasını sağlar. Aköz tabaka, gözyaşı film ozmolaritesinin stabilizasyonunu sağlar. pH'yı düzenler, hiperozmolariteyi ve elektrolit konsantrasyon artışını önler. Bu sayede epitelyal hücrelerin bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur. Aköz tabakadaki proteinler oküler yüzey savunmasına katkı sağlar. Bunların yanı sıra aköz tabaka büyüme faktörleri ve antioksidanlar içermektedir; bu sayede epitelyal rejenerasyona ve yara iyileşmesine yardımcı olmaktadır (27).

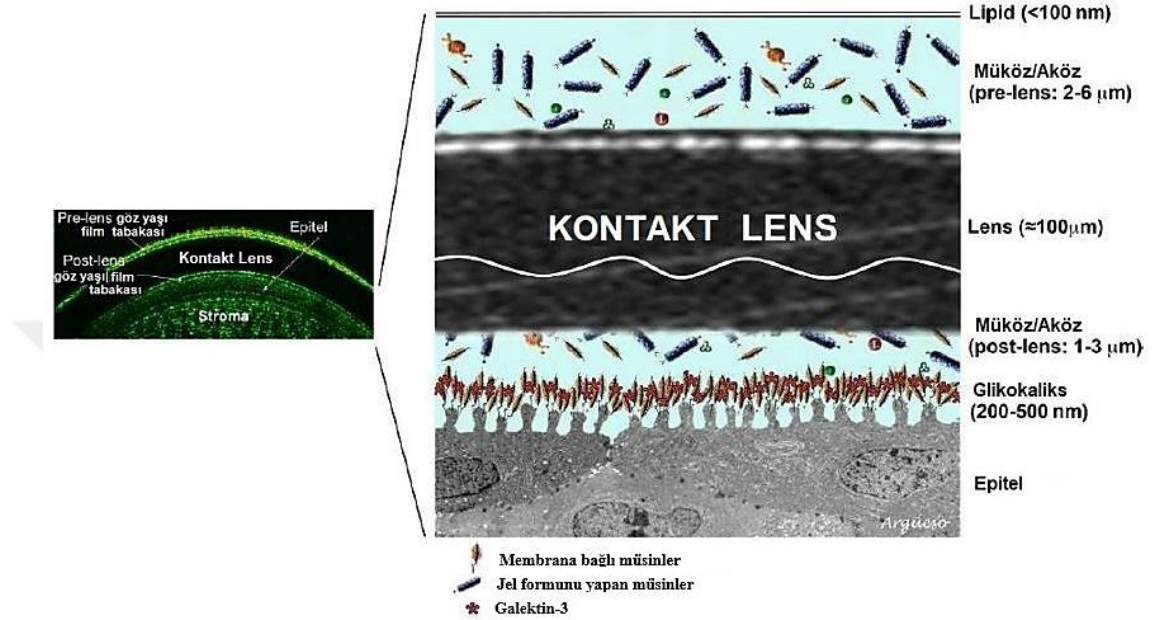
- **Müsin Tabaka**

Müsin tabaka 0,2-0,5 µm kalınlığındadır. Jel formunu yapan müsinler, konjonktiva epitel hücreleri arasına yerleşmiş goblet hücreleri tarafından aynı zamanda Henle kripleri ve Manz bezlerinden de salgılanmaktadır (31). Korneal ve konjonktival epitelyal hücrelerin apikal membranlarına bağlanmış transmembran müsinler ise glikokaliks tabakasını oluşturur. Bu karbonhidrat yapıları, yüksek oranda glikozile olan ekstraselüler bölgeye yerleşerek, Galektin-3 gibi karbonhidrat bağlayıcı proteinlerle etkileşirler. Bu sayede dış epitelyal hücrelerin apikal bölgesinde bir çeşit bariyer yapısı oluştururlar (27). Müsin tabaka; lubrikasyon, nötralizasyon ve yabancı cisimlerin uzaklaştırılmasını sağlayarak oküler yüzeyin korunmasına katkı sağlar.

### **2.2.2. Kontakt Lenslerin Gözyaşı Film Tabakasında Yaptığı Değişiklikler**

Kontakt lensler, gözyaşı filmini prelens ve postlens olmak üzere ikiye böler; bu durum gözyaşı film yapısının biyokimyasal ve fiziksel özelliklerini pek çok yönden

etkilemektedir (Şekil 2.1) (27). Aköz ve müköz tabakalar değişikliğe uğrar, aköz akımında değişiklikler olur, protein konsantrasyonları değişir. Gözyaşı hiperozmolaritesi gelişir, evaporasyon artar ve gözyaşı film stabilitesi bozulur (10).



**Şekil 2.1.** KL varlığında gözyaşı film tabaka yapısı (P. Argüeso).

Craig ve ark.'dan (27) uyarlanmıştır.

Kontakt lens kullanıcılarında, kullanmayan kişilere göre oküler rahatsızlık şikayetlerinin ve kuru göz semptomlarının belirgin olarak daha fazla görüldüğü bilinmektedir (16, 27). Bu durumun altta yatan mekanizmaları konusunda devam eden pek çok araştırma vardır.

Gözyaşı Filmi ve Oküler Yüzey Derneği [Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS)] Uluslararası Kontakt Lens İlişkili Rahatsızlık Çalıştayı'nda, KL'lerin gözyaşı filmiyle etkileşimi üzerine bir rapor yayınlamıştır (27). Bu raporda KL kullanıcılarındaki gözyaşı film değişiklikleri ile oküler rahatsızlık hissi arasındaki olası ilişkiler incelenmiştir.

- **Göz Kırpmanın Prekorneal ve Prelens Gözyaşı Dağılımına Etkisi**

Öncelikli olarak KL kullanıcılarında inkomplet göz kırpma miktarının arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (32, 33). Oküler yüzeyin sağlığı ve net bir görüş

kalitesi için gözyaşının, oküler yüzeye kapak hareketi ile yayılması gerekmektedir. Korneanın %67'den fazlasını örtmeyen göz kırpmalarına “inkomplet göz kırpması” denmektedir. Sağlıklı bireylerde bu oran %20'ye kadar çıkabilmektedir (33). Normalde dakikada spontan göz kırpma sayısı 10-15 arasında değişmektedir. Kitap okurken ya da ekran kullanımında inkomplet kırpma miktarı artmaktadır. Normalde göz kırpma aralığı ortalama 15 saniye iken, inkomplet kırpmalar olduğu zaman bu süre 30 saniyeye kadar çıkabilmektedir. Bu durum evaporasyonun artmasına ve lipid tabaka instabilitesine sebep olabilmektedir (27, 34).

Özellikle sert KL kullanımında belirgin olarak inkomplet kırpma miktarı artmıştır (35). Yapılan çalışmalarda, yumuşak KL kullanıcılarında kontrol grubuna göre belirgin farklılık olmamasına rağmen, KL kullanıcılarında inkomplet kırpma miktarı artan kişilerde Floresein ile boyanmanın daha fazla olduğu, oküler rahatsızlık hissi ve depozit birikiminin de daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (36).

#### • Gözyaşı Lipid Tabakasındaki Değişiklikler

Kontakt lens varlığında, gözyaşı tabakasının iki ayrı kompartımana ayrılmasından dolayı prelens ve postlens gözyaşı filmi incelmektedir. KL yüzeyindeki aköz tabakanın azalması (lipid tabakanın oküler yüzeye yayılabilmesi için yeterince kalın aköz tabakaya ihtiyaç vardır) lipid tabakanın daha çabuk bozulmasına ve incelmesine yol açar (37). Yüksek su içerikli yumuşak lensler, lens yüzeyinde daha kalın bir aköz tabaka kalmasını sağlasa da bu durumun çözümüne geçici bir katkı sağlamıştır; çünkü su içeriği fazla olan KL'lerin gün içerisinde ortamdaki nem, ısı miktarı gibi değişikliklerinden daha fazla etkilendiği ve daha hızlı kurduğu gösterilmiştir (38). Yüzey ıslanabilirliğindeki bu bozulma sonucunda lens yüzeyindeki gözyaşı filmi incelmekte, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) belirgin olarak kısalmaktadır (27).

Aköz tabakanın azalması ile lipid tabakanın oküler yüzeye yayılımı bozulmakta bu da bir kısır döngü olarak evaporasyon ile gözyaşı filminin daha fazla incelmesine yol açmaktadır. Aköz tabaka çok fazla incelir ise lipid tabaka, KL yüzeyi ile direkt temas eder ve KL yüzeyinde lipid depozitlerin birikimine neden olur. Özellikle yumuşak KL'lerin 8 saat üzerinde takılması durumunda lipid tabakanın göz

yüzeyinde dağılımı yaklaşık 4 kat yavaşlamaktadır (39). Bu durum, KL'in lipid tabaka yapısında bozulmaya yol açtığının ve aköz tabakada incelme olduğunun göstergesidir.

- **Gözyaşı Film Stabilitesindeki Değişiklikler ve Artmış Evaporasyon**

Lipid tabakadaki değişiklikler, gözyaşı bütünlüğünün bozulmasına neden olur. GKZ gözyaşı film stabilitesinin klinik bir göstergesidir. Lipid tabakada incelme, stabiliteyi bozmakta ve GKZ'de kısılmaya sebep olmaktadır (16). Yumuşak KL'lere göre sert KL'lerde, lens yüzeyindeki lipid tabakanın daha ince olduğu ve GKZ'nin daha fazla kısıldığı izlenmektedir. Daha geniş, daha az hareketli olan yumuşak KL'lerin yüzeyinin prelens lipid tabaka için daha elverişli olduğu düşünülebilir; ancak yapılan çalışmalarda prelens gözyaşı filminin, prekorneal gözyaşı filmi ile kalınlığı benzer olmasına rağmen, daha az stabil olduğu gösterilmiştir (26).

Yumuşak ve su içeriği yüksek KL'ler ile ilişkili kuru gözün; daha çok yüzey ıslanabilirliğinin azalması, lensin kuruması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak son yıllarda esas olarak, lipid tabakadaki polar fazın lensin ön yüzeyine afinitesinden dolayı lipid tabaka yapısının bozulmasının ve bunun sebep olduğu gözyaşı film instabilitesinin ve artmış evaporasyonun rolünün üzerinde durulmaya başlanmıştır (27, 40). Sonuç olarak KL materyalinden bağımsız olarak KL kullanıcılarında gözyaşı evaporasyonunda, sağlıklı bireylere göre 1,2 - 2,6 kat artış olduğu ve bunun sonucunda gözyaşı film stabilitesinin bozulduğu görülmektedir (41).

## 2.3. KURU GÖZ HASTALIĞI

### 2.3.1. Kuru Göz Tanımı ve Sınıflandırılması

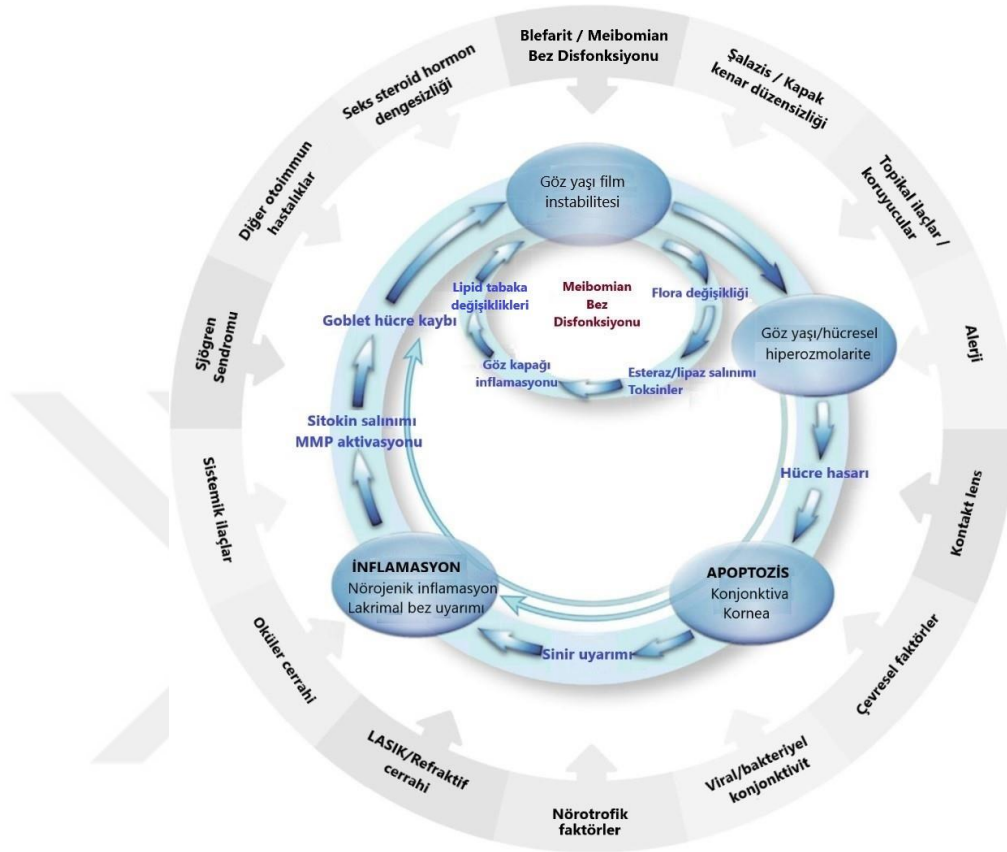
Kuru göz, hastaların görmesini ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilen multifaktöriyel bir hastalıktır. Dünyada erişkin popülasyonun yaklaşık %6-34'ünü etkilemektedir (42). Kuru göz gelişiminde; yaş, cinsiyet, hormonlar, otoimmün hastalıklar, çevresel faktörler, ekran kullanımı, KL kullanımı, ilaçlar gibi pek çok intrinsik ve ekstrinsik tetikleyici faktör bulunmaktadır (13, 42). Bu faktörlerin temel olarak gözyaşı film instabilitesine, hiperozmolariteye ve inflamasyona yol açması ile kuru göz tablosu meydana gelmektedir (43).

Altta yatan mekanizma değişse de kuru gözde temel olay, gözyaşı homeostazındaki bozulma ve bunun sonucunda ortaya çıkan rahatsızlık hissi ve görme bozukluğudur (43). Son yıllarda yapılan çalışmalarda nörosensöriyel anomalilerin de etiolojide önemli rolü olduğu gösterilmiştir (44, 45). Bu bilgiler ışığında; TFOS Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı (DEWS); kuru gözün multifaktöriyel yapısını göz önünde bulundurarak ve gözyaşı homeostazındaki kaybı esas patofizyoloji olarak tanımlayarak yeni bir kuru göz tanımı yapmıştır. 2017’de yayınlanan DEWS II Raporunda; “Kuru göz; etiolojisinde gözyaşı film instabilitesinin, hiperozmolaritenin, oküler yüzey inflamasyonunun ve hasarının, nörosensöriyel anomalilerin rol oynadığı ve oküler semptomların eşlik ettiği gözyaşı film homeostazında kayıp ile karakterize oküler yüzeyin multifaktöriyel bir hastalığıdır” şeklinde tanım yenilenmiştir (44).

Kuru gözde bir diğer üzerinde durulan önemli nokta ise “Kısır Döngü”dür (13, 42). Çeşitli tetikleyici mekanizmalar ile gözyaşı film stabilitesinin bozulması ve gözyaşı hiperozmolaritesinin gelişmesi, ozmotik/meکانik stres mekanizmalarını aktive etmektedir. Bu durum oküler hücre hasarına, apoptozise ve inflamatuvar mediatörlerin salınmasına sebep olmaktadır. Aktive olan bu mekanizmalar ise oküler yüzey stresini ve potansiyel epitelyal hücre hasarını arttırmaktadır (46).

Kronik inflamatuvar yanıt, kuru göz patogenezindeki en önemli mekanizmalardan biridir (47). Kuru gözdeki inflamatuvar yanıtta, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin her ikisi de rol oynamaktadır (13). Erken evrelerde veya hafif-orta düzey kuru gözlerde, kompensatuvar mekanizmaların devreye girmesi ve tedaviye yanıtın başlaması mümkün olabilmektedir; ancak eğer başlatıcı faktör uzun süredir var ise veya ağır kuru göz tablosu mevcut ise goblet hücre tamir mekanizmaları duraksamakta ve müsün salgısı bozulmaktadır. Değişen müsün salgısı ile gözyaşı film stabilitesi bozulur; bu durum inflamasyonu daha çok şiddetlendirir. Bunlara ek olarak hiperozmolaritenin tetiklediği epitelyal hücre hasarı, korneal sinir uçlarının ekspoze olmasına ve kronik olarak stimüle olmasına sebep olur. Bunun sonucunda kornea hassasiyeti azalır, bu da oküler yüzeyde nörojenik stresin artmasına neden olur (48). Artmış göz kırpma ve refleks gözyaşı salgılanması ile sinir büyüme faktörü (NGF) gibi nörotrofik faktörlerin ve çeşitli nöropeptidlerin (Kalsitonin, Subtans P ve nöropeptid Y gibi) salınımı artmaktadır. Bu da immün hücre degranülasyonunu

arttıracak inflamatuvar yanıtın artmasına yol açar. Bütün bu süreç, oküler yüzey homeostazının daha çok bozulmasıyla sonuçlanır ve “Kısır Döngü” bu şekilde başlamış olur (Şekil 2. 2) (13, 43).



**Şekil 2.2.** Kuru gözde “Kısır Döngü”.

Baudouin ve ark.’dan (13) uyarlanmıştır.

Kuru göz mekanizmasında üzerinde durulan nörosensöriyel patofizyolojik süreç sonucunda, korneadaki duyuşal sinirlerin uyarılması ile “semptomatik kuru göz” tablosu meydana gelmektedir. Ek olarak; hiperozmolarite, bunun sebep olduğu artmış evaporasyon ve gözyaşında kırılma, salgılanan inflamatuvar sitokinlerin aljezik özellikleri de rahatsızlık hissine sebep olmaktadır (43). Ancak yapılan bazı çalışmalarda hastaların %40’a varan oranda asemptomatik olabildiği belirtilmiştir (42). Yapılan başka bir çalışmada MBD olan hastaların daha büyük oranda asemptomatik olduğu ve oküler yüzey bulgularının ciddiyeti ile semptomların korele olmadığı vurgulanmıştır (49). Bu diskordansın; ileri tablolarda gelişen kompensatuvar

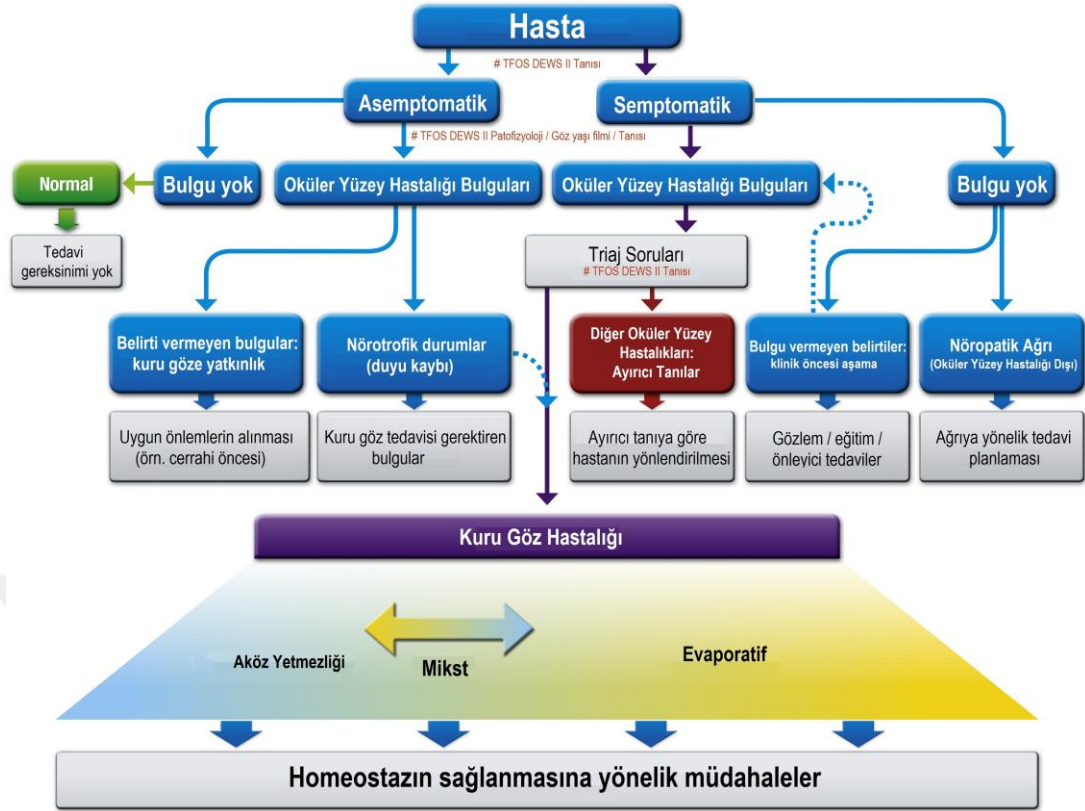


mekanizmalar ile semptomların azalması ve/veya korneal sinirlerin hasarlanması ile rahatsızlık hissinin maskelenmesi sonucu gelişebileceği düşünülmektedir (13, 43).

Son DEWS II Raporuna kadar kuru göz, aköz yetmezlik ve evaporatif olarak iki ana başlıkta incelenmekte idi. Ancak artık kuru gözde “kısır döngü” bir kez tetiklendikten sonra, altta yatan aköz yetmezlik ve evaporatif etiyojilerin net bir ayrımının yapılmasının zor olduğu bilinmektedir (44). Çünkü meydana gelen değişiklikler genellikle hem gözyaşı miktarını hem de yapısını birlikte değiştirmektedir. Etiyolojideki bu potansiyel örtüşme göz önünde bulundurularak DEWS II Raporunda; bu iki mekanizmanın birlikte görülebildiği ve bu nedenle değerlendirirken iki farklı antite olarak değil; birbirlerine sebep olabilecek, birbirleriyle süreklilik gösteren iki mekanizma olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Şekil 2.3) (44). Örneğin; ciddi bir evaporatif kuru göz tablosunda azalmış korneal hassasiyete bağlı kompensatuar gözyaşı sekresyonunun azalması ile sekonder olarak aköz yetmezlik de meydana gelmektedir. Benzer şekilde ciddi bir aköz yetmezlik sonucu gelişen kuru gözde, gözyaşı film tabakasının incelenmesi, lipid tabakanın stabilitesinin bozulmasına ve fonksiyonel bir evaporatif kuru göz tablosunun gelişmesine yol açar. DEWS II Raporunda, her iki etiyojinin de görüldüğü “hibrid kuru göz” tablosunun oldukça yaygın olduğu belirtilmiştir (43).

Başlangıç etiyojisinden bağımsız olarak; kuru gözde gözyaşı stabilitesinin bozulması ile gözyaşında kırılma olur ve sonuç olarak artmış evaporasyon ve gözyaşı hiperozmolaritesi gelişir. Bütün kuru göz tablolarında aslında evaporatif bir süreç görülmektedir. Yapılan toplum tabanlı çalışmalarda kuru gözün başta gelen sebepleri MBD ve buna bağlı görülen evaporatif kuru göz olarak belirtilmiş ve kuru gözde evaporatif komponentin aköz yetmezliğe göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (50).

Özetle DEWS II Raporunda; temel olarak, evaporatif ve aköz yetmezlik etiyojileri esas alınarak hastanın değerlendirilmesi ve tedaviye başlanması; ancak her iki komponentin birlikte görüldüğü göz önünde bulundurularak tanı ve tedavi algoritmasının düzenlenmesi önerilmektedir.



Şekil 2.3. DEWS II Kuru Göz Sınıflaması.

Craig ve ark.'dan (44) uyarlanmıştır.

### 2.3.2. Meibomian Bez Disfonksiyonu

Meibomian bezler modifiye, sebace holokrin bezlerdir. Alt ve üst göz kapakların tarsal plaklarında yer alırlar. İçerisinde; kolesterol esterleri, balmumu esterleri, diesterler, triaçilgliserollerdir, fosfolipidler, seramidler, serebrozidler ve uzun zincirli (O-açıl)-omega-hidroksi yağ asitleri gibi lipidlerin olduğu kompleks bir lipid salgı yapmaktadırlar. Sekresyonları, kapak kenarında mukokütanöz bileşkenin hemen önüne iletilir ve her göz kırpmada göz ön yüzeyine yayılarak gözyaşı filminin lipid tabakasını oluşturur (51).

Diğer sebace bezlerin aksine, Meibomian bezler kıl folikülleri ile doğrudan temas halinde değildir. Her Meibomian bez, uzun santral bir kanal etrafına sirküler olarak yerleşen ve kısa bağlantı kanalcıkları ile santral kanala bağlanan asiner ünite kümelerinden oluşmaktadır. Meibomian bez sayısı ve hacmi üst kapakta, alt kapaktan daha çoktur (51).

Meibomian bezler; yoğun duyuşal, sempatik ve parasempatik innervasyona sahiptir. Bu sinir lifleri; Substans P, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), nöropeptid Y (NPY), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) gibi nöropeptidleri eksprese ederler (52). Bezlerin fonksiyonları androjenler, östrojenler, progesterinler, retinoik asit, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler tarafından düzenlenir (43).

TFOS Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalıştayı 2011’de MBD’yi; terminal kanal obstrüksiyonu veya bez sekresyonundaki kalitatif, kantitatif değişikliklerle karakterize Meibomian bezlerin kronik, diffüz bir hastalığıdır şeklinde tanımlamıştır (51). MBD temel olarak keratinize hücre materyali içeren kalınlaşmış opak meibum ile terminal kanal tıkanmasıyla gelişir. Bu tıkanma ise kanal epitelinde hiperkeratinizasyon ve artmış meibum viskozitesine yol açar. Tıkanma bez içinde kistik dilatasyon, meibosit atrofisi, bez kaybı ve sekresyonda azalmaya yol açar. MBD’nin sonucu, kapak kenarı ve gözyaşı filminde azalmış meibumdur.

Gözyaşına yetersiz lipit salınımı sonucunda, gözyaşı film lipid tabaka yapısı bozulur. MBD, aköz yetmezlikten çok daha fazla görülen evaporatif kuru gözün en önemli sebeplerindendir (12). MBD gelişiminde oküler, sistemik, iatrojenik pek çok faktörün etkisi bulunmaktadır. Oküler faktörler arasında; anterior blefarit, KL kullanımı, *Demodex Folliculorum* sayılabilir. Bunun yanı sıra; androjen eksikliği, menapoz, yaşlanma, Sjögren Sendromu, vücut lipid profil bozukluğu, psöriasis, atopi, rozasea gibi sistemik faktörler de bulunmaktadır. MBD patogeneziyle ilişkili ilaçlar arasında antiandrojenler, postmenapozal hormon tedavisi (östrojen ve progesteronlar), antihistaminikler, antidepresanlar ve retinoidler vardır (10).

Meibomian bez disfonksiyonunda klinik olarak; göz kapağı kenarında düzensizlik, telenjektazi, Meibomian bez orifislerinde tıkanıklık, alt kapak kenarında köpüklü sekresyon, tarsal ve bulbar konjonktivada kızarıklık, papiller konjonktival reaksiyon gibi bulgular mevcuttur. Aynı zamanda evaporatif kuru göze sebep olduğu için hastalarda kuru göz semptomları da mevcut olabilmektedir. Bu da gözde rahatsızlık hissine, klinik olarak belirgin inflamasyon bulgularına, oküler yüzey semptomlarına yol açmaktadır (4, 51).

### 2.3.3. Kuru Göz Tanı Yöntemleri

Kuru gözde hem etiyolojik sebeplerin iç içe olması hem de semptomların ve klinik bulguların diskordansı, hastaya yaklaşımı ve tedaviyi oldukça zorlaştırmaktadır (53). Kuru gözün tanısında, ciddiyetini belirlemede hala altın standart bir yaklaşım bulunmamaktadır (42, 53).

Kuru göz tanısında en sık kullanılan klinik tanı yöntemleri; hastaların semptomlarını belirlemek amacıyla kullanılan Oküler Yüzey Hastalık İndeksi [Ocular Surface Disease Index (54)] ve McMonnies Kuru Göz Anketi, oküler yüzeyi ve gözyaşı fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla da; GKZ, kornea ve konjonktivanın Floresein ve Lizamin Yeşili ile boyanması, Meibomian bezlerin değerlendirilmesi, sekresyon skorlaması ve Schirmer testi şeklinde sıralanabilmektedir (55, 56).

TFOS DEWS II Tanısal Metodoloji Raporunda; eski DEWS raporları ışığında, kuru göz tanısında hem uygulanabilirliği, hem invaziv olup olmaması hem de sensitivite ve spesifitesi göz önünde bulundurularak kullanılacak muayene yöntemleri incelenmiştir (57). Bu yöntemler kısaca şu şekilde özetlenebilir:

- **Semptomların Değerlendirilmesi**

Kuru göz tanısında her ne kadar semptomlar ve klinik bulgular her zaman korele olmasa da semptomların değerlendirilmesi; hastalığın tanısı için ek inceleme yapma gerekliliğini göstermede, hastalığın progresyonunu takip etmede, tedaviye yanıtı değerlendirmede yardımcı olabilen önemli bir tanı aracıdır (57).

Kuru göz çalışmalarında sıklıkla OSDI tercih edilmektedir. Semptomların sıklığını, çevresel tetikleyici faktörleri, görme fonksiyonu üzerine etkilerini sorgulayan bir ankettir. Bunun yanı sıra uygulanabilirliği kolay olan, kısa süren ve ayırım gücü yüksek olan, özellikle gün içerisinde görme fonksiyonundaki değişiklikleri sorgulayan Kuru Göz Anketi-5 [Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)] de DEWS II Raporunda kullanımı önerilen anketlerdendir (57).

- **Gözyaşı Film Stabilitesi Değerlendirilmesi**

Kuru göz mekanizmasında altta yatan esas mekanizma gözyaşı stabilitesinin bozulması olarak tanımlandığı için, tanıda gözyaşı stabilitesini değerlendirmek oldukça önemlidir. Klinik olarak kullanılabilen testler; GKZ, Floresein kırılma

zamanı, non-invaziv GKZ ölçümü, termografi, ozmolarite değişiklikleri değerlendirilmesi, gözyaşı evaporasyon hızı değerlendirmesi şeklindedir (57).

Gözyaşı kırılma zamanı, klinikte en sık kullanılan, film stabilitesini değerlendirme yöntemidir (58). Göz kırpmadan sonra, gözyaşı filminde oluşan ilk kırılma zamanı değerlendirilir. 10 saniye altı değerler gözyaşı stabilitesinin bozulduğunun göstergesidir, patolojik olarak kabul edilmektedir (59). Floresein kırılma zamanında ise; Floresein uygulayarak gözyaşı filminin görünür hale gelmesi ile değerlendirmenin kolaylaşması sağlansa da Floresein maddesi gözyaşı stabilitesini bozmaktadır. Bu durum testin güvenilirliğini azaltmaktadır (60). Konulan Floreseinin aynı zamanda standart düzeyde olması gerekmektedir. Son zamanlarda, bu nedenle Floresein stripler daha çok tercih edilmektedir. Dezavantajlarına rağmen yine de Floresein kırılma zamanı, klinik pratikte en sık kullanılan testlerdendir.

Gözyaşı film stabilitesi; Floresein, sıcaklık, nem, hava sirkülasyonu gibi pek çok faktörden etkilendiği için non-invaziv GKZ ölçümleri klinik pratikte popüler hale gelmeye başlamıştır. Bu ölçümler topografi, interferometri, video keratoskopi gibi cihazlarla gözyaşı filmi üzerine farklı paternlerde yansıtılan ışıktan alınan speküler yansımalar ile ölçülmektedir (61). Yapılan bazı çalışmalarda, non-invaziv GKZ ölçümlerinde sensitivite %82-84 ve spesifitenin %76-9 olarak belirtilmiştir (57, 62).

- **Oküler Yüzey Hasarının Değerlendirmesi**

Oküler yüzey hasarı; oküler yüzey boyanmaları, impresyon sitolojisi, İVKM görüntülemesi ve oküler yüzey hassasiyet ölçümü ile bakılabilmektedir (57).

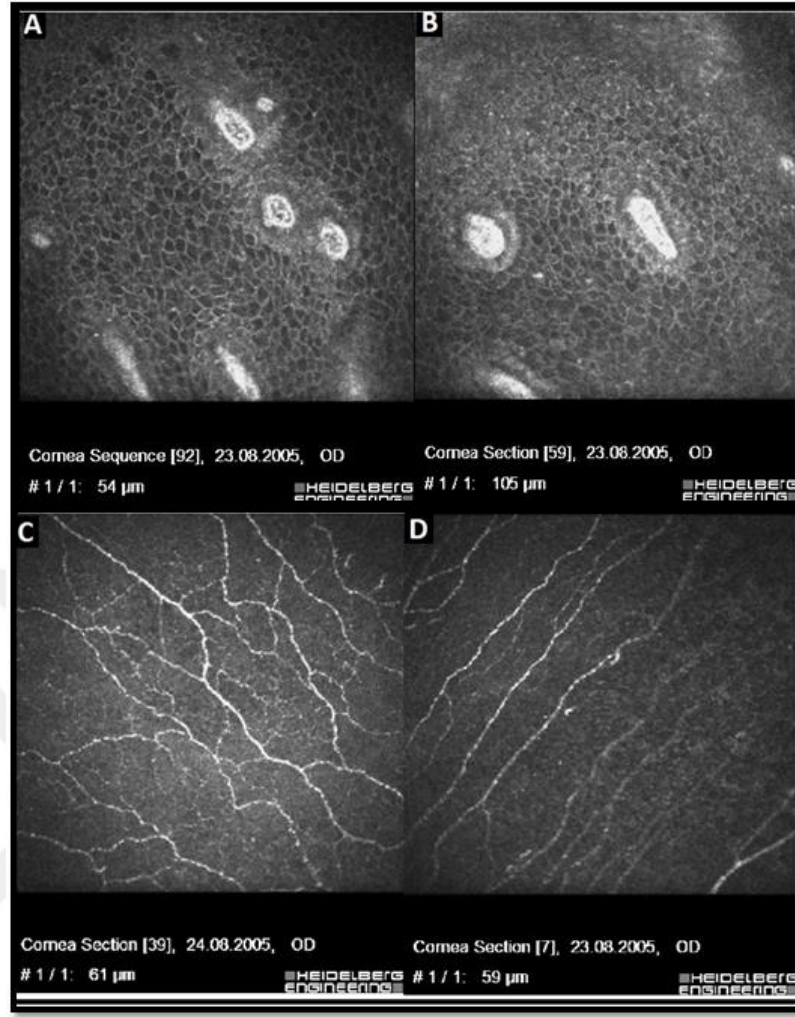
**-Oküler yüzey boyanmaları:** Klinikte sıklıkla Floresein, Rose Bengal ve Lizamin Yeşili kullanılmaktadır. Mikropunktat boyanmalar; kuru göz tanısı ve tedavisinde yol göstermekte, boyanma paternleri etiyolojik sebep hakkında ipucu verebilmektedir (57, 63).

Floresein; yüzey hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların bozulması veya glikokaliks tabakasında defekt gelişmesi ile canlı hücrelerde boyanmaya sebep olur. Rose Bengal ise; müsin veya glikokaliks koruması olmayan canlı hücreleri aynı zamanda da ölü yüzey hücrelerini boyar. Ancak Rose Bengal uygulandığı zaman refleks göz yaşarmasına neden olmaktadır ve toleransı zordur, buna ek olarak in vitro koşullarda kornea hücrelerine toksik olduğu gösterilmiştir (64, 65). Lizamin Yeşili ise

daha az toksik, toleransı Floresein gibi daha kolay olan bir boya olmasından dolayı Rose Bengal'e göre oküler yüzey değerlendirmesinde daha çok tercih edilmektedir. Müsin tabakası varlığından bağımsız olarak, hücre membran hasarı gelişmiş hücreleri boyar (56). Punktat epitelyopatiyi değerlendirmek için; Lizamin Yeşili'nin ve Rose Bengal'in %1 konsantrasyonda ve  $\geq 25$   $\mu$ l hacimde olacak şekilde; Floresein'in ise 1-2  $\mu$ l gibi daha az volümde ve yaklaşık %0,1 konsantrasyonda olacak şekilde uygulanması önerilmektedir (64).

Boyanma durumunu değerlendirmek için çeşitli evreleme sistemleri bulunmaktadır. Bunlar; van Bijsterveld Sistemi, Oxford Skalası, Oküler Boyanma Skorlaması, Ulusal Göz Enstitüsü (NEI) Çalıştay Kılavuzu, Alan-Yoğunluk Kombinasyon İndeksi gibi sistemlerdir. Daha çok Oxford Skalası ve Oküler Boyanma Skorlaması kullanılmaktadır. Oxford Skalasında; 0-V arasında, kornea ve konjonktivadaki punktat boyanma dağılımına göre evrelendirme yapılmıştır. Oküler Boyanma Skorlamasında ise 0-3 arasında Floresein ile korneal boyanma, Lizamin Yeşili ile konjonktival boyanma evrelendirilmiştir (57).

**-İn vivo konfokal mikroskopi değerlendirmesi:** Kuru gözde oküler hasarın hücresel boyutta incelenmesini sağlayan minimal invaziv bir yöntemdir. Kuru gözde görülebilen korneal ve konjonktival epitel hücre yoğunluğundaki azalmayı, konjonktival skuamöz metaplaziyi, korneal sinir değişikliklerini (azalmış subbazal sinir yoğunluğu, artmış tortuozi) göstermede yardımcı olabilmektedir (57, 66). Bunların yanı sıra, özellikle akantamoeba keratitlerinin ve fungal keratitlerin tanı ve takibinde; KL ilişkili kornea yapısal değişikliklerini ve KL ilişkili komplikasyonları (Şekil 2.3) değerlendirmede; glokomda bleb yapısını, antiglokomatöz ilaçların oküler yüzeye etkilerini incelemede de yardımcı olan bir yöntemdir. Aynı zamanda İVKM inflamasyonu göstermede etkili bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda, artmış inflamasyonun göstergesi olan korneal dendritik hücrelerin, stromal hiperreflektif (aktive hücre) hücrelerin ve konjonktival yuvarlak şekilli (aktive hücre) hücrelerin varlığı ile kuru gözde subepitelyal ve stromal bölgelerde belirgin farklılıklar geliştiği gösterilmiştir. İVKM, kuru gözde subklinik oküler yüzey inflamasyonu durumlarında da, tedaviye yanıt izleminde de faydalı olabilmektedir (57).



**Şekil 2.4.** KL ilişkili korneal değişikliklerin İVKM görüntüleri (Dr. Murat İRKEÇ'in arşivinden kendi izniyle alınmıştır).

(A ve B, KL kullanımına bağlı epitelyal mikrokistler C, Sağlıklı bireyde subbazal sinir pleksusu D, KL kullanan bireyin subbazal sinir pleksusu)

**-Kornea hassasiyetinin değerlendirilmesi:** Mekanik, kimyasal veya termal uyarı ile korneal hassasiyeti ölçen, Cochet-Bonnet ve non-kontakt hava esteziometrelerinin de dahil olduğu pek çok esteziometre tasarımı mevcuttur (45). Kornea hassasiyetindeki azalma ile oküler yüzeyde hasarlanma boyutu artabilmekte, nörotrofik keratit gibi ciddi tablolar gelişebilmektedir (57). Literatürde bazı çalışmalarda, kuru gözde mekanik hassasiyeti ölçen Cochet Bonnet ile yapılan ölçümlerde, genelde hassasiyette azalma olduğu gösterilmiştir (45, 67). Yapılan başka bir kohort çalışmasında, klinik bulguları olan ve semptomatik kuru gözlerde, korneanın mekanik hassasiyetindeki azalmanın klinik bulguların ciddiyetiyle ilişkili

olduğu gösterilmiştir (68). Kornea hassasiyeti ölçümünün diğer kuru göz testleri ile korelasyonun az olduğu gösterilmesine rağmen, özellikle kuru göz hastalığının ciddiyetinin arttığı durumlarda testin spesifitesi %96'ya kadar çıkmaktadır (44).

- **Gözyaşı Miktarı Ölçülmesi**

Gözyaşı miktarı, oküler yüzey homeostazının sağlanmasında oldukça önemlidir. Meniskometri, fenol kırmızısı iplik testi, Schirmer testi kullanılan yöntemler arasındadır (57).

Schirmer testi gözyaşı miktarını ölçmede klinikte sık kullanılır. Schirmer kağıdı, alt kapak dış 1/3'lük kısma yerleştirilerek 5 dakika sonunda kağıttaki ıslanma miktarının ölçülmesiyle değerlendirilir.  $\leq 5$  mm/5 dk,  $\leq 10$  mm/5 dk gibi çeşitli eşik değerler belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda bu değerlerin sensitivitesi sırası ile %77 ve %85, spesifitesi ise %70 ve %83 olarak bulunmuştur (57). Schirmer testi, anestezi veya anestezi olarak uygulanır. Anestezi uygulanmayan Schirmer testi (Schirmer I testi) stimüle refleks gözyaşı miktarını gösteren iyi ve standardize bir testtir. Ancak kuru gözde anestezi ile ölçülmesinin daha objektif ve güvenilir olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (69). Ancak yüksek düzey kanıtı, sensitivite ve spesifitesi belli olmayan yaklaşımlardır (57).

- **Oküler Yüzey İnflamasyonunun Değerlendirilmesi**

Kuru göz mekanizmasının bir komponenti olan inflamasyon, ağır kuru göz tablosunun da önemli göstergelerinden biridir. Oküler ve sistemik inflamatuvar hastalıklarda da kuru göz tablosu gelişebilmektedir. Bu nedenle otoimmün serum belirteçleri kuru göz tanısında yardımcı yöntemlerden biridir. Bunların dışında; gözyaşı sitokin ve kemokin düzeyleri, Matriks Metalloproteinaz 9 (MMP 9) düzeyleri, oküler yüzey immün belirteçleri; ek olarak İVKM'de dendritik hücrelerin, aktive olmuş stromal ve konjonktival hücrelerin gösterilmesi de inflamasyonu göstermede kullanılan yöntemlerdir (57).

- **Göz Kapağı Değerlendirme Yöntemleri**

Kuru gözün en sık görülen sebeplerinden biri olan MBD varlığı değerlendirilmesi kuru göz tanısında önemlidir. Anormal bez anatomisi, fizyolojisi ve spesifik patolojik değişikliklerin gösterilmesi için çeşitli testler kullanılmaktadır.



Bunlar; Meibomian bez eksprese edilebilirlik testi, interferometri, meibografi ve İVKM şeklinde sıralanabilir (57). Testler uygulanırken belirli bir sıraya göre uygulanmalıdır, aksi takdirde birbirlerinin sonucunu etkileyebilmektedirler.

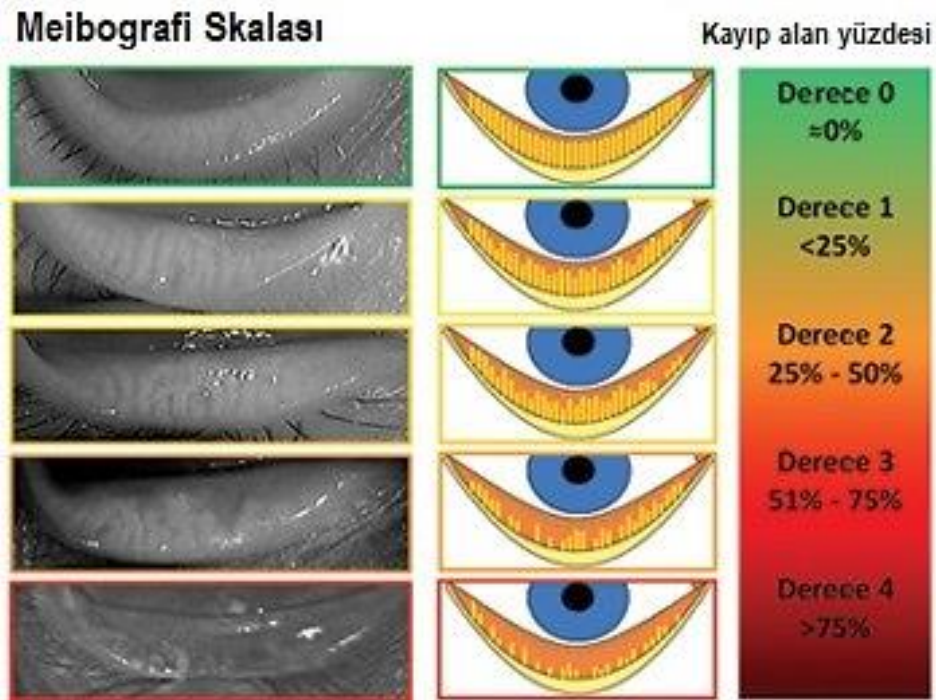
**-Meibomian bez eksprese edilebilirliği:** Bu yöntemde alt kapak santraline, orta dereceli basınç uygulayarak bezlerin sekresyon kalitesi değerlendirilir. Genellikle parmak ile basılarak yapılırsa da standart güç uygulayan cihazlar da gelişmiştir. Normalde hafif basınçla orifislerde saydam sekresyon görülmektedir. Ancak MBD varlığında zor eksprese edilebilen, diş macunu benzeri salgıya kadar değişik spektrumda sekresyonlar görülebilmektedir. Subklinik MBD olgularında da yardımcı olabilen bir yöntemdir (57).

**-Meibografi:** Meibomian bezlerin silüetinin morfolojik olarak görüntülenmesini sağlayan yöntemdir (70). İlk olarak Tapie ve ark. 1977'de, kapağı evertte ettikten sonra kapak kenarına kutanöz taraftan beyaz ışık probu ile transillüminasyon sağlayarak görüntü elde etmişlerdir (71). Ancak kullanılan probun küçük ve ince olması, kapak ile temas etmesi, oluşan görüntünün çok küçük bir alanı göstermesi gibi sebeplerle uygulaması ve kullanılması daha zor bir yöntem idi (72). Elde edilen bu görüntüler önce siyah beyaz daha sonra kızılötesi (IR) filmler şeklinde geliştirilmiştir. Daha sonra 1994'te Matters ve ark. daha sonra da 1996'da Matsuoka ve ark., IR CCD kameraları [infrared, charge coupled device (kızılötesi, yükten bağlaşımlı aygıtlı)] aydınlatma probuna entegre ederek video meibografi sistemini ortaya koymuşlardır (71). 2008 yılında Arita ve ark. ilk nonkontakt meibografiyi geliştirmişlerdir. Aydınlatma probu olmadan, biyomikroskoba entegre edilen IR CCD kameralar ile çok daha kolay bir şekilde görüntüleme sağlanmıştır (70). Bu tekniği Pult ve ark. 2011'de geliştirerek, IR ışık veren ve IR CCD kamerası olan sistemle Meibomian bezleri görüntülemeyi başarmışlardır. Son olarak 2012'de Srinivasan ve ark. meibografi görüntüleme özelliğini topografi cihazlarına entegre etmişlerdir (73).

Bez kaybını değerlendirmede çeşitli skollama sistemleri mevcuttur; ancak henüz belirlenmiş altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. Nichols ve ark. meibografi görüntülerine göre 4 evreli bir skollama sistemi, Arita ve ark. Meibomian bez alan kaybı hesabına dayanan 4 evreli ve bez tortuozitesine göre olan 3 evreli başka bir skollama sistemi ortaya koymuşlardır. Son olarak, Pult ve ark. bez kaybı alan

hesabına dayanan bilgisayar yardımı ile ölçülen 4 evreli skorlama sistemini geliştirmişlerdir. Bu daha sonra 5 evreli bir sisteme modifiye edilmiştir (Şekil 2.4) (73, 74).

Yapılan çalışmalarda, subjektif yöntemlere göre bilgisayarlı skorlama sistemlerinin, yaklaşık 3 kat daha doğru sonuç verdiği ve tekrar edilebilirliğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (74).

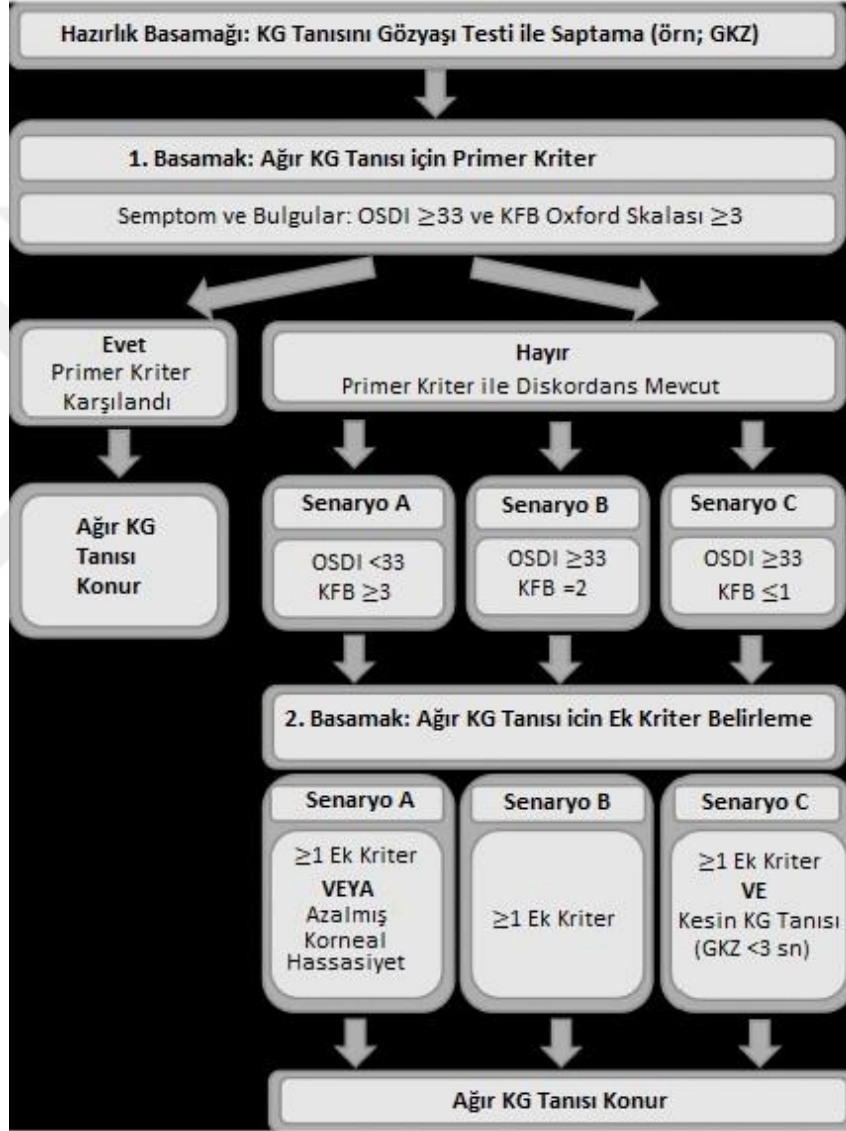


**Şekil 2.5.** Meibografi Skalası.

Pult ve ark.'dan (74) uyarlanmıştır.

ODISSEY grubu (ODISSEY European Consensus Group), kuru göz ciddiyetini belirlemede ve değerlendirmede pratik bir algoritma ortaya koymuştur. Korneanın Floresein ile boyanması, konjonktival boyanma, GKZ, gözyaşı ozmolaritesi, Schirmer testi, impresyon sitolojisi, filamenter keratit varlığı, görme fonksiyonunda etkilenme, MBD veya göz kapağı inflamasyonu varlığı, blefarospazm varlığı, aberrometre ölçümü, İVKM ölçümü, inflamatuvar biyobelirteçler ve tedaviye dirençli olma durumu şeklinde 14 kriter belirleyerek bu çerçevede bir yaklaşım şeması oluşturmuşlardır. Bu kriterlerden ve tanı yöntemlerinden özellikle Floresein ile

boyanma (Oxford Skalasına göre Evre 3 boyanma ve üzeri) ve OSDI skoru (Skorun 33 ve üzerinde olması) ile değerlendirmenin, hastaların büyük bir kısmında ağır kuru göz varlığını saptamada yeterli olabileceğini; semptom ve klinik bulgularda diskordans mevcut olduğunda ise diğer tanı kriterlerinden faydalanılabileceğini belirtilmişlerdir (42). Tanı algoritması Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



**Şekil 2.6.** Ağır Kuru Göz Tanı Algoritması.

Baudouin ve ark.'dan (42) uyarlanmıştır.

(**KG**, kuru göz; **GKZ**, gözyaşı kırılma zamanı; **KFB**, korneal Floresein boyanma)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Göz Hastalıkları Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışma projesi için, 14 Şubat 2017 tarihinde GO 17/133 sayılı rapor ile Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı.

Çalışmaya; Mart 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında HÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalına başvurmuş, en az 6 aydır KL kullanan 50 birey hasta grubu olmak üzere; KL kullanmayan 50 birey ise kontrol grubu olmak üzere toplam 100 hasta dahil edildi.

Hasta grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. En az 6 aydır ve düzenli olarak SİHKL kullanıyor olmak,
2. KL kullanım kurallarına uymak (günlük düzenli olarak takıp çıkaran, kullanım süresine ve hijyen kurallarına uyan),
3. Geçirilmiş oküler yüzey hastalığının bulunmaması,
4. Enflamatuvar kökenli ek sistemik hastalığının bulunmaması,
5. Oral veya topikal tedavi almıyor olmak,
6. Oküler cerrahi ve travma öyküsünün bulunmaması şeklinde belirlendi.

Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri ise;

1. Refraksiyon kusuru dışında oftalmolojik açıdan ek şikayeti bulunmaması,
2. KL kullanmıyor olmak,
3. Geçirilmiş oküler yüzey hastalığının bulunmaması,
4. Enflamatuvar kökenli ek sistemik hastalığının bulunmaması,
5. Oral veya topikal tedavi almıyor olmak,
6. Oküler cerrahi ve travma öyküsünün bulunmaması şeklinde belirlendi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; 6 aydan kısa süredir veya düzensiz olarak KL kullanmak, KL kullanım kurallarına uymamak, SiHKL dışı KL kullanmak, geçirilmiş oküler cerrahi, enfeksiyon veya travma öyküsü, ek sistemik enflamatuvar hastalık, oral veya topikal tedavi almak ve çalışmaya dahil olmak istememek olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol grubuna giren bireyler çalışmaya gönüllülük esasına göre dahil edildi ve kendilerinden aydınlatılmış onam alındıktan sonra gerekli oftalmolojik muayeneleri yapıldı.

Çalışma kapsamındaki tüm hastalardan detaylı sistemik ve oftalmolojik öykü alındıktan sonra, otorefraktometre ölçümleri, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyleri, biyomikroskopik ön segment muayeneleri ve fundus incelemeleri yapıldı. Oküler yüzey incelemesi; oküler yüzey boyanması, gözyaşı fonksiyon testleri, kornea hassasiyeti ölçümü, meibografi ve İVKM ölçümleri alınarak yapıldı.

Öncelikle hastaların kullandıkları KL çeşidi, KL kullanım süreleri, düzenli kullanıp kullanmadıkları soruldu. 6 aydan uzun süredir ve düzenli olarak her gün minimum 5 saat KL kullananlar çalışmaya dahil edildi. KL'nin günlük olarak çıkarılması, KL takıp çıkarırken ellerin yıkanması, KL ile duşa/havuz girilmemesi, KL süresi bittiğinde değiştirilmesine dikkat edilmesi gibi kullanım kurallarına uygunluk sorgulandı. Kurallara uygun kullanmayan KL kullanıcıları çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol grubunda oküler yüzeye etkilerinden dolayı, günlük bilgisayar/akıllı telefon/televizyon karşısında geçirilen süre (saat/gün) sorgulandı. Profesyonel olarak bilgisayar ile ilgilenen, uçak pilotu olan kişiler gibi prekorneal gözyaşı filminde olası daha fazla değişiklik beklenen meslek grupları çalışmaya dahil edilmedi.

Oküler yüzey ve gözyaşı değerlendirmesi sırası ile; OSDI anketi, Cochet-Bonnet ile korneal hassasiyet ölçümü, ön segment muayenesinde MBD evrelemesi, GKZ değerlendirmesi, Floresein ile korneal boyanma, Schirmer testi, meibografi ve İVKM ölçümleri şeklinde yapıldı. KL kullanıcılarının ölçümleri, kullanıcıların KL'lerini çıkardıktan en az 12 saat sonra alındı.

İstatistiksel analiz için ölçümlerde hastaların bir gözü (sağ göz) seçilerek değerlendirmeye alındı.

• **OSDI Anketi**

OSDI (Ocular Surface Disease Index, OSDI; Allergan Inc., Irvine, Calif) oküler yüzey bulgularının ciddiyetini ve bunların görme fonksiyonu üzerine etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilmiş bir ankettir (75). İrkeç ve ark.(54) tarafından Türkçe validasyonu yapılan OSDI skorlama sistemi ile kuru göz ile ilişkili subjektif oküler iritasyon bulguları değerlendirildi.

OSDI SKORU						
Aşağıdaki 12 soruyu hastanıza sorunuz ve hastanızın verdiği her cevap için uygun rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Daha sonra yanlarındaki değerlendirmeyi dikkate alarak A, B, C, D ve E kutularını doldurunuz.						
<b>GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?</b>						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
1. Gözler ışığa hassas	4	3	2	1	0	
2. Gözlerde batma hissi	4	3	2	1	0	
3. Gözlerde ağrı yada yanma	4	3	2	1	0	
4. Görmenin bulanıklaşması*	4	3	2	1	0	
5. Görme azlığı*	4	3	2	1	0	
1-5 numaralı sorulara cevapların alt toplamı						<b>A</b>
* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapılmalıdır.						
<b>GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?</b>						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okunmuyor
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanmıyor
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanmıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor
6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						<b>B</b>
<b>GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?</b>						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
10. Rüzgarda	4	3	2	1	0	Rüzgarda bulunmuyor
11. Düşük nemli (çok kuru yerlerde)	4	3	2	1	0	Düşük nemli yerde bulunmuyor
12. Klimalı yerler	4	3	2	1	0	Klimalı yerde bulunmuyor
10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						<b>C</b>
D için A, B ve C'yi toplayınız (D= Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)						<b>D</b>
Cevaplanan toplam soru sayısı Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)						<b>E</b>
OSDI= (Dx25)/E						

**Şekil 3.1.** OSDI Anketi

OSDI skorlama sistemi 12 sorudan ve üç bölümden oluşmaktadır (Şekil 3.1). İlk bölümde 5 soru ile, kuru gözün yarattığı oküler iritasyon bulguları; ikinci bölümde 4 soru ile, görme fonksiyonu üzerine etkileri; üçüncü bölümde ise 3 soru ile, çevresel tetikleyici faktörler sorgulandı.

Her bölümdeki oküler semptomlar, sıklığına göre 0-4 arası puanlandırıldı (0=hiçbir zaman, 1=nadiren, 2=ara sıra, 3=sıklıkla, 4=her zaman). Görme ile ilgili fonksiyonları ve çevresel tetikleyici faktörleri içeren ikinci ve üçüncü bölümde, semptomu tetikleyen durum ile karşılaşılmadı ise soruya puan verilmedi. Skorlama, OSDI anketinde puan verilen, geçerli soru sayısı üzerinden yapıldı. Toplam puan x 25 /geçerli soru sayısı işlemi ile 0-100 arası değişen değerlerde OSDI skoru elde edildi. OSDI skorlamasının sonuçları; ODISSEY çalışma grubunun verileri baz alınarak, 33'ün altı ve 33 ve üstü olacak şekilde iki grupta incelendi. 33 ve üstü skorlar ağır kuru göz lehine değerlendirildi (42).

#### • Kornea Hassasiyeti Ölçümü

Korneanın taktil hassasiyeti, Cochet-Bonnet Esteziometresi (Luneau Ophthalmologue, Chartres, Fransa) ile ölçüldü (Şekil 3.2). Çalışma grubundaki bireylerin ölçümü, tam karşılarında bir hedefe bakmaları söylendikten sonra; esteziometrenin 0,5 cm (minimum) ile 6 cm (maksimum) arasında uzunluğu değişen, 0,12 mm çapında naylon monofilaman ucu kornea santraline dik olacak şekilde değerlendirilerek alındı. Öncelikle filaman ucu 6 cm uzunlukta uygulanarak başlanmış olup katılımcının hissedip hissetmediği sorgulandı; hissetmiyor ise hissettiği değere kadar 0,5'er cm azaltılarak -böylece uygulanan basınç artırılarak- hissettiği değer uzunluk (cm) cinsinden kaydedildi. Daha sonra üretici firma tarafından sağlanan dönüştürme tablosu kullanılarak bu değerler, basınç birimine çevrildi (0,5-6 cm uzunluk, 200-11 mg/0,0113 mm<sup>2</sup> basınca karşılık gelmektedir).

Tüm ölçümler, aynı araştırmacı tarafından alındı. Aynı zamanda herhangi çevresel faktörün, diurnal değişikliğin etkisini ortadan kaldırmak için; günün aynı saatlerinde, aynı odada ve oda sıcaklığında uygulandı.



Şekil 3.2. Cochet-Bonnet Esteziometresi

- **Meibomian Bez Disfonksiyonu Değerlendirmesi**

TFOS Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalıştayı'nda sunulan kriterler baz alınarak MBD tanısı konulup evrelendirilmesi yapıldı (Tablo 3.1).

Biyomikroskopik muayenede, Meibomian bez orifislerinde obstrüksiyon varlığı, sekresyon kalitesi, eksprese edilebilirlik değerlendirilirken; aynı zamanda hastanın yakınmaları, eşlik eden kornea boyanması varlığı ve ek hastalıkları da sorgulanarak klinik bir evrelendirme yapıldı (51).

**Tablo 3.1.** Meibomian bez disfonksiyonu evrelemesi (51)






<b>HASTALIK EVRELENDİRMESİ</b>			
<b>Evre</b>	<b>MBD evresi</b>	<b>Yakınmalar</b>	<b>Kornea Boyanması</b>
<b>1</b>	+ (minimum değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Yok	Yok
<b>2</b>	++ (hafif değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Minimum - Hafif	Yok - sınırlı
<b>3</b>	+++ (orta derecede değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Orta	Hafif - orta; genelde periferal
<b>4</b>	++++ (şiddetli derecede değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Belirgin	Belirgin; ayrıca santral
<b>“ARTI” HASTALIK</b>			
Mevcut veya birlikte oküler yüzey ve/veya göz kapağı bozuklukları			

(**MBD**, Meibomian bez disfonksiyonu)



- **Floresein ile Kornea Boyanması**

Oküler yüzey boyanması, steril Floresein kağıtları ile boyanarak değerlendirildi. Öncelikle steril Floresein kağıdı, bir damla serum fizyolojik ile ıslatıldıktan sonra, alt konjonktival keseye uygulandı. Hastanın gözünü kırpması söylenerek boyanın oküler yüzeye yayılması sağlandı. Kobalt mavisi filtreli biyomikroskop ışığında, kornea ve konjonktivanın boyanma paternleri incelenerek Oxford skalasına (64) göre evrelendirildi (Şekil 3.2).

OXFORD SKALASI				
PANEL	SAĞ GÖZ EVRE	SOL GÖZ EVRE	KRİTER	SÖZEL TANIMLAMA
A 	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	Panel A'ya eşit veya daha az	Yok
B 	I <input type="checkbox"/>	I <input type="checkbox"/>	Panel B'ye eşit veya daha az Panel A'dan daha fazla	Çok az
C 	II <input type="checkbox"/>	II <input type="checkbox"/>	Panel C'ye eşit veya daha az Panel B'den daha fazla	Hafif
D 	III <input type="checkbox"/>	III <input type="checkbox"/>	Panel D'ye eşit veya daha az Panel C'den daha fazla	Orta
E 	IV <input type="checkbox"/>	IV <input type="checkbox"/>	Panel E'ye eşit veya daha az Panel D'den daha fazla	Belirgin
>E	V <input type="checkbox"/>	V <input type="checkbox"/>	Panel E'den daha fazla	Şiddetli

Şekil 3.3. Oxford Skalasına göre oküler yüzey boyanması (64)

- **Gözyaşı Kırılma Zamanı Değerlendirmesi**

Hastanın gözüne steril Floresein kağıdı uygulandıktan sonra geniş ışık huzmeli ve kobalt mavisi filtreli biyomikroskop ile GKZ değerlendirildi. Hastaya birkaç kez gözünü kırpması söylendikten sonra; son göz kırpması ile korneal boyanma alanında oluşan ilk kuru siyah noktanın görülmesi arasında geçen zaman saniye olarak ölçüldü ve üç ölçüm yapılarak ortalaması alındı. 10 saniye altındaki değerler kuru göz olarak kabul edildi. ODISSEY çalışma grubunun verileri baz alınarak 3 saniye ve altı ağır kuru göz tablosu lehine değerlendirildi (42).

- **Schirmer Testi**

Schirmer testi için, 5 mm genişliğinde 35 mm uzunluğundaki 41 numara Whatman filtre kağıdı kullanıldı. Katılımcılara işlemden önce Alcaine topikal anestezi damla (%0,5 proparakain hidroklorür, Alcon, İsviçre) damlatılıp, 1 dakika beklendikten sonra Schirmer kağıdının 5 mm'lik kısmı kıvrılarak, alt kapak dış 1/3'üne yerleştirildi. 5 dakika boyunca hastanın karşıya doğru bakması istenerek ölçüm alındı. Daha sonra ıslanma miktarı, kapak kenarına denk gelen bölümden itibaren ölçüldü. 5 mm/5 dk altı kuru göz; 3 mm/5 dk altı ise ağır kuru göz lehine değerlendirildi (42).

- **İn Vivo Konfokal Mikroskopi Ölçümü**

Ölçümler, daldırma prensibi ile çalışan objektif lensin (Achroplan 40x/0.75 W, Zeiss, Mannheim, Almanya) bağlı olduğu Confoscan 3.0 (Nidek, Vigonza, İtalya) cihazı ile yapıldı. Objektif lensin çalışma mesafesi 1,98 mm, sayısal açıklık değeri 1,75 ve ön yüzey alanı 16,61 mm<sup>2</sup> boyutundadır.

Tüm katılımcılara, kornea santralinden görüntü almak üzere, işlemden önce Alcaine topikal anestezi damla (%0,5 proparakain hidroklorür, Alcon, İsviçre) damlatılıp ardından mercek lensinin ön yüzeyine Viscotears oftalmik jel (%0,2 Karbomer, Alcon, İsviçre) uygulandı. Kornea görüntülerini alabilmek için, daldırma merceğinin göze yaklaşması ve arada kalan oftalmik jelin kornea ön yüzey ile temas etmesi gerekmektedir. Bu işlem uygulanırken, merceğin kornea epitel yüzeyine dokunmamasına özen gösterildi. Her ölçüm alınmadan önce daldırma merceğinin ön yüzeyi %70 derişimde isopropil alkol ile temizlendi. Ardından her olgunun çenesi ve başı mikroskopun baş desteği bölgesine yerleştirildi. Görüntüler kornea merkezine odaklandıktan sonra kaydedilmeye başlandı. Her olgunun kornea epitelinden endoteline kadar tüm tabakaları, 4-6 kez tam kat görüntülendikten sonra işlem sonlandırıldı.

Alınan İVKM görüntüleri, 450x340 µm boyutunda, 1 µm lateral çözünürlükte, 10 µm derinlik çözünürlüğündedir. Görüntüler 15" bilgisayar ekranında (1024x768 piksel) 500x büyütme ile değerlendirildi.

Her olgunun santral korneasının en iyi çekilmiş iki görüntüsünden; kornea epitel hücre yoğunluğu; endotel hücre yoğunluğu, pleomorfizm ve polimegetizm oranları; subbazal sinir pleksusu değerlendirildi. Görüntü değerlendirmesinde, Confoscan 3.0 cihazının programı kullanıldı. Görüntü merkezinde boyutları sabit (200x300  $\mu\text{m}$ ) ve alanı 0,060  $\text{mm}^2$  büyüklüğünde bir dikdörtgen alan içinde kalan bölgedeki hücrelerin sayımı yapıldı. Tüm olgularda bu dikdörtgen alan büyüklüğü sabit tutuldu. Dikdörtgenin alanın sınırına denk gelen hücrelerden sadece sol ve üst tarafta kalanlar sayıma alındı.

Subbazal sinir pleksusu değerlendirmesi, en net ve ölçüm alınan alanda en fazla uzun sinir lifi içeren görüntüler üzerinde yapıldı. Ölçüm alanındaki ( $\text{mm}^2$ ) uzun sinir lifi sayısı, total sinir lifi sayısı (uzun sinir lifleri ve dallarının toplam sayısı) ve total sinir lifi yoğunluğu (uzun sinir lifleri ve dalların toplam yoğunluğu,  $\text{mm}/\text{mm}^2$ ) değerlendirildi. Sinir lifi tortuozitesi ise; düz ya da kıvrımlı olmasına göre 4 evreye ayrılarak incelendi. Tamamen düz sinir lifleri: evre 0, minimal tortuozite artışı: evre 1, orta düzeyde tortuozite artışı: evre 2, orta-ileri düzeyde artışı: evre 3, ileri tortuozite artışı: evre 4 olarak değerlendirildi. Yoğunluk ölçümleri için; her hastanın farklı alanlardan geçmiş, en fazla sayıda sinir lifini barındıran iki görüntüsü Confoscan 3 cihazından dışa aktarılarak, Image J (National Institutes of Health, Bethesda, MD, Amerika; <http://rsb.info.nih.gov/ij/>) programı ile değerlendirildi.

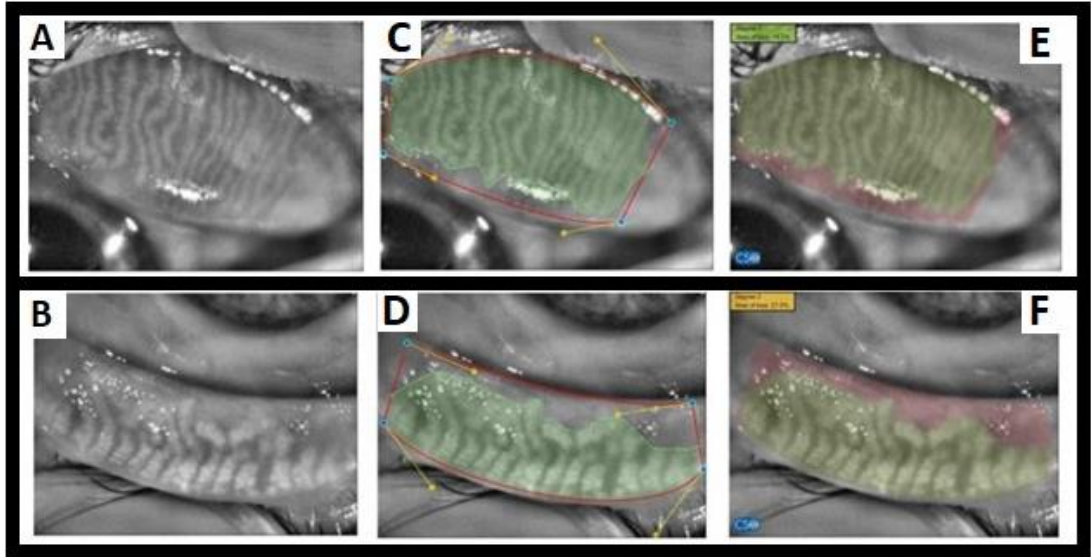
- **Meibografi Ölçümü**

Meibomian bezler; iki başlı, özel tasarım, yüksek çözünürlüklü, IR CCD [infrared, charge coupled device (kızılötesi, yükten bağımlı aygıt)] kamerası olan Sirius Scheimpflugkamera (C.S.O, Floransa, İtalya; bon Optic, Lübeck, Almanya) cihazı ile değerlendirildi. Bu cihaz, monokromatik, 360 derece rotasyon yapan Scheimpflug kamera sistemi ve 22 halkalı Placido-disk'e sahip bir topografi cihazıdır. 475 nm mavi LED ışığı ile çalışmaktadır. Cihazda ek olarak bulunan yüksek çözünürlüklü kızılötesi ışık ve kamera sistemi sayesinde temassız olarak meibografik görüntüleme mümkün olmaktadır. Görüntüler, kapağın tamamını içerecek şekilde, aynı kontrast ayarında, üst ve alt kapaktan üçer kez olacak şekilde alındı.

Ölçüm alınırken, öncelikle her katılımcının çenesi ve başı, baş desteği bölgesine yerleştirildi. Ölçüm alan kişi, katılımcıya placido disk sistemi içerisindeki

hedefe bakmasını söyledikten sonra alt kapağı (tüm tarsal doku görünecek şekilde) dışa çevirerek, tüm kapaktaki Meibomian bezlerin en fazla ve net şekilde görüldüğü alandan üç adet görüntü aldı. Daha sonra üst kapak, pamuk aplikatör yardımı ile evert edildi. Benzer şekilde üst kapağın da görüntülenmesi yapıldı.

Görüntüler, cihazda yüklü olan Phoenix-Meibography Imaging Module programı ile değerlendirildi. Analizler en net ve en fazla sayıda Meibomian bez içeren görüntü seçilerek yapıldı. Öncelikle ölçüm alınacak kapak seçildi (üst/alt kapak). Meibomian bezlerin net olarak seçildiği –kıvrılmış, Meibomian bezlerin net seçilemediği tarsal alanlar dahil edilemeyecek şekilde- görüldüğü kapak alanı seçildi. Daha sonra bezlerin sınırları manuel olarak işaretlendi. Ardından otomatik olarak kayıp alanı yüzdesine göre, daha önce yayınlanmış Meibografi Skalasına uygun evre (Evre 0-4) değeri cihaz tarafından belirlendi (Bkz Şekil 2.5) (72). Katılımcıların Meiboskorları üst kapak, alt kapak ve toplam değer olarak kaydedildi.



**Şekil 3.4.** Meibografi ölçümü

(A ve B, sırası ile üst ve alt kapak Meibomian bezlerin Sirius Scheimpflugkamera ile görüntülenmesi. C ve D, üst ve alt kapakta Meibomian bezlerin görüldüğü kapak alanının manuel olarak işaretlenmesi. E ve F, cihazda otomatik olarak kayıp alanı yüzdesine göre, Meibografi Skalasına uygun evre belirlenmesi)

- **İstatistiksel Yöntemler**

Tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılıp dağılmama durumuna göre sayısal değişkenlerde ortalama  $\pm$  standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde verildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. İki bağımsız grubu karşılaştırırken normal dağılım gösteren sayısal sonuçlu değişkenler için, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırırken Ki-Kare testinden (Yates düzeltilmeli Ki-Kare veya Fisher kesin Ki-Kare testi) yararlanıldı. Bağımlı iki örnekleme karşılaştırmak için Wilcoxon testi, ikiden çok bağımsız grubu sayısal değişken açısından karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Bağımlı değişken Floresein ile boyanma ile, bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, MBD varlığı, KL kullanımı, KL kullanım süresi, ekran kullanım süresi, OSDI skoru ve Meiboskor arasındaki ilişkiyi modellemek için Lojistik Regresyon Analizi yapıldı. Bağımlı değişken üzerinde etkili değişken ya da değişkenleri bulmak için Backward Adımsal Yöntem seçildi. Analiz sonucunda Odds oranı ve güven aralıkları hesaplandı.

$P < 0,05$  olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Tüm analizler IBM SPSS Statistics 23.0 Programında yapıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışma kapsamında; 50 KL kullanan birey, hasta grubu; 50 refraksiyon kusuru dışında ek şikayeti olmayan birey ise kontrol grubu olarak sınıflandırıldı ve toplam 100 kişinin verileri iki ana gruba ayrıldı. Gruplar, biyomikroskopik muayene sonrası MBD varlığına göre ise iki alt grupta incelendi. Analizler bu gruplar dikkate alınarak yapıldı:

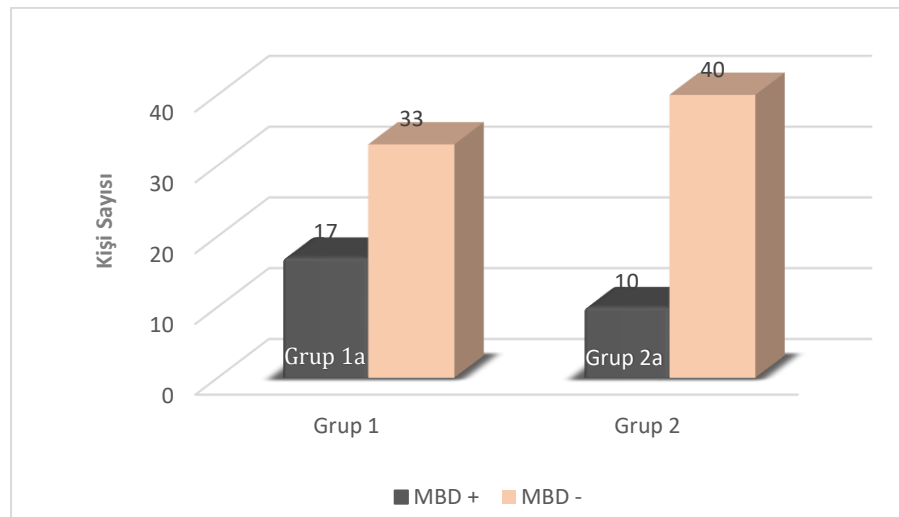
Grup 1: 50 birey KL kullanan grup

Grup 1a: 17 birey KL kullanan ve MBD olan grup

Grup 2: 50 birey kontrol grubu

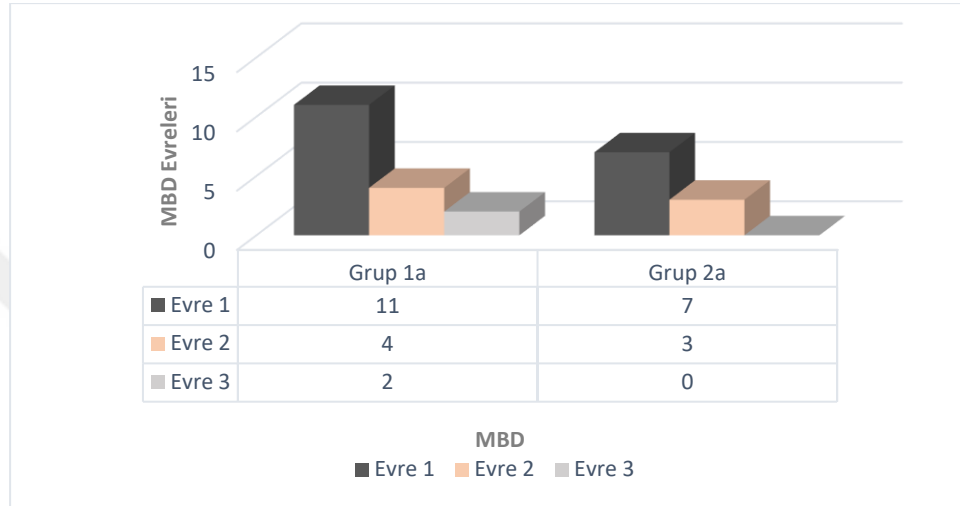
Grup 2a: 10 birey kontrol grubu içerisinde MBD olan grup

Grup 1’de MBD olduğu tespit edilen kişi sayısı 17 (Grup 1a, %34), kontrol grubunda tespit edilen kişi sayısı ise 10 (Grup 2a, %20) idi. Ki-Kare testi ile Grup 1 ve 2 arasındaki MBD varlığına göre yapılan karşılaştırmada, Grup 1’deki kişi sayısı, Grup 2’ye göre fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,177$ ) (Grafik 4.1).



**Grafik 4.1.** Grup 1 ve Grup 2 arasında MBD varlığının karşılaştırılması

Meibomian bez disfonksiyonu olan bireylerde, MBD evresine göre değerlendirme yapıldı; Grup 1a'da ve Grup 2a'da evrelere göre dağılım Grafik 4.2'de gösterilmiştir. Grup 1a'da evre 1, 2 ve 3 MBD görülürken, Grup 2a'da yalnızca evre 1 ve 2 MBD görüldü. İki grup arasında dağılım açısından Ki-Kare testi ile karşılaştırma yapıldığında ise anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,310$ ).



**Grafik 4.2.** Grup 1a ve Grup 2a'da MBD evresine göre dağılım

Grup 1 ve Grup 2 arasında yaş ortalaması T-Testi ile değerlendirildi (Tablo 4.1); cinsiyet dağılımı ise Ki-Kare testi ile değerlendirildi (Tablo 4.2) ve her iki karşılaştırmada da anlamlı bir fark saptanmadı (sırası ile  $p=0,971$  ve  $p=0,107$ ). Grup 1 ve Grup 2 içerisinde MBD olan bireylerin (Grup 1a ve Grup 2a) yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı aynı şekilde karşılaştırıldı; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırası ile  $p=0,684$  ve  $p=0,678$ ).

**Tablo 4.1.** Grupların ve alt grupların yaş ortalaması karşılaştırması

Ortalama Yaş (yıl)	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	T-Testi p değeri
<b>MBD +</b>	24,17 ± 2,81 (Grup 1a)	23,70 ± 3,05 (Grup 2a)	0,684
<b>MBD -</b>	26,66 ± 5,10	26,40 ± 6,92	0,855
<b>Toplam</b>	25,82 ± 4,58	25,86 ± 6,40	0,971

**Tablo 4.2.** Grupların ve alt grupların cinsiyet dağılımı karşılaştırması

Cinsiyet Dağılımı	Grup 1 (n=50)		Grup 2 (n=50)		Ki-Kare testi p değeri
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
<b>MBD +</b>	12 (%70,6)	5 (%29,4)	8 (%80)	2 (%20)	0,678
<b>MBD -</b>	20 (%29,4)	13 (%70,6)	15 (%37,5)	25 (%62,5)	0,062
<b>Toplam</b>	32 (%64)	18 (%36)	23 (%46)	27 (%54)	0,107

Grup 1'deki hastaların refraksiyon değerlerinin sferik ekivalanı -1,25 Dioptri ile -8,00 Dioptri (ortalama -4,02 Dioptri, median -4,12 Dioptri) arasında değişmekte idi. Lens çeşitlerinin dağılımı ise; 23 kişide Senofilcon A (Acuvue Oasys®), 14 kişide Lotrafilcon B (Air Optix®), 3 kişide Lotrafilcon A (Air Optix® Night&Day Aqua®), 4 kişide Comfilcon A (Biofinity®), 8 kişide Balafilcon A (PureVision®) şeklinde günlük takıp çıkarılan, aylık lensler şeklinde idi.

Cochet-Bonnet Esteziometresi ile yapılan ölçümler gruplar arasında T-testi ile karşılaştırıldı. Grup 1'de ortalama basınç  $11,02 \pm 0,14$  mg/0,0113 mm<sup>2</sup> iken Grup 2'de ortalama  $11,08 \pm 0,27$  mg/0,0113 mm<sup>2</sup> olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,173).

Grupların Floresein ile boyanma durumları karşılaştırıldı. Floresein ile boyanma, Grup 1'de toplam 23 kişide (%46), Grup 2'de ise toplam 12 kişide (%24) görüldü. Grup 1 ve 2 Ki-Kare testi ile karşılaştırıldığında, 1. Grupta anlamlı olarak Floresein ile boyanmanın daha fazla olduğu bulundu (p=0,036) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Floresein ile boyanmanın Grup 1 ve Grup 2 arasında karşılaştırılması

Kornea Boyanması		Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	Ki-Kare testi p değeri
Floresein ile Boyanma	<i>var</i>	23 (%46)	12 (%24)	0,036
	<i>yok</i>	27 (%54)	38 (%76)	



Alt grup analizi yapıldığında; Grup 1 içerisinde, Floresein ile boyanmanın Grup 1a'da istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ( $p=0,028$ ). Aynı şekilde Grup 2 içerisinde Grup 2a'da da istatistiksel olarak anlamlı şekilde Floresein ile boyanmanın daha fazla olduğu görüldü ( $p=0,046$ ). Grup 1 ve Grup 2 içerisinde Floresein ile boyanmanın MBD varlığına göre dağılımı Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Floresein ile boyanmanın gruplar içerisinde MBD varlığına göre dağılımı

Floresein ile Boyanma		Var	Yok	Ki-Kare testi p değeri
<b>Grup 1</b> (n=50)	<i>MBD + (Grup 1a, n=17)</i>	12 (%70,6)	5 (%29,4)	<b>0,028</b>
	<i>MBD - (n=33)</i>	11 (%33,3)	22 (%66,7)	
	<i>Toplam</i>	23 (%46)	27 (%54)	
<b>Grup 2</b> (n=50)	<i>MBD + (Grup 2a, n=10)</i>	5 (%50)	5 (%50)	<b>0,046</b>
	<i>MBD - (n=40)</i>	7 (%17,5)	33 (%82,5)	
	<i>Toplam</i>	12 (%24)	38 (%76)	

Oxford Skalasına göre Floresein ile boyanma evrelendirildiğinde, tüm katılımcılarda yalnızca Evre 0, Evre 1 ve Evre 2 boyanmanın olduğu görüldü. Grup 1'de Floresein ile boyanması olan 23 kişiden; 20 kişide Evre 1, 3 kişide Evre 2 boyanma izlendi. Grup 2'de 12 kişide de sadece Evre 1 boyanma görüldü.

Gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi karşılaştırmaları; Mann-Whitney U testi ile Grup 1 ve Grup 2 arasında yapıldı. GKZ açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında yapılan karşılaştırmada, Grup 1'de anlamlı bir şekilde GKZ'nin daha kısa olduğu görüldü ( $p=0,001$ ). Schirmer testi ortalamaları karşılaştırmasında Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,207$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Grup 1 ve Grup 2 arasında GKZ ve Schirmer testi sonuçlarının karşılaştırılması

Gözyaşı Fonksiyon Testleri	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	Mann-Whitney U testi p değeri
GKZ (sn)	9,88 ± 2,77 (4-15)	11,60 ± 2,04 (6-16)	<b>0,001</b>
Schirmer testi (mm/5 dk)	12,62 ± 3,86 (6-25)	13,34 ± 2,66 (7-21)	0,207

Gözyaşı kırılma zamanı açısından alt grup analizi yapıldığında; hem Grup 1 içerisinde Grup 1a'da hem de Grup 2 içerisinde Grup 2a'da anlamlı olarak GKZ'nin daha kısa olduğu görüldü (Grup 1 için p=0,006, Grup 2 için p=0,027). Schirmer testi alt grup analizinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Grup 1 için p=0,249, Grup 2 için p=0,086) (Tablo 4.6).

ODISSEY çalışma grubunun kriterleri baz alınarak, gruplar ciddi kuru göz açısından ( $GKZ \leq 3$  sn) değerlendirildiğinde ise hiçbir katılımcıda  $GKZ \leq 3$  sn bulunmadı.

**Tablo 4.6.** GKZ ve Schirmer testinin MBD varlığına göre alt gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 (n=50)	MBD + Grup 1a (n=17)	MBD - (n=33)	Mann_Whitney U testi p değeri
GKZ (sn)	8,29 ± 2,59 (4-15)	10,39 ± 3,14 (6-15)	<b>0,006</b>
Schirmer testi (mm/5dk)	11,82 ± 4,01 (6-20)	13,03 ± 3,77 (6-25)	0,249
Grup 2 (n=50)	MBD + Grup 2a (n=10)	MBD - (n=40)	Mann_Whitney U testi p değeri
GKZ (sn)	9,40 ± 2,06 (6-13)	11 ± 1,75 (6-16)	<b>0,027</b>
Schirmer testi (mm/5dk)	11 ± 1,82 (9-15)	13,04 ± 2,53 (10-21)	0,186

OSDI skorları Grup 1 ve Grup 2 arasında T-testi ile karşılaştırıldı. Grup 1’de OSDI skoru ortalama  $32,13 \pm 16,89$  iken Grup 2’de ortalama  $18,21 \pm 13,47$  idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,0001$ ).

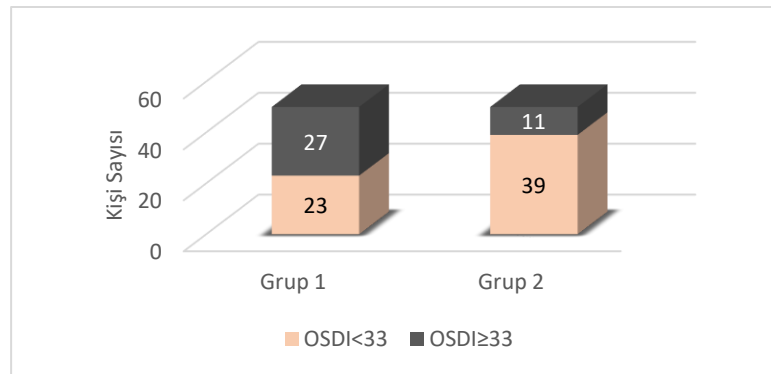
Alt grup analizi yapıldı; Grup 1 içerisinde Grup 1a’da anlamlı fark saptanmamasına rağmen, Grup 2 içerisinde Grup 2a’da OSDI skorunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ( $p = 0,036$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Alt gruplar arasında OSDI skoru ortalamaları karşılaştırılması

OSDI Skoru Ortalaması	MBD +	MBD -	T-testi p değeri
<b>Grup 1 (n=50)</b>	$37,24 \pm 17,31$	$29,50 \pm 16,31$	<i>0,137</i>
<b>Grup 2 (n=50)</b>	$26,13 \pm 11,62$	$16,24 \pm 13,29$	<b>0,036</b>

ODISSEY çalışma grubunun kriterleri baz alınarak OSDI skorları  $< 33$  ve  $\geq 33$  olarak iki grupta Ki-Kare testi ile incelendi. Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırmasında, Grup 1’de OSDI skoru  $\geq 33$  olan kişi sayısı 27 iken, Grup 2’de 11 kişi idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0,002$ ) (Grafik 4.3).

Alt grup analizi yapıldı. Grup 1 içerisinde; OSDI skoru  $\geq 33$  olan 27 kişiden, 11 kişide (%40,7) MBD mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p = 0,429$ ). Aynı şekilde Grup 2 içerisinde OSDI skoru  $\geq 33$  olan 11 kişiden, 4 kişide (%36,4) MBD mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p = 0,197$ ).

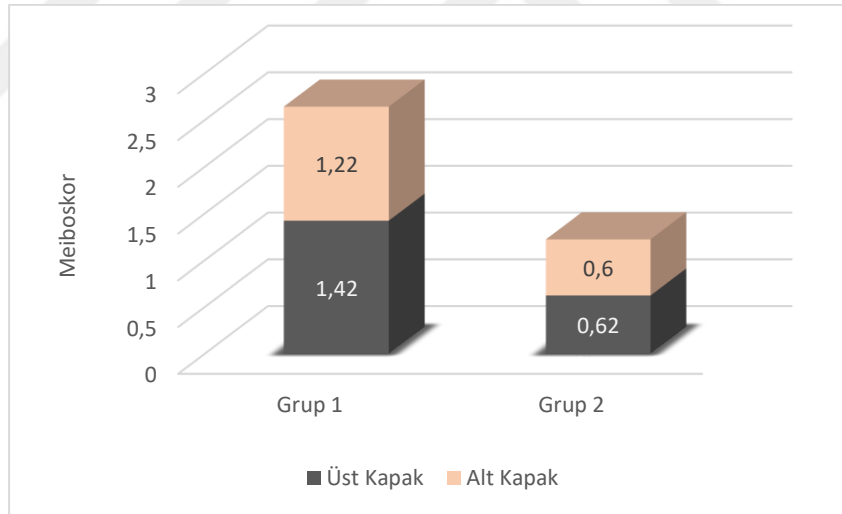


**Grafik 4.3.** Gruplar arasında ODISSEY kriterleri baz alınarak yapılan OSDI skorları karşılaştırılması

Gruplar arası Meiboskor karşılaştırması yapıldı. Toplam Meiboskor, aynı zamanda üst kapak ve alt kapak ortalamaları karşılaştırıldı. Mann-Whitney U testi ile analiz edildiğinde, Grup 1’de Meiboskor ortalaması  $2,64 \pm 1,08$  (1-5) iken Grup 2’de ortalama  $1,22 \pm 0,95$  (0-4) idi ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde Grup 1’de Meiboskor ortalaması yüksek bulundu ( $p < 0,0001$ ). Şekil 4.1’de Grup 1 ve Grup 2’den örnek Meibografi görüntüleri verilmiştir.

Alt ve üst kapak Meiboskor ortalamaları dağılımı, Grup 1 ve Grup 2 arasında karşılaştırıldığında; Willcoxon Signed Ranks testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Grup 1 için  $p=0,115$ , Grup 2 için  $p=0,847$ ) (Grafik 4.4).

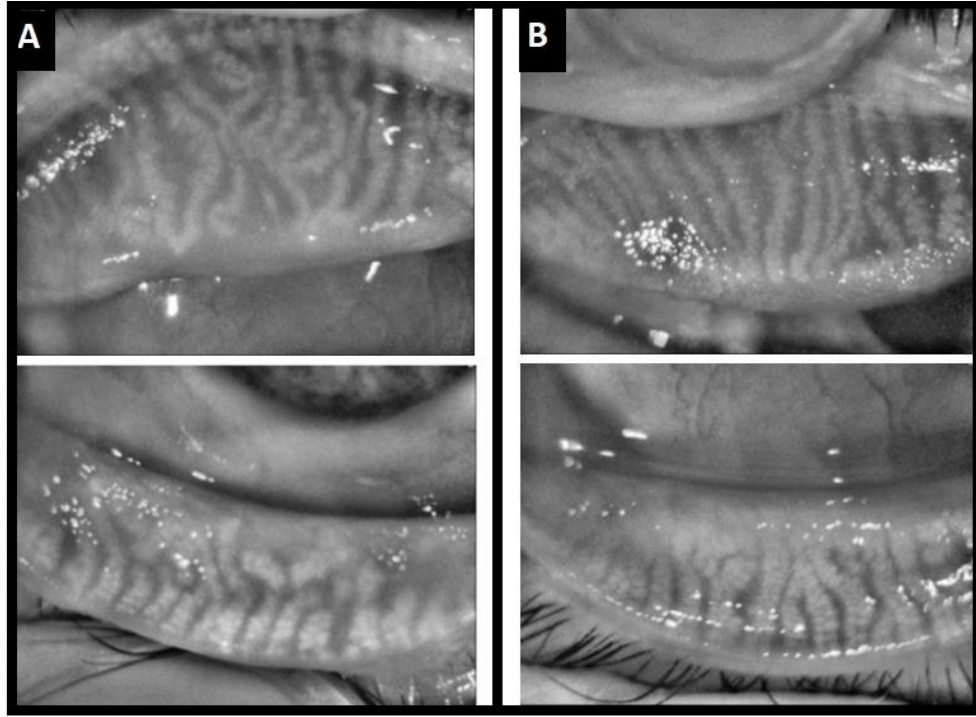
Alt grup analizi Mann-Whitney U testi ile yapıldığında; Grup 1 içerisinde, Grup 1a’da Meiboskor ortalaması, MBD olmayan gruptan daha fazla çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,176$ ). Grup 2 içerisinde Grup 2a’da Meiboskor ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,014$ ) (Tablo 4.8).



**Grafik 4.4.** Gruplar arasında üst kapak ve alt kapak Meiboskorların karşılaştırılması

**Tablo 4.8.** MBD varlığına göre gruplar arasında Meiboskor ortalaması karşılaştırılması

Meiboskor Ortalaması	MBD +	MBD -	Mann-Whitney U testi p değeri
<b>Grup 1</b>	3 ± 1,32	2,45 ± 0,92	0,176
<b>Grup 2</b>	1,90 ± 1,10	1,05 ± 0,84	0,014



**Şekil 4.1.** Grup 1 ve Grup 2'ye ait meibografi görüntüleri

(A, KL kullanan, Meiboskoru üst kapak=2, alt kapak=3 olan ve muayenede Grade 1 MBD saptanan hastanın meibografi görüntüsü. B, Kontrol grubunda, Meiboskoru üst kapak=1, alt kapak=1 olan ve muayenede MBD saptanmayan hastanın meibografi görüntüsü)

İn vivo konfokal mikroskopi ölçüm analizleri, gruplar arasında Mann-Whitney U testi ve T-testi testi kullanılarak yapıldı. Öncelikle Grup 1 ve Grup 2 arasında bazal epitel hücre yoğunluğu (hücre/mm<sup>2</sup>), endotel hücre yoğunluğu (hücre/mm<sup>2</sup>) ile endotel hücreleri polimegetizm ve pleomorfizm yüzdeleri karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak endotel hücre yoğunluğunda ve polimegetizm yüzdesinde anlamlı fark bulundu (sırası ile p=0,010 ve p<0,001) (Tablo 4.9).

Subbazal sinir lifi analizinde; uzun sinir lifi sayısı ve total sinir lifi sayısı (sinir/mm<sup>2</sup>), total sinir lifi yoğunluğu (µm/mm<sup>2</sup>) ve tortuožite değerleri karşılaştırıldı. Hiçbir parametrede Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.10).

Grup 1 ve 2'nin örnek İVKM görüntüleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

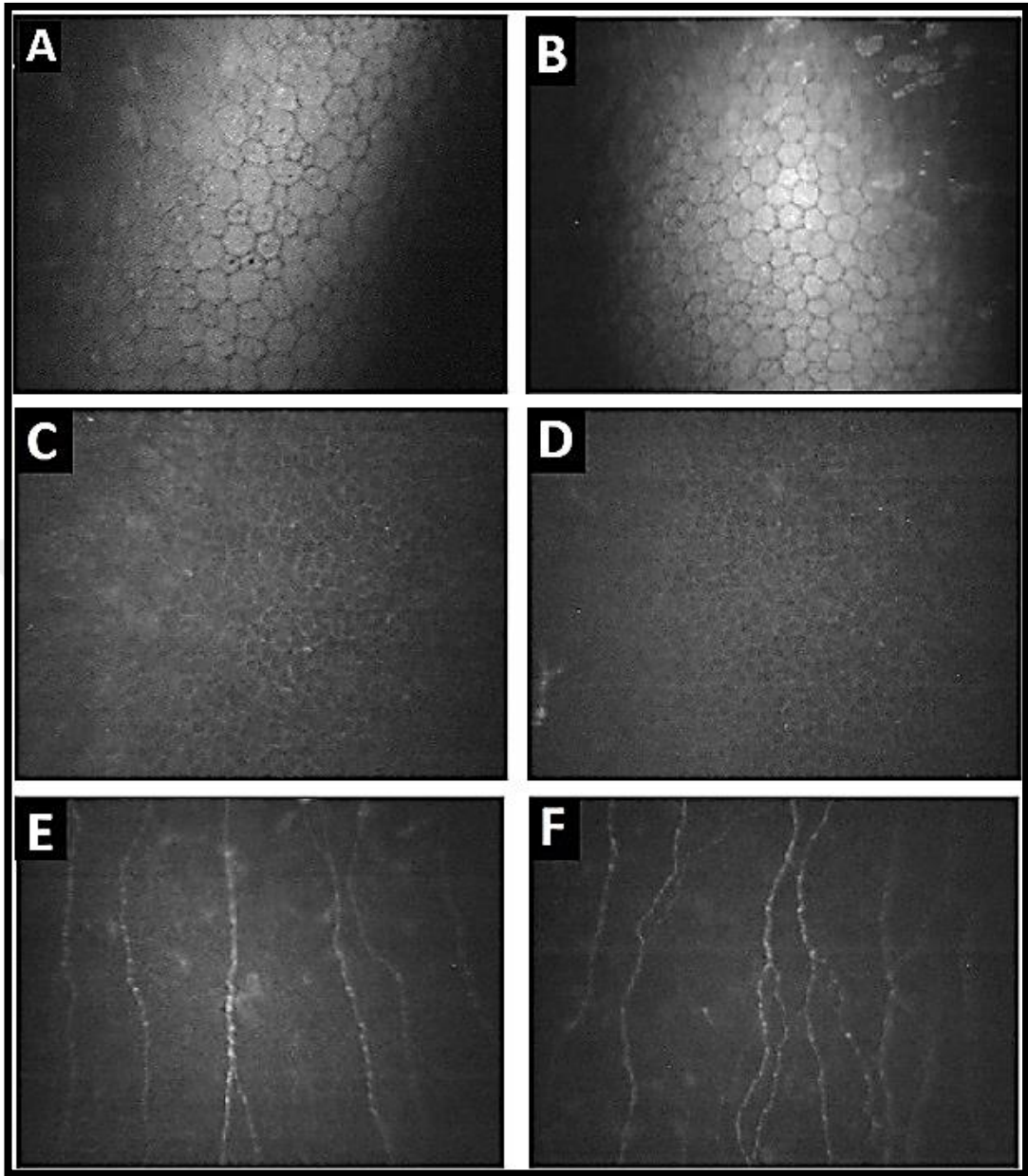
**Tablo 4.9.** Grup 1 ve Grup 2 arasında bazal epitel ve endotel hücreleri İVKM ölçümlerinin karşılaştırılması

Konfokal Ölçüm Parametreleri	Bazal Epitel Hücre Yoğunluğu (hücre/mm <sup>2</sup> )	Endotel Hücre Yoğunluğu (hücre/mm <sup>2</sup> )	Polimegetizm (%)	Pleomorfizm (%)
Grup 1 (n=50)	4733,37 ± 323,45	3147,86 ± 358,32	37,19 ± 7,93	56,02 ± 10,72
Grup 2 (n=50)	4784,57 ± 429,56	3283,44 ± 229,30	32,45 ± 3,39	53,91 ± 5,83
Mann-Whitney U testi p değeri	0,178	0,010	0,000*	0,191

\*p<0,0001

**Tablo 4.10.** Grup 1 ve Grup 2 arasında subbazal sinir pleksusu İVKM ölçümlerinin karşılaştırılması

Konfokal Ölçüm Parametreleri	Uzun Sinir Lifi Sayısı (sinir/mm <sup>2</sup> )	Total Sinir Lifi Sayısı (sinir/mm <sup>2</sup> )	Total Sinir Lifi Yoğunluğu (µm/mm <sup>2</sup> )	Tortuožite
Grup 1 (n=50)	3,52 ± 0,97	7,42 ± 1,83	1397,38 ± 364,26	1,58 ± 0,73
Grup 2 (n=50)	3,42 ± 1,07	7,38 ± 1,92	1457,32 ± 337,24	1,56 ± 0,78
Mann-Whitney U testi p değeri	0,555	0,859	0,247	0,890



**Şekil 4.2.** Grup 1 ve Grup 2'ye ait İVKM görüntüleri

(İVKM, in vivo konfokal mikroskopi; **A, C, E** 12 yıldır KL kullanan bireyin konfokal mikroskopi görüntüleri; **B, D, F** Kontrol grubundan aynı yaştaki bireyin konfokal mikroskopi görüntüleri. **A ve B**, endotel hücreleri görüntüleri. **C ve D**, bazal epitel hücreleri görüntüleri. **E ve F**, subbazal sinir pleksusu görüntüleri.)

Gruplar arasında MBD varlığına göre alt grup analizi Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Grup 1a ve Grup 2a'da epitel ve endotel hücreleri, subbazal sinir pleksusu konfokal ölçüm değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** Grup 1 ve Grup 2 arasında MBD varlığına göre bazal epitel ve endotel hücreleri İVKM ölçümlerinin karşılaştırılması

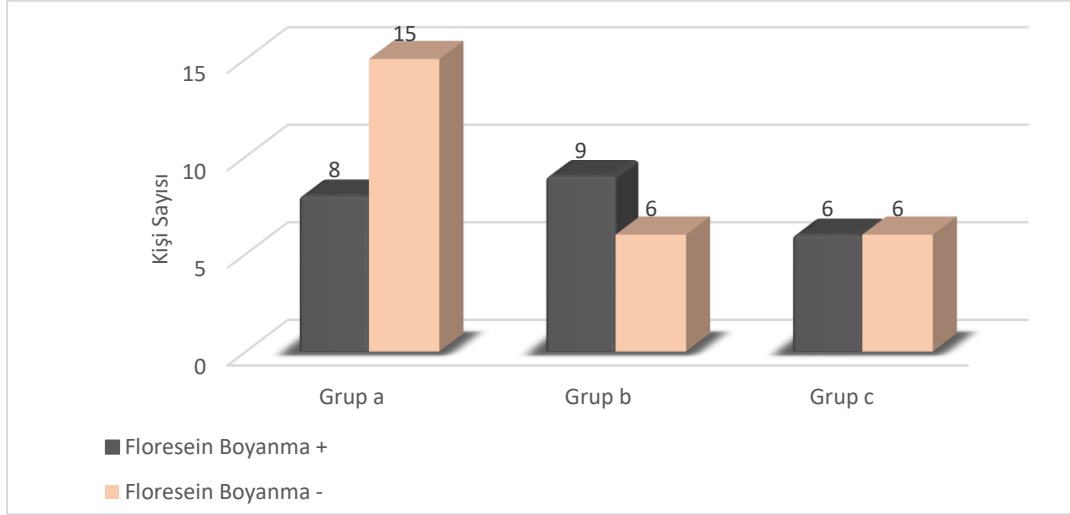
İVKM Ölçüm Parametreleri		Bazal Epitel Hücre Yoğunluğu (hücre/mm <sup>2</sup> )	Endotel Hücre Yoğunluğu (hücre/mm <sup>2</sup> )	Polimegetizm (%)	Pleomorfizm (%)
Grup 1 (n=50)	MBD+ (Grup 1a)	4720,55 ± 323,76	3111,18 ± 258,37	39,11 ± 11,58	56,24 ± 12,23
	MBD -	4739,97 ± 328,11	3147,86 ± 358,32	36,20 ± 5,13	55,91 ± 10,06
Grup 2 (n=50)	MBD + (Grup 2a)	4784,57 ± 429,56	3283,44 ± 229,30	32,45 ± 3,39	53,91 ± 5,83
	MBD -	4863,06 ± 283,89	3284,28 ± 232,22	32,30 ± 3,19	51,14 ± 7,74
Kruskal-Wallis testi p değeri		0,153	0,179	0,270	0,972
İVKM Ölçüm Parametreleri		Uzun Sinir Lifi Sayısı (sinir/mm <sup>2</sup> )	Total Sinir Lifi Sayısı (sinir/mm <sup>2</sup> )	Total Sinir Lifi Yoğunluğu (µm/mm <sup>2</sup> )	Tortuoze
Grup 1 (n=50)	MBD+ (Grup 1a)	3,35 ± 1,11	7,76 ± 1,71	1480,76 ± 418,24	1,58 ± 0,79
	MBD -	3,60 ± 0,89	7,24 ± 1,88	1354,42 ± 331,84	1,57 ± 0,70
Grup 2 (n=50)	MBD + (Grup 2a)	3,10 ± 0,73	6,80 ± 2,04	1427,11 ± 341,22	2,00 ± 0,66
	MBD -	3,50 ± 1,13	7,52 ± 1,89	1464,87 ± 340,19	1,45 ± 0,78
Kruskal-Wallis testi p değeri		0,215	0,997	0,807	0,195

Kontakt lens kullanıcıları arasında, KL kullanım süresinin etkileri incelendi. KL kullanımı, literatürde yapılan çalışmalar baz alınarak; <5 yıl kullananlar (Grup a=23), 5-10 yıl arası kullananlar (Grup b=15), ≥10 yıl (Grup c=12) kullananlar olarak üç gruba ayrılarak değerlendirildi. Üç grup arasında oküler yüzey boyanması, gözyaşı fonksiyon testleri, meibografi ve konfokal ölçümlerinin karşılaştırması yapıldı.

Kontakt lens kullanan bireylerde, öncelikli olarak 3 grup arasında MBD varlığı Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı; Grup a'da 9 kişide (%39,13), Grup b'de 6 kişide (%40), Grup c'de ise 2 kişide (%16,67) MBD var idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım farkı saptanmadı (p=0,315).

Oküler yüzeyin Floresein ile boyanması gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup a'da 8 kişide, Grup b'de 9 kişide, grup c'de ise 6 kişide boyanma olduğu görüldü. Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,294) (Grafik 4.5).





**Grafik 4.5.** Gruplar arasında Floresein ile boyanmanın karşılaştırması

Gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi, OSDI ve Meiboskor ortalamaları Kruskal-Wallis ile karşılaştırıldı, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.12).

İn vivo konfokal mikroskopi ölçümlerine bakıldığında ise; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,076$ ). İVKM bulgularının gruplar arasındaki karşılaştırması Tablo 4.13'te verilmiştir.

**Tablo 4.12.** KL kullanım süresine göre GKZ, Schirmer Testi, OSDI skoru ve Meiboskor değerlerinin karşılaştırması

	<b>GKZ (sn)</b>	<b>Schirmer Testi (mm/5 dk)</b>	<b>OSDI skoru</b>	<b>Meiboskor</b>
<b>Grup a (n=23)</b>	10,43 ± 2,65	13,87 ± 3,84	29,46 ± 17,75	2,34 ± 1,11
<b>Grup b (n=15)</b>	9,13 ± 2,85	11,80 ± 3,98	36,03 ± 14,68	2,93 ± 1,09
<b>Grup c (n=12)</b>	9,75 ± 2,89	11,25 ± 3,25	32,38 ± 18,17	2,83 ± 0,93
<b>Kruskal-Wallis testi p değeri</b>	0,329	0,111	0,481	0,219

**Tablo 4.13.** KL kullanım süresine göre konfokal ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırması

İVKM Ölçüm Parametreleri	Bazal Epitel Hücre Yoğunluğu (hücre/mm <sup>2</sup> )	Endotel Hücre Yoğunluğu (hücre/mm <sup>2</sup> )	Polimegetizm (%)	Pleomorfizm (%)
<b>Grup a (n=23)</b>	4785,16 ± 287,67	3149,99 ± 349,50	38,37 ± 10,18	55,96 ± 10,23
<b>Grup b (n=15)</b>	4814,12 ± 232,37	3291,93 ± 266,99	34,42 ± 4,45	54,62 ± 10,75
<b>Grup c (n=12)</b>	4533,15 ± 416,62	2963,67 ± 414,23	38,40 ± 5,74	57,90 ± 12,21
<b>Kruskal-Wallis testi p değeri</b>	0,175	0,076	0,184	0,936
İVKM Ölçüm Parametreleri	Uzun Sinir Lifi Sayısı (sinir/mm <sup>2</sup> )	Total Sinir Lifi Sayısı (sinir/mm <sup>2</sup> )	Total Sinir Lifi Yoğunluğu (µm/mm <sup>2</sup> )	Tortuozite
<b>Grup a (n=23)</b>	3,52 ± 1,08	6,95 ± 1,49	1336,13 ± 401,53	1,56 ± 0,72
<b>Grup b (n=15)</b>	3,66 ± 0,81	8,13 ± 2,16	1493,42 ± 340,88	1,80 ± 0,68
<b>Grup c (n=12)</b>	3,33 ± 0,98	7,41 ± 1,83	1394,71 ± 316,69	1,33 ± 0,78
<b>Kruskal-Wallis testi p değeri</b>	0,520	0,082	0,350	0,356

Ekran kullanımının (sa/gün) oküler yüzey üzerine etkileri, MBD gelişmesinde rolü olup olmadığı araştırıldı. Oküler yüzey boyanması ve gözyaşı fonksiyon testleri analiz edildi.

Grup 1, Grup 2’de MBD varlığı ve ortalama ekran kullanım süresine göre Mann-Whitney U testi ile yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.14).

Ekran kullanımının, oküler yüzey etkilerini analiz edebilmek için literatürdeki çalışmalar baz alınarak ekran kullanımı ≤3 saat (Grup d), 3-6 saat (Grup e), ≥6 saat (Grup f) olacak şekilde 3 alt grupta incelendi. Grup 1 içerisinde; Grup d’de 15 kişi, Grup e’de 19 kişi, Grup f’de ise 16 kişi bulunmakta idi. Grup 2 içerisinde; Grup d’de 17 kişi, Grup e’de 21 kişi, Grup f’de ise 12 kişi bulunmakta idi.

**Tablo 4.14.** Grup 1 ve 2’de ekran kullanımı ve MBD varlığı ilişkisi

	Grup 1 (n=50)		Grup 2 (n=50)	
	MBD + Grup 1a (n=17)	MBD – n=33	MBD + Grup 2a (n=10)	MBD – n=40
<b>Ortalama ekran kullanım süresi (sa/gün)</b>	4,76 ± 1,39	4,21 ± 1,85	4,30 ± 1,82	4,22 ± 1,54
<b>Mann-Whitney U testi p değeri</b>	0,255		0,952	

Ekran kullanımı ve Floresein ile boyanma durumu Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı; Grup 1’de ekran kullanımı arttıkça Floresein ile boyanmanın daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p=0,048$ ), Grup 2’de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,165$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Grup 1 ve 2’de ekran kullanımı ve Floresein ile boyanma ilişkisi

Kornea Boyanması			Grup d (n=32)	Grup e (n=40)	Grup f (n=28)	Ki-Kare testi p değeri
<b>Grup 1 (n=50)</b>	Floresein ile	<i>var</i>	5 (%21,7)	7 (%30,4)	11 (%47,9)	<b>0,048</b>
	Boyanma	<i>yok</i>	10 (%27)	12 (%32,4)	15 (%40,6)	
<b>Grup 2 (n=50)</b>	Floresein ile	<i>var</i>	3 (%25)	4 (%33,3)	5 (%41,7)	<b>0,165</b>
	Boyanma	<i>yok</i>	14(%36,8)	17 (%44,7)	7 (%18,5)	

Schirmer testi ortalamaları, GKZ, OSDI skoru ve Meiboskorları Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı, anlamlı bir fark saptanmadı. Karşılaştırma bulguları Tablo 4.16’da verilmiştir.

**Tablo 4.16.** Ekran kullanım süresine göre GKZ, Schirmer Testi, OSDI skoru ve Meiboskor değerlerinin Grup 1 ve Grup 2 içerisinde karşılaştırması

		Grup d (n=32)	Grup e (n=40)	Grup f (n=28)	Kruskal-Wallis testi p değeri
Grup 1 (n=50)	GKZ (sn)	10,93 ± 2,60	9,94 ± 2,81	8,81 ± 2,63	0,123
	Schirmer testi (mm/5dk)	13,98 ± 3,16	12,47 ± 3,53	11,68 ± 4,70	0,147
	OSDI skoru	30,84 ± 17,17	33,77 ± 14,80	31,40 ± 19,70	0,829
	Meiboskor	2,40 ± 1,29	2,47 ± 0,90	3,06 ± 0,99	0,112
Grup 2 (n=50)	GKZ (sn)	11,05 ± 2,04	10,19 ± 1,72	11,00 ± 2,00	0,261
	Schirmer testi (mm/5dk)	13,47 ± 2,29	13,28 ± 2,91	13,25 ± 2,92	0,877
	OSDI skoru	14,60 ± 12,02	20,15 ± 15,47	19,94 ± 11,48	0,336
	Meiboskor	1,18 ± 1,11	1,19 ± 0,81	1,41 ± 0,99	0,566

Floresein ile boyanmanın birden çok karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmasından dolayı, bu parametre ek olarak Lojistik Regresyon Analizi'nin Backward adımsal yöntemi ile incelendi. Floresein boyanma ile; yaş, cinsiyet, MBD varlığı, KL kullanımı, KL kullanım süresi, ekran kullanım süresi, OSDI skoru ve Meiboskor arasındaki ilişki analiz edildi.

Anlamlı olarak Floresein ile boyanmanın kadınlarda erkeklere göre 5,18 kat daha fazla olduğu bulundu ( $p=0,003$ ). Bunun yanı sıra, ekran kullanım süresi arttıkça 1,54 kat, OSDI skoru arttıkça 1,04 kat daha fazla Floresein ile boyanma olduğu görüldü (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Floresein ile boyanmanın Lojistik Regresyon Analizi yöntemi ile incelenmesi

Floresein ile Boyanmada Etkili Parametreler	p değeri	Odds Oranı	[%95 Güven Aralığı]
Cinsiyet	0,003	5,182	[1,76-15,26]
Ekran Kullanım Süresi	0,007	1,538	[1,12-2,11]
OSDI Skoru	0,019	1,038	[1,00-1,07]

## 5. TARTIŞMA

Dünyada 140 milyona yakın KL kullanıcısı vardır ve yaklaşık yarısında KL ilişkili rahatsızlık ve kuruluk şikayetleri bulunmaktadır (5, 6). KL kullanımının azalmasında veya bırakılmasındaki en önemli etkenlerden olan bu semptomlar; KL'lerin hipoksik, inflamatuvar ve mekanik etkileri ile oküler yüzey dengesini bozması sonucu meydana gelmektedir (9). Üzerinde durulan olası mekanizmalar; aköz akım hızında azalma, artmış evaporasyon, müsin eksikliği, inflamasyon, gözyaşı protein ve fosfolipid konsantrasyonlarındaki değişim, hiperozmolarite, yüzey ıslanabilirliğinde bozulma ve oküler yüzey ile KL yüzeyi arasındaki biyouyumsuzluk şeklindedir (9, 12, 16). Ancak yine de altta yatan temel mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kontakt lensler gözyaşı filmini prelens ve postlens olarak ikiye bölmekte ve gözyaşı kalınlığının azalmasına, bu nedenle de gözyaşı film stabilitesinin bozulmasına sebep olmaktadır (10, 77). Prelens ve postlens gözyaşı filminin yapısı da birbirinden farklılık göstermektedir. Prelens gözyaşı filminde; gözyaşı hacminin daha az olması ve bununla birlikte lipid tabaka kalınlığının azalması, normal gözyaşı filmine göre evaporasyonun artmasına yol açmaktadır. Bu nedenle prelens gözyaşı filmi, oküler yüzey üzerindeki gözyaşı filmine göre daha kararsızdır. Yapılan çalışmalarda, bu durumun KL materyalinden bağımsız olduğu ve KL kullanıcılarında gözyaşı evaporasyonunun, sağlıklı bireylere göre 1,2 - 2,6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (41, 78).

Artmış evaporasyon sebebiyle gözyaşı film stabilitesi bozulmaktadır. GKZ ölçümü, gözyaşı stabilitesini klinik olarak değerlendirmeyi sağlayan pratik ve sık kullanılan yöntemlerinden biridir. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalardan birinde Faber ve ark. (79), KL ilişkili rahatsızlık şikayeti olmasından bağımsız olarak tüm KL kullanıcılarında; normal sağlıklı popülasyona göre GKZ'nin daha kısa olduğunu göstermişlerdir (80). Aynı zamanda Glasson ve ark. (81) yaptıkları başka bir çalışmada; 6 saatlik KL kullanımının ardından GKZ'nin, kullanım öncesi ölçüme göre belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir. Bunlara ek olarak, KL ilişkili rahatsızlık hissi olan kişilerde GKZ'nin, tolere edebilen kullanıcılara göre daha kısa olduğunun gösterildiği pek çok çalışma mevcuttur (81, 82). Literatürle benzer şekilde bizim çalışmamızda da KL kullanıcılarında GKZ anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur.

Nichols ve Sinnott (83), KL kullanımı ile kornea boyanması ilişkisini inceledikleri geniş çaplı, kesitsel bir çalışmada kullanıcıların %54'ünde boyanma olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde 500 kişi üzerinde yapılan çok merkezli, geniş, kesitsel başka bir çalışmada KL kullanıcılarının %56'sında Floresein ile boyanma olduğu bulunmuştur (84).

Oküler yüzey boyanmasının, yüksek su içerikli, ortası ince lenslerde daha çok olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durumun altında yatan mekanizma; su içeriği yüksek lenslerde yüzey evaporasyonunun daha fazla olması ve bundan dolayı postlens gözyaşı filminin daha fazla incilmesi ve buna bağlı olarak korneal boyanmanın gelişmesi şeklinde açıklanmaktadır (27). Ancak Nichols ve Sinnott yaptıkları çalışmada (83), yüksek su içerikli lenslerin daha az korneal boyanmaya sebep olduğunu bulmuşlardır. Bu durumun; yüksek su içerikli lenslerin ve SİHKL'lerin aynı zamanda oksijen geçirgenliklerinin fazla olmasından dolayı, epitelyal hücre sağlığının ve bariyer fonksiyonunun daha iyi korunmasını sağlamaları ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda KL kullanıcılarının %46'sında Floresein ile boyanma bulunmuştur, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir; ancak literatürdeki oranlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum Nichols ve Sinnott'nun öne sürdüğü mekanizma ile açıklanabilir; çünkü çalışmamızda KL kullanıcılarının hepsi su içerikleri birbirine benzer, SİHKL kullanmaktadır. Ek olarak, Oxford Skalasına göre değerlendirildiğinde; sadece 3 kişide evre 2 boyanma olduğu, genelde evre 0 ve evre 1 boyanmaların olduğu bulunmuştur. SİHKL'lerin oksijen geçirgenliğinin fazla olması ve oküler yüzey sağlığının daha iyi korunabilmesinden dolayı daha ciddi oküler boyanmaların gelişmesi önlenmiş olabilir.

Nichols ve Sinnott (83) yaptıkları bu çalışmada, korneal boyanma üzerinde etkili olabilecek faktörleri çok değişkenli modelleme yöntemleri ile incelediklerinde, kadınlarda korneal boyanmanın daha fazla görüldüğünü göstermişlerdir. Benzer şekilde, çalışmamızda regresyon analizi ile inceleme yapıldığında kadınlarda Floresein ile boyanmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir (Odds Oranı, 5,18).

Literatürde yapılan çalışmalarda; GKZ'nin kısılmasının yanı sıra; KL kullanıcılarında OSDI skorlarının daha yüksek olduğu, korneal ve konjonktival

boyanmanın daha fazla olduğu; ancak Schirmer testinde kontrol gruplarına göre anlamlı fark çıkmadığı gösterilmiştir (4, 16, 85, 86). Çalışmamızda da sonuçlar literatür ile benzer çıkmıştır. Bu durum KL'in daha çok gözyaşı lipid tabakasını etkilediği ve evaporatif kuru göze neden olduğu ile açıklanabilir.

Gözyaşı filminde artmış evaporasyon KL'nin kendisi ile ilişkili olabildiği gibi, MBD varlığı ile de ilişkili olabilmektedir (9, 12). Literatürde KL kullanımının MBD ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, tam tersini savunan çalışmalar da mevcuttur.

Henriquez ve Korb (14); KL kullanıcılarında kuru göz bulguları ve rahatsızlık hissi olan, semptomatik 34 kişinin %36,6'sında Meibomian bez orifislerinde obstrüksiyon ve buna bağlı olarak MBD olduğunu; asemptomatik bireylerde ise %2,5 oranında MBD görüldüğünü göstermişlerdir ( $p<0,0001$ ). KL'nin mekanik olarak deskuame epitel hücrelerini arttırdığını ve bu keratolitik plakların Meibomian bez orifislerinde obstrüksiyona neden olabileceğini; buna ek olarak deskuame ölü epitelyal hücrelerin bakteriler için iyi bir besi yeri yarattığını, bunun bakteriyel proliferasyon ile enfeksiyona neden olup MBD gelişimine yol açabileceğini olası mekanizmalar olarak öne sürmüşlerdir.

Machalinska ve ark. (87) 41 yumuşak KL kullanıcısı ve 31 kontrol grubu üzerinde yaptıkları bir çalışmada; kapak kenarı telenjektazileri, kapak hiperemisi, orifislerin obstrüksiyonu gibi MBD bulgularının yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak KL kullanıcılarında daha fazla görüldüğünü göstermişlerdir.

Ong (15), 231 kişide yaptığı bir çalışmada; tüm çalışma grubunda %43 oranında MBD görüldüğünü; bu grubun içerisindeki 81 KL kullanıcısının %49'unda, 150 kontrol grubunun ise %39'unda MBD olduğunu göstermiş; ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığını belirtmiştir ( $p>0,05$ ). Diğer taraftan Ong'un, Larke (88) ile 70 KL kullanıcısı, 70 kontrol grubu üzerinde yaptığı başka bir çalışmada; KL kullanıcılarında anlamlı olarak daha fazla MBD görüldüğü gösterilmiştir (KL grubunda %30, kontrol grubunda %20 oranında). Ayrıca KL kullanıcılarında daha yüksek evrede MBD olduğu, bu durumun KL materyalinden bağımsız olduğu, kadın erkek cinsiyeti arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Altta yatan olası mekanizmayı; KL'in mekanik olarak kapak kenarına kronik temas etmesi

sebebiyle Meibomian bez kanallarında travma yaratması ve buna bağı olarak MBD gelişmesi şeklinde öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda, KL kullanan grupta MBD'nin %34 oranında, kontrol grubunda ise %20 oranında görüldüğü; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Benzer şekilde KL grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek evrede MBD görüldüğü, MBD varlığının her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmalardan farklı olarak, Hom ve ark. (89) 398 kişi üzerinde yaptıkları ve MBD prevalansına baktıkları bir çalışmada; tek belirgin etkili faktörün yaş olduğunu, KL kullanımının MBD gelişimi üzerinde etkisi olmadığını göstermişlerdir. Bunun yanında Young ve ark. (17) 226 kuru göz semptomu olan KL kullanıcılarında etiyolojik faktörleri araştırdıklarında, yalnızca %14'ünde MBD olduğunu göstermişlerdir.

Özetle literatürde MBD ile KL kullanımı ilişkisinin üzerinde henüz net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu konuda daha doğru bir sonuca varabilmek için, KL kullanımına yeni başlayan bireyler üzerinde çalışma yapılmalı, takip süresince MBD gelişip gelişmediği incelenmelidir (12).

Literatürdeki bu tartışmalardan dolayı, MBD varlığını daha objektif yollarla tespit edebilmenin yolları araştırılmış ve KL-MBD ilişkisini meibografi ölçümlerinden faydalanarak değerlendirilen çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde Arita ve ark. (4); 121 KL kullanıcılarında ve 137 sağlıklı kontrol grubunda MBD varlığını araştırmış ve KL kullanıcılarında anlamlı olarak Meiboskorun yüksek olduğunu bulmuşlardır ( $p < 0,0001$ ). Meiboskor ile direkt ilişkili tek faktörün KL kullanım süresi olduğunu göstermişlerdir. Ancak bunun yaşa bağı mı yoksa direkt KL kullanımı ile ilişkili mi olduğunu açıklayamamışlardır. Literatürde tersini savunan çalışmalar da mevcuttur. Örneğin; Alghamdi ve ark. (86) KL kullanımının MBD ile ilişkili olduğunu; ancak KL kullanım süresinin bunun üzerinde bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Arita ve ark. (4) aynı çalışmada; üst ve alt kapakta ayrı ayrı Meiboskorlara baktıklarında ise KL kullanıcılarında her iki kapakta da kontrol grubuna göre Meiboskorun daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Üst ve alt kapağın KL kullanıcılarında etkilenme düzeyine baktıklarında, üst kapakta belirgin olarak daha fazla etkilenme olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda KL kullanıcılarında Meiboskor, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. KL



kullanıcılarında üst kapak Meiboskoru 1,42; alt kapak Meiboskoru 1,22 olarak bulunmuş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır.

Diğer taraftan Pucker ve ark. (90) KL kullanımının MBD üzerinde direkt bir etkisi olmadığını; ancak yaptıkları regresyon analizleri ile KL kullanımında MBD görülme riskinin artabileceğini (Odds Oranı, 2,45) ve bu nedenle bu konu üzerinde ek ileri çalışmalar yapılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Alghamdi ve ark. (86) yaptıkları çalışmada; KL kullanım süresinin, oküler yüzey üzerinde ve MBD gelişiminde etkisini incelemiştir. KL kullanan grupta MBD gelişiminin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak literatürdeki bazı çalışmaların (4) aksine, kullanım süresinin MBD gelişiminde etkisi olmadığı belirtilmiştir. Özellikle ilk 2 yılda Meibomian bez kaybı daha belirgin görülürken, sonraki yıllarda belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da KL kullanım süresi ile MBD gelişimi ya da oküler bulgular arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hatta daha uzun süredir KL kullanan bireylerde MBD'nin ve oküler boyanmanın daha az görüldüğü saptanmıştır. Bunun nedeni; uzun süredir KL kullanan bireylerin, KL'yi kurallara daha uygun ve düzenli bir şekilde kullanabilmeleri sebebiyle oküler yüzey hasar bulgularının daha az gelişiyor olması şeklinde açıklanabilir. Ek olarak bu kişiler, KL'yi daha iyi tolere edebilen, bazal oküler sağlığı daha iyi olan ve bu nedenle uzun süre kullanmaya devam edebilmiş bireyler olabilirler ve bu nedenle MBD daha az görülüyor olabilir. Bu konunun net olarak aydınlatılabilmesi için, kişilerin KL kullanmaya başlamadan önceki muayenelerinin bilinmesi ve takip süresince olan değişikliklerin kaydedilmesi gerekmektedir.

Villani ve ark. (85) yaptıkları bir çalışmada; KL kullanıcılarında oküler yüzey değişikliklerini ve Meibomian bez yapısını meibografi ve İVKM ile incelemiştir. 20 SİHKL kullanıcısı ve 20 kontrol grubunu değerlendirdikleri bu çalışmada; KL kullanıcılarında belirgin olarak daha fazla MBD görüldüğünü, meibografi ve konfokal incelemeleri ile Meibomian bez asini yapılarında, kapak kenarı epitelinde, glandüler orifislerde, periglandüler interstisyel alanda anlamlı farklılıklar geliştiğini göstermişlerdir. Ek olarak OSDI skorları, GKZ, oküler boyanma, Meibomian bez kaybı oranı, eksprese edilebilirliği gruplar arasında anlamlı olarak farklı çıkmıştır. Yalnızca Schirmer testinde iki grup arasında fark bulunmamıştır. Oküler yüzeyin İVKM

incelemesinde ise; KL kullanan bireylerde belirgin olarak bazal epitelyal hücre yoğunluğunun azalmış olduğunu göstermişlerdir. Ancak farklı olarak; Doughty ve ark. (91) SİHKL kullanımı ile epitelyal hücre yoğunluğunun değişmediğini, yalnızca epitelyal hücre boyutunda farklılıklar olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Bansal ve ark. (92) KL kullanıcıları ile kontrol grubu arasında bazal epitelyal hücre yoğunluğu arasında fark olmadığını göstermişlerdir. Efron, KL'nin oküler yüzey etkilerinin İVKM ile incelenmesi ile ilgili derlemesinde (93); özellikle oksijen geçirgenliği artan lensler kullanıldıkça epitelyal morfolojideki değişikliklerin minimal olduğunu vurgulamıştır. Mekanizma olarak ise; KL nedeniyle epitelyal deskuamasyonun zorlaştığı, bu nedenle matür süperfisyal epitel hücrelerinin artmasıyla hücre boyutlarında artış olduğunu; ancak oksijen geçirgenliği artan daha ince lensler ile bu durumun azaldığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da KL kullanıcıları ile kontrol grubu arasında epitelyal hücre yoğunluğu açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Kontakt lens kullanımının İVKM bulguları incelendiğinde; esas olarak endotel hücre morfolojisinde değişiklik olduğu izlenmektedir (92-95). İlk olarak Schoessler ve Woloschak tarafından (96) 1981 yılında gösterilmiştir. Yaşla birlikte endotel hücre yoğunluğunda azalma ve polimegetizmde artış olduğu bilinmektedir (97, 98). Benzer şekilde, KL kullanımında da endotel hücre yoğunluğunun azaldığı, polimegetizmin arttığı yani endotel hücrelerinin “yaşlandığı” gösterilmiştir.

Lee ve ark. (94), KL kullanan bireylerde speküler mikroskopi ile endotelyal değişiklikleri inceledikleri bir çalışmada; 90 yumuşak KL kullanan birey ve 30 kontrol grubu bireyinin verilerini değerlendirmişlerdir. Her grupta 30 kişi olacak şekilde KL kullanıcılarını  $\leq 5$  yıl, 5-10 yıl,  $>10$  yıl olarak 3 gruba ayırmışlardır. KL kullanan kişilerde, kontrol grubuna göre endotel hücre yoğunluğunun azaldığı ve polimegetizmin arttığı ve bu durumun KL kullanım süresi ile korele olduğu gösterilmiştir. Özellikle 6 yılın üzerinde KL kullanan bireylerde değişikliklerin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde KL kullanıcılarında endotel hücre yoğunluğunun azaldığı ve polimegetizmin arttığı gösterilmiştir. Ancak KL kullanım süresi ile endotelyal hücre sayısının azaldığı gösterilmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,076$ ). Bu durum örneklem büyüklüğünün az olması ile ilişkili olabilir.

Günümüzde KL kullanımının subbazal sinir pleksusu üzerinde etkisi olmadığı üzerinde fikir birliği vardır (93). 1997’de Bansal ve ark. (92), yumuşak KL kullanıcılarında subepitelyal sinirlerin total akson uzunluğunda azalma olduğunu göstermiş olsalar da, Oliveira-Soto ve Efron (99) uzun süreli SİHKL kullanan hastalarda kontrol grubuna göre subbazal sinir pleksusunda herhangi bir değişiklik bulmamışlardır. Patel ve ark. (100) KL kullanıcılarında azalmış korneal hassasiyet olmasına rağmen, subbazal sinir pleksusunda farklılık olmadığını göstermişlerdir. Korneal hassasiyetin azaldığını gösteren çalışmalar mevcut olsa da bunun korneal sinirlerle korelasyonu gösterilememiştir (93).

Korneal hassasiyetin, özellikle geleneksel PMMA KL, sert gaz geçirgen KL ve konvansiyonel hidrojel KL kullanımında azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (101, 102). Ancak Golebiowski ve ark. (103) yüksek Dk/t oranına sahip SİHKL kullanımında korneal hassasiyette değişiklik olmadığını göstermişlerdir.

Lum ve ark. (104) yaptıkları bir çalışmada; ortokeratoloji (OK) lensleri, sert gaz geçirgen lensler ve SİHKL kullanımında korneal hassasiyet ve subbazal sinir pleksusu yapısındaki değişiklikleri incelemişlerdir. OK lens kullanımında hem korneal hassasiyetin azaldığını, hem de uzun süreli kullanımında subbazal sinir yoğunluğunun azaldığını göstermişlerdir. Sert gaz geçirgen KL ve SİHKL kullanımında hassasiyette ve sinir pleksusunda farklılık saptamamışlardır.

Murphy ve ark. (102) 40 yumuşak KL, 40 sert gaz geçirgen KL ve 40 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada; lens materyalinden bağımsız olarak KL kullanıcılarında korneal hassasiyetin azalmış olduğunu bu durumun ise KL kullanım süresinden bağımsız olduğunu belirtmişlerdir. Korneal hassasiyetin azalmasında etkili olabilecek olası mekanizmaların; sürekli mekanik stimülasyona bağlı sensöriyel adaptasyon, hipoksinin tetiklediği asidoz ile hücre metabolizmalarının bozulması ve sinir fonksiyonlarının baskılanması şeklinde olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalarla benzer şekilde KL kullanıcılarında korneal hassasiyette ve subbazal sinir pleksusunda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Lopez-de la Rosa ve ark. (105) KL ilişkili rahatsızlıkta korneal hassasiyeti inceledikleri bir çalışmalarında; 47 hidrojel KL kullanıcılarında, semptomatik ve

asemptomatik olan bireyler arasında bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada dikkat çektikleri noktalardan biri ise; kornea hassasiyetine KL çıkarıldıktan 24 saat sonra bakmalarından dolayı hassasiyetin normal olarak ölçülmüş olabileceği şeklindedir. Çünkü Velasco ve ark. (106) bir çalışmalarında, 8 saatlik hidrojel KL kullanımı sonrasında, korneal hassasiyetin 4 saatte tamamen düzeldiğini göstermişlerdir. Lopez-de la Rosa, literatürde bir önceki geceden KL çıkarıldıktan sonra ölçüm alınan çalışmalarda korneal hassasiyetlerde farklılık çıkmadığını vurgulamıştır (105). Bizim çalışmamızda da ölçümler en az 12 saat önce KL çıkarılmasından sonra alınmıştır. Bu faktör de korneal hassasiyette fark çıkmamasında etkili olmuş olabilir.

Ekran kullanımı göz kırpma sayısında azalmaya sebep olması ve gözyaşı filminin evaporasyonunu arttırması sebebiyle kuru göz gelişmesinde etkili faktörlerden biridir (27). Son yıllarda akıllı telefon ve bilgisayar kullanımının artmasıyla birlikte ekran kullanımının kuru göz ile ilişkisi daha önemli bir konu haline gelmiştir. Uchino ve ark. (107) 4393 ofis çalışanı üzerinde yaptıkları geniş bir prevalans araştırmasında; özellikle 4 saatin üzerinde ekran kullanımında kuru göz semptomlarının daha belirgin olduğu (Odds Oranı, 1,68); bu durumun kadınlarda daha sık görüldüğü ve KL kullanımında riskin arttığı (Odds Oranı, 3,91) gösterilmiştir.

Kojima ve ark. (108) KL kullanımı ve ekran kullanımının oküler yüzey etkilerini inceledikleri bir çalışmada; KL kullanıcılarında semptomların 4 kat daha fazla olduğunu ve KL kullanan ve 4 saatin üzerinde ekran kullanan kişilerde gözyaşı menisküs yüksekliğinde belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da KL kullanan grupta ekran kullanım süresi arttıkça Floresein ile boyanmanın daha fazla olduğu görülmüştür.

Özetle bizim çalışmamızda; KL kullanımının oküler yüzeyde ve gözyaşı filminde değişikliklere yol açtığı gösterildi. KL kullanımı ve MBD gelişimi ilişkisi klinik muayenede tam olarak ortaya konulamamış olsa da, meibografik incelemede Meibomian bez yapısında değişiklikler olduğu izlendi. Ekran kullanımı gibi gözyaşı evaporasyonunu arttıran durumlarda, KL kullanıcılarında oküler yüzeyin daha çok etkilendiği, yüzey boyanmasının daha çok olduğu görüldü.

## 6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda, KL kullanımının oküler yüzey üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. KL kullanımında GKZ kısalmakta, oküler yüzey boyanması artmaktadır. OSDI skoru KL kullanıcılarında belirgin olarak daha yüksektir. Schirmer testinde ise KL kullanıcıları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- MBD biyomikroskopik muayenede KL kullanıcılarında anlamlı olarak fazla görülme de, meibografi yöntemi ile Meibomian bezlerde yapısal değişiklikler olduğu gösterilmiştir. KL kullanıcılarında Meiboskor belirgin olarak daha yüksektir.
- Hem KL kullanan grupta hem de kontrol grubunda MBD olan bireylerde, GKZ'de ve oküler yüzey boyanmasında anlamlı olarak farklılık bulunmaktadır.
- KL kullanıcılarında Meiboskorlar, üst ve alt kapağa göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.
- Ekran kullanımı ile KL kullanıcılarında oküler yüzey boyanması daha fazla görülmektedir.
- KL kullanımı ile İVKM ölçümlerinde endotel hücre yoğunluğunun azaldığı ve polimegetizmin arttığı izlenmiştir; ancak bu durum KL kullanım süresi ile ilişkili bulunmamıştır.
- KL kullanımı korneal hassasiyette azalmaya sebep olmamıştır. Aynı zamanda konfokal ölçümlerinde subbazal sinir lifi tabakasında normal popülasyona göre fark bulunmamıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Cope JR, Collier SA, Rao MM, Chalmers R, Mitchell GL, Richdale K, et al. Contact Lens Wearer Demographics and Risk Behaviors for Contact Lens-Related Eye Infections--United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(32):865-70.
2. Swanson MW. A cross-sectional analysis of U.S. contact lens user demographics. *Optom Vis Sci.* 2012;89(6):839-48.
3. Riley C, Young G, Chalmers R. Prevalence of Ocular Surface Symptoms, Signs, and Uncomfortable Hours of Wear in Contact Lens Wearers: The Effect of Refitting with Daily-Wear Silicone Hydrogel Lenses (Senofilcon A). *Eye & Contact Lens.* 2006;32(6):281-6.
4. Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology.* 2009;116(3):379-84.
5. Pritchard N, Fonn D, Brazeau D. Discontinuation of contact lens wear: a survey. *International contact lens clinic (New York, NY).* 1999;26(6):157-62.
6. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci.* 2000;77(1):40-6.
7. Morgan PB, Craig AW, Ioanis GT. Contact Lens Spectrum - International Contact Lens Prescribing in 2015 [Available from: <https://www.clspectrum.com/issues/2016/january-2016/international-contact-lens-prescribing-in-2015>].
8. Efron N, Nichols JJ, Woods CA, Morgan PB. Trends in US Contact Lens Prescribing 2002 to 2014. *Optom Vis Sci.* 2015;92(7):758-67.
9. Nichols JJ, Willcox MD, Bron AJ, Belmonte C, Ciolino JB, Craig JP, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(11):Tfos7-tfos13.

10. Holly FJ. Tear film physiology and contact lens wear. II. Contact lens-tear film interaction. *Am J Optom Physiol Opt.* 1981;58(4):331-41.
11. Rohit A, Willcox M, Stapleton F. Tear lipid layer and contact lens comfort: a review. *Eye Contact Lens.* 2013;39(3):247-53.
12. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Meibomian Gland Dysfunction and Contact Lens Discomfort. *Eye & contact lens.* 2017;43(1):17-22.
13. Baudouin C, Irkec M, Messmer EM, Benitez-Del-Castillo JM, Bonini S, Figueiredo FC, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta ophthalmologica.* 2018;96(2):111-9.
14. Henriquez AS, Korb DR. Meibomian glands and contact lens wear. *Br J Ophthalmol.* 1981;65(2):108-11.
15. Ong BL. Relation between contact lens wear and Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci.* 1996;73(3):208-10.
16. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(4):1319-28.
17. Young G, Chalmers R, Napier L, Kern J, Hunt C, Dumbleton K. Soft contact lens-related dryness with and without clinical signs. *Optom Vis Sci.* 2012;89(8):1125-32.
18. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea.* 2004;23(8):762-70.
19. Jacob JT. Biocompatibility in the development of silicone-hydrogel lenses. *Eye Contact Lens.* 2013;39(1):13-9.
20. Nicolson PC, Vogt J. Soft contact lens polymers: an evolution. *Biomaterials.* 2001;22(24):3273-83.
21. Efron N. *Contact Lens Practice E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2016.

22. FONN D. Targeting Contact Lens Induced Dryness and Discomfort: What Properties Will Make Lenses More Comfortable. *Optometry Vision Sci.* 2007;84(4):279-85.
23. Holden BA, Mertz GW. Critical oxygen levels to avoid corneal edema for daily and extended wear contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25(10):1161-7.
24. Şengör T. Yumuşak kontakt lensler. *TOD 35 Nisan Kurs Kitabı.* Ankara, 2015;315-21.
25. Thai LC, Tomlinson A, Doane MG. Effect of contact lens materials on tear physiology. *Optom Vis Sci.* 2004;81(3):194-204.
26. King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM. The thickness of the tear film. *Curr Eye Res.* 2004;29(4-5):357-68.
27. Craig JP, Willcox MD, Argueso P, Maissa C, Stahl U, Tomlinson A, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens interactions with the tear film subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(11):Tfos123-56.
28. Isreb MA, Greiner JV, Korb DR, Glonek T, Mody SS, Finnemore VM, et al. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test. *Eye (Lond).* 2003;17(1):79-83.
29. McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1997;95:79-88; discussion -93.
30. Butovich IA, Uchiyama E, McCulley JP. Lipids of human meibum: mass-spectrometric analysis and structural elucidation. *Journal of lipid research.* 2007;48(10):2220-35.
31. Gasson A, Morris JA. *The Contact Lens Manual E-Book: Elsevier Health Sciences;* 2010.



32. Collins M, Heron H, Larsen R, Lindner R. Blinking patterns in soft contact lens wearers can be altered with training. *Am J Optom Physiol Opt.* 1987;64(2):100-3.
33. McMonnies CW. Incomplete blinking: exposure keratopathy, lid wiper epitheliopathy, dry eye, refractive surgery, and dry contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye.* 2007;30(1):37-51.
34. Doughty MJ. Consideration of three types of spontaneous eyeblink activity in normal humans: during reading and video display terminal use, in primary gaze, and while in conversation. *Optom Vis Sci.* 2001;78(10):712-25.
35. Fink BA, Hill RM, Carney LG. Corneal oxygenation: blink frequency as a variable in rigid contact lens wear. *Br J Ophthalmol.* 1990;74(3):168-71.
36. Abelson MB, Holly FJ. A tentative mechanism for inferior punctate keratopathy. *Am J Ophthalmol.* 1977;83(6):866-9.
37. Guillon M, Styles E, Guillon J-P, Maïssa C. Preocular tear film characteristics of nonwearers and soft contact lens wearers. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry.* 1997;74(5):273-9.
38. Maruyama K, Yokoi N, Takamata A, Kinoshita S. Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(8):2563-8.
39. Varikooty J, Keir N, Simpson T. Estimating tear film spread and stability through tear hydrodynamics. *Optom Vis Sci.* 2012;89(8):E1119-24.
40. Chui WS, Cho P, Brown B. Soft contact lens wear in Hong Kong-Chinese: predicting success. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2000;20(6):480-6.
41. Tomlinson A, Cedarstaff TH. Tear evaporation from the human eye: the effects of contact lens wear. *Journal of the British Contact Lens Association.* 1982;5(4):141-7.
42. Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkec M, Benitez del Castillo J, et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1168-76.

43. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *The Ocular Surface*. 2017;15(3):438-510.
44. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C-K, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface*. 2017;15(3):276-83.
45. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):404-37.
46. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75-92.
47. Calonge M, Enriquez-de-Salamanca A, Diebold Y, Gonzalez-Garcia MJ, Reinoso R, Herreras JM, et al. Dry eye disease as an inflammatory disorder. *Ocular immunology and inflammation*. 2010;18(4):244-53.
48. Dastjerdi MH, Dana R. Corneal nerve alterations in dry eye-associated ocular surface disease. *International ophthalmology clinics*. 2009;49(1):11-20.
49. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Abelenda D, Oubina B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2601-6.
50. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*. 2012;31(5):472-8.
51. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(4):1922-9.
52. Cox SM, Nichols JJ. The neurobiology of the meibomian glands. *Ocul Surf*. 2014;12(3):167-77.
53. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6125-30.

54. Irkec MT, Group TOS. Reliability and Validity of Turkish Translation of the Ocular Surface Disease Index (OSDI) in Dry Eye Syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(13):408-.
55. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea*. 2000;19(4):483-6.
56. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Survey of ophthalmology*. 2001;45 Suppl 2:S221-6.
57. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The Ocular Surface*. 2017;15(3):539-74.
58. Lemp MA, Holly FJ, Iwata S, Dohlman CH. The precorneal tear film. I. Factors in spreading and maintaining a continuous tear film over the corneal surface. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 1970;83(1):89-94.
59. Abelson MB, Ousler GW, 3rd, Nally LA, Welch D, Krenzer K. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Advances in experimental medicine and biology*. 2002;506(Pt B):1121-5.
60. Mooi JK, Wang MTM, Lim J, Muller A, Craig JP. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Cont Lens Anterior Eye*. 2017;40(3):170-4.
61. Wang MT, Murphy PJ, Blades KJ, Craig JP. Comparison of non-invasive tear film stability measurement techniques. *Clin Exp Optom*. 2018;101(1):13-7.
62. Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea*. 2013;32(5):716-21.
63. Bron AJ, Argueso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin Eye Res*. 2015;44:36-61.
64. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22(7):640-50.

65. Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. *Eye Contact Lens*. 2008;34(1):61-4.
66. Villani E, Baudouin C, Efron N, Hamrah P, Kojima T, Patel SV, et al. In vivo confocal microscopy of the ocular surface: from bench to bedside. *Curr Eye Res*. 2014;39(3):213-31.
67. Rahman EZ, Lam PK, Chu CK, Moore Q, Pflugfelder SC. Corneal Sensitivity in Tear Dysfunction and its Correlation With Clinical Parameters and Blink Rate. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(5):858-66.e5.
68. Nepp J, Wirth M. Fluctuations of Corneal Sensitivity in Dry Eye Syndromes-A Longitudinal Pilot Study. *Cornea*. 2015;34(10):1221-6.
69. Li N, Deng XG, He MF. Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(4):478-81.
70. Arita R, Inoue K, Koo A, Amano S. A Novel Non-Contact Meibography Using an Infrared Filter and Camera. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(13):5658-.
71. Ngo W, Srinivasan S, Jones L. Historical overview of imaging the meibomian glands. *Journal of Optometry*. 2013;6(1):1-8.
72. Pult H, Nichols JJ. A review of meibography. *Optom Vis Sci*. 2012;89(5):E760-9.
73. Pult H. Meibography in clinical practice. *Ophthalmology Times Europe*. 2012.
74. Pult H, Riede-Pult B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Cont Lens Anterior Eye*. 2013;36(1):22-7.
75. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*. 2000;118(5):615-21.

76. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(11):4753-61.
77. Hom MM, Bruce AS. Prelens tear stability: relationship to symptoms of dryness. *Optometry (St Louis, Mo).* 2009;80(4):181-4.
78. Kojima T, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Wakamatsu TH, Uchino M, Fukagawa K, et al. Effect of controlled adverse chamber environment exposure on tear functions in silicon hydrogel and hydrogel soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):8811-7.
79. Faber E, Golding TR, Lowe R, Brennan NA. Effect of hydrogel lens wear on tear film stability. *Optom Vis Sci.* 1991;68(5):380-4.
80. Chalmers RL, Begley CG. Dryness symptoms among an unselected clinical population with and without contact lens wear. *Contact Lens and Anterior Eye.* 29(1):25-30.
81. Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, Sweeney D, Willcox MD. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(12):5116-24.
82. Muselier-Mathieu A, Bron AM, Mathieu B, Souchier M, Brignole-Baudouin F, Acar N, et al. Ocular surface assessment in soft contact lens wearers; the contribution of tear osmolarity among other tests. *Acta ophthalmologica.* 2014;92(4):364-9.
83. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient factors associated with corneal staining. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(2):1127-37.
84. Nichols KK, Mitchell GL, Simon KM, Chivers DA, Edrington TB. Corneal staining in hydrogel lens wearers. *Optom Vis Sci.* 2002;79(1):20-30.
85. Villani E, Ceresara G, Beretta S, Magnani F, Viola F, Ratiglia R. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5215-9.

86. Alghamdi WM, Markoulli M, Holden BA, Papas EB. Impact of duration of contact lens wear on the structure and function of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2016;36(2):120-31.
87. Machalinska A, Zakrzewska A, Adamek B, Safranow K, Wiszniewska B, Parafiniuk M, et al. Comparison of morphological and functional meibomian gland characteristics between daily contact lens wearers and nonwearers. *Cornea.* 2015;34(9):1098-104.
88. Ong BL, Larke JR. Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1990;10(2):144-8.
89. Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR. Prevalence of Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci.* 1990;67(9):710-2.
90. Pucker AD, Jones-Jordan LA, Li W, Kwan JT, Lin MC, Sickenberger W, et al. Associations with Meibomian Gland Atrophy in Daily Contact Lens Wearers. *Optom Vis Sci.* 2015;92(9):e206-13.
91. Doughty MJ, Aakre BM, Ystenaes AE, Svarverud E. Short-term adaptation of the human corneal endothelium to continuous wear of silicone hydrogel (lotrafilcon A) contact lenses after daily hydrogel lens wear. *Optom Vis Sci.* 2005;82(6):473-80.
92. Bansal A, Mustonen R, McDonald M, editors. High resolution in vivo scanning confocal microscopy of the cornea in long term contact lens wear. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 1997: Lippincott-Raven Publ 227 East Washington Sq, Philadelphia, Pa 19106.
93. Efron N. Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2007;26(4):398-436.
94. Lee JS, Park WS, Lee SH, Oum BS, Cho BM. A comparative study of corneal endothelial changes induced by different durations of soft contact lens wear. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239(1):1-4.

95. Connor CG, Zagrod ME. Contact lens-induced corneal endothelial polymegathism: functional significance and possible mechanisms. *Am J Optom Physiol Opt.* 1986;63(7):539-44.
96. Schoessler JP, Woloschak MJ, Mauger TF. Transient endothelial changes produced by hydrophilic contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt.* 1982;59(9):764-5.
97. Hollingsworth J, Perez-Gomez I, Mutalib HA, Efron N. A population study of the normal cornea using an in vivo, slit-scanning confocal microscope. *Optometry Vision Sci.* 2001;78(10):706-11.
98. Mustonen RK, McDonald MB, Srivannaboon S, Tan AL, Doubrava MW, Kim CK. Normal human corneal cell populations evaluated by in vivo scanning slit confocal microscopy. *Cornea.* 1998;17(5):485-92.
99. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves in soft contact lens wear. A comparative study using confocal microscopy. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2003;23(2):163-74.
100. Patel SV, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Confocal microscopy in vivo in corneas of long-term contact lens wearers. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2002;43(4):995-1003.
101. Millodot M. Effect of the length of wear of contact lenses on corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1976;54(6):721-30.
102. Murphy PJ, Patel S, Marshall J. The effect of long-term, daily contact lens wear on corneal sensitivity. *Cornea.* 2001;20(3):264-9.
103. Golebiowski B, Papas EB, Stapleton F. Corneal and conjunctival sensory function: the impact on ocular surface sensitivity of change from low to high oxygen transmissibility contact lenses. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2012;53(3):1177-81.
104. Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Reduced Corneal Sensitivity and Sub-Basal Nerve Density in Long-Term Orthokeratology Lens Wear. *Eye Contact Lens.* 2017;43(4):218-24.

105. Lopez-de la Rosa A, Martin-Montanez V, Lopez-Miguel A, Calonge M, Enriquez-de-Salamanca A, Gonzalez-Garcia MJ. Corneal Sensitivity and Inflammatory Biomarkers in Contact Lens Discomfort. *Optom Vis Sci.* 2016;93(8):892-900.
106. Velasco MJ, Bermúdez FJ, Romero J, Hita E. Variations in corneal sensitivity with hydrogel contact lenses. *Acta ophthalmologica.* 1994;72(1):53-6.
107. Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1982-8.
108. Kojima T, Ibrahim OM, Wakamatsu T, Tsuyama A, Ogawa J, Matsumoto Y, et al. The impact of contact lens wear and visual display terminal work on ocular surface and tear functions in office workers. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(6):933-40.