

Kuru Göz Oluşum Mekanizması ve Sınıflandırılması

Doç.Dr. Canan Aslı UTİNE*

Özet

Kuru göz sendromunun (KGS) güncel tanımı “oküler yüzeye potansiyel hasarı olabilecek, rahatsızlık hissi, görsel bozukluk ve gözyaşı filminin dayanıksızlığına neden olan, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok-faktörlü bir hastalığı” olarak yapılmıştır. Gözyaşı filminin artmış ozmolaritesi ve oküler yüzeyin inflamasyonu ile birliktedir. Tüm dünyada erişkin popülasyonun üçte birine varan oranlarda KGS görülebildiği tahmin edilmektedir. KGS'nin immünopatogenik temeli, lakrimal fonksiyonel birimin herhangi bir bileşeninin inflamatuvar hastalığı veya hasarına ikincil gözyaşı film tabakasının durağanlığının bozulması ve hiperozmolaritesini içerir. Sonuçta oluşan inflamatuvar kısır döngü, kendini kuru göz olarak gösteren oküler yüzey hastalığına yol açabilir. KGS, sadece verdiği rahatsızlığa bağlı olarak hayat kalitesini azaltmakla kalmaz; özellikle altta yatan sistemik inflamatuvar süreç varlığında, korneada ülser oluşumu ve erime gibi komplikasyonlar ile görmeyi tehdit eder. KGS patogeneziindeki inflamatuvar elemanlar hem hücreler (lenfositler, dendritik hücreler, langerhans hücreleri, makrofajlar, T hücreleri (Th1, Th17, Treg) gibi antijen sunan hücreler ve oküler yüzey epitel hücreleri) hem de inflamatuvar medyatörlerdir (sitokinler, kemokinler ve reseptörleri, matrix metalloproteinazlar ve salgılanan fosfolipazlar). Günümüzde HLA-DR-pozitif hücrelerin ve gözyaşı sitokin ekspresyonunun, KGS şiddetinin sınıflandırılması, oluşma mekanizmalarının araştırılması ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için minimal invazif objektif biyo-işaretleyiciler olarak araştırılmaktadır. Oftalmoloji pratiğinde KGS'nin “aköz yetmezlik” ve “hiperevaporatif” tipler olarak sınıflanması benimsenmiştir. Ancak sıklıkla bu iki tip, etyopatogenez ve klinik tabloda birbiri ile kesişirler.

Anahtar Kelimeler: Kuru göz sendromu, İmmünopatogenez, Sınıflandırma

The Pathophysiology and Classification of Dry Eye

Abstract

Dry eye syndrome (DES) has been recently defined as “a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the ocular surface.” It is accompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface. It is estimated that one third of the adult population in the whole world has DES. The immunopathogenic basis of the DES involves impaired stability and hyperosmolarity of the tear film secondary to the inflammatory disease or damage of any component of the lacrimal functional unit. The resultant inflammatory vicious cycle can lead to ocular surface disease that manifests itself as dry eye. DES, not only impairs the quality of life with the discomfort it causes, but also threatens vision by complications like corneal ulceration or melting, particularly in case of underlying inflammatory processes. The inflammatory members in DES pathogenesis involve both cells (lymphocytes, dendritic cells, langerhans cells, macrophages, antigen presenting cells like T cells (TH1, Th17, Treg) and ocular surface epithelial cells) and inflammatory mediators (cytokines, chemokines and their receptors, matrix metalloproteinases and secreted phospholipases). Today, HLA-DR-positive cells and tear cytokine expression are being studied as minimally invasive objective bio-markers, for their role in DES severity classification, research on mechanism of DES development, and evaluation of the treatment responses. In ophthalmology practice, DES classification as “aqueous deficiency” and “hyperevaporative” types has been internalized. However frequently these two types overlap both in etiopathogenesis and clinical picture.

Keywords: Dry eye syndrome, Immunopathogenesis, Classification

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir

Yazışma Adresi: Canan Aslı Utine, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir
e-posta: cananutine@gmail.com

Giriş

Kuru göz sendromunun (KGS) güncel tanımı “oküler yüze potansiyel hasarı olabilecek, rahatsızlık hissi, görsel bozukluk ve gözyaşı filminin dayanıksızlığına neden olan, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok-faktörlü bir hastalığı” olarak yapılmıştır. Gözyaşı filminin artmış ozmolaritesi ve oküler yüzeyin inflamasyonu ile birlikte dir.¹ Aslında patolojik olarak kuru göz, ilk defa 80 yıl önce “keratokonjonktivitis sikka” olarak tanımlanmış tır.^{1,2} Ancak bu durumun keratit yokluğunda da ortaya çıkabilen KGS ile birebir aynı durumu tanımlamadığı bilinmektedir.³ Nitekim 2006 yılında kuru gözü daha detaylı sınıflamak üzere toplanan Delphi paneli, sendromun adını patofizyolojik olayları daha doğru olarak yansıtan “Disfonksiyonel gözyaşı sendromu” olarak değiştirdi.⁴ Yine de KGS terimi literatürde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kuru göz sendromu alanında uzun süredir yapılan çalışmalar sadece tanımında değil, etyopatogenezi hakkında da bilinmeyenlerin açığa çıkarılmasına yardımcı olduysa da, çok değişkenli doğası nedeniyle halen sınıflandırma, tanı koyma ve şiddetinin derecelendirilmesi alanlarında zorluklar mevcuttur. Daha etkin tedavi algoritmalarının geliştirilebilmesi için, hastalığın oluşum mekanizmasının ve farklı alt gruplarının iyi anlaşılmasında yarar vardır.

Kuru göz sendromu neden önem taşır?

Kuru göz sendromu sık görülen ve hayat kalitesini an-

lamlı derecede düşüren bir rahatsızlıktır. Aslında KGS insidansı, çalışılan toplumun yaşı ve tanı koymak için değerlendirilen bulgu/belirtiler ile anlamlı derecede değişir. Tüm dünyada erişkin popülasyonun %6-34'nün KGS'den etkilendiği tahmin edilmektedir.^{5,6} Genel oftalmoloji kliniklerine başvuran hastaların, tahminen %25'i KGS belirtileri bildirmektedir.⁷ Beaver Dam Çalışması'nda ise insidansı %13 bulunmuştur.⁸ Ülkemizde maalesef bu konuda yapılmış geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir.

Kuru göz sendromu prevalansının, toplumun yaşlanması, değişen yaşam stilleri (özellikle suni aydınlatma ve klimalar), bilgisayar ve kontakt lenslerin geniş kullanımını içeren pek çok faktöre bağlı olarak arttığı düşünülmektedir. İlerlemiş yaş ve kadın cinsiyeti, KGS için iki en önemli risk faktörüdür. Bunları sistemik durumlar, belli ilaçların kullanımı ve hormonal dengesizlik takip eder (Tablo 1). Beaver Dam Çalışması'nda, KGS gelişimi açısından önemi istatistiksel olarak gösterilen bağımsız faktörler artrit hikayesi, geçmişte ve şimdi sigara içilmesi, kafein kullanımı, tiroid hastalığı, gut hastalığı hikayesi, diabetes mellitus, geçmişte ve şimdi multivitamin kullanımı olarak saptanmıştır.⁹ KGS, sadece verdiği rahatsızlığa bağlı olarak hayat kalitesini azaltmakla kalmaz; özellikle Sjögren sendromu gibi altta yatan sistemik inflamatuvar süreç varlığında, korneada ülser oluşumu ve erime gibi komplikasyonlar ile görmeyi tehdit eder.

Tablo 1: Kuru göz sendromu için risk faktörleri ¹

Yüksek Seviyede Kanıt	Orta Seviyede Kanıt	Düşük Seviyede Kanıt
Yaş Kadın cinsiyeti Menopoz sonrası östrojen tedavisi Antihistaminikler Kollajen damar hastalıkları Keratorefraktif tedavi Radyasyon Hematopoetik kök hücre transplantasyonu Vitamin A yetmezliği Hepatit C Androjen yetersizliği	İlaçlar (Beta-blokörler, trisiklik antidepressanlar, seçici serotonin geri-alım inhibitörleri, diüretikler) Diabetes mellitus HIV/HTLV1 enfeksiyonu Sistemik kemoterapi Geniş insizyonla katarakt cerrahisi Keratoplasti İsotretinoin Düşük hava nemliliği Sarkoidoz Over disfonksiyonu	Sigara içilmesi Hispanik etnik köken Antikolinergik ilaçlar (Anksiyolitikler, antipsikotikler) Alkol Menopoz Botulinum toksin enjeksiyonu Akne Gut Oral kontraseptifler Hamilelik

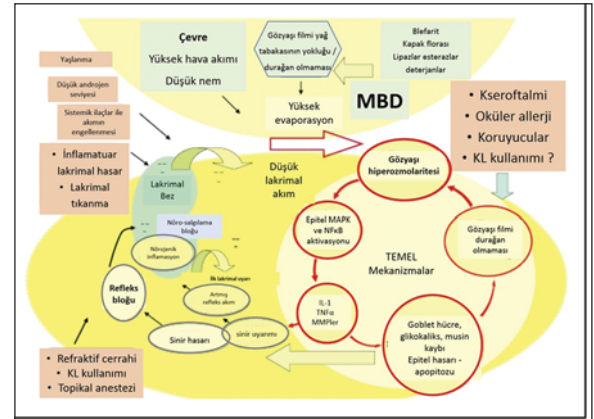
Kuru göz sendromunun temeli inflamasyondur

Oküler yüzey (kornea, konjonktiva, aksesuar lakrimal bezler), kirpikli kenardaki meibum bezleri, ana lakrimal bez ve bunlar arasındaki inervasyon (aférent duyu sinirleri, eferent otonomik ve motor sinirler ve gözyaşı salgılayan bezler) bir "Lakrimal Fonksiyonel Birim (LFB)" oluşturur. Bu birimin herhangi bir bileşeninin hastalığı veya hasarı gözyaşı film tabakasının durağanlığını bozabilir ve kendini kuru göz olarak gösteren oküler yüzey hastalığına yol açabilir. Azalmış gözyaşı salgılanması, göz yüzeyinden gecikmiş yıkanma, bozulmuş gözyaşı içeriği ve gözyaşı hiperozmolaritesi nedeniyle ikincil olarak veya geçirilmiş LASIK cerrahisi, glokom ilaçları gibi koruyucu içeren topikal damlaların kronik kullanımı gibi başka sebeplerden birincil olarak gözyaşı film tabakasının durağanlığının bozulmasını, oküler yüzey inflamasyonu takip eder. İrritasyona cevap olarak refleks gözyaşı salgılanması ilk kurtarıcı mekanizmadır ancak zamanla kronik salgılama disfonksiyonuna ve kornea duyusunun azalmasına eşlik eden inflamasyon, bu refleks cevabın körelmesine ve sonuçta gözyaşı film tabakası durağanlığının daha fazla kaybına neden olur.

Günümüzde KGS, gözyaşının sadece lakrimal bezden yetersiz salgılanması veya kalitesindeki bozulma olarak değil, tüm oküler yüzey ve göz kapaklarını içine alan LFB'nin tümünün veya bazı kısımlarının bir inflamatuvar hastalığı olarak kabul edilmektedir.¹⁰ KGS, otoimmün hastalıklarla pek çok ortak yön barındıran bir inflamatuvar hastalık olarak kabul edilir.^{10,11} Nitekim Akpek ve ark.¹² retrospektif olarak 220 kuru göz hastasının %25,9'unda altta yatan bir romatolojik durum olduğunu bildirmişlerdir. KGS patogenezi ve kendini gösterişi çok faktörlü olduğu için belirti ve bulguları da hastadan hastaya çok farklı olabilir.

İnflamasyonun KGS patogenezinde temel mekanizma olduğu, doku kültürlerinde, hayvan modellerinde ve hastalar üzerinde açıkça gösterilmiştir. Patojenetik tetikleyici mekanizma, (çevresel faktörler, enfeksiyon, endojen stres, antijenler, genetik faktörler gibi) oküler yüzeye yönelik bir çeşit stres olmaktadır. Proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), oküler yüzey ve lakrimal bezi istila

edecek oto-reaktif yardımcı T hücrelerinin çoğalmasına neden olurlar.^{10,13} Sonuçta, oküler yüzey hasarı ve inflamasyonun kısır döngüsü meydana gelir.¹⁴ Bu kısır döngü kendi içinde hem lakrimal bez hasarına, hem meibum bez disfonksiyonuna, hem de oküler yüzey hasarına yol açan başka kısır döngüler de barındırır (Şekil 1). Kuru gözün gelişimi ile birlikte, başka faktörler de bu başlangıç inflamatuvar olayları artırır. Hastalığın kronik doğası, immün mekanizmaların düzenlenmesinde bozukluk nedeniyle inflamasyonun durmadan devam ettiğini, beraberinde de hem doğuştan (innate) hem adaptif immün cevaplarda bozulmalar meydana geldiğini düşündürmektedir. KGS'de oküler yüzeyin direkt antiinflamatuvar tedavisinin başarısı da buradan kaynaklanır. Günümüzde oküler yüzeydeki gözyaşı miktarının değerlendirilmesinden ziyade inflamasyon işaretlerinin takip edilmesinin, hastalığın tanısı, sınıflandırılması, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve yeni tedaviler geliştirilmesi için önem taşıdığı farkedilmiştir.¹⁵



Şekil 1: İnflamatuvar kuru göz sendromunun kısır döngüsü

Kuru göz sendromunun temel mekanizmaları gözyaşı hiperozmolaritesi ve gözyaşı film tabakasının durağan olmamasıdır. Temel mekanizmaların altında yatan süreç, oküler yüzey inflamasyondur.

İnflamasyon, damarlı dokuların zararlı olabilecek uyarılara (patojenler, hasar görmüş hücreler veya irritanlar gibi) karşı verdiği bir karmaşık biyolojik cevaptır.¹⁶ Bu şekilde, organizmanın zarar verecek uyarıyı uzaklaştırıp, iyileşme sürecini başlatma adına koruyucu bir

girişimidir. Hücrel ve moleküler seviyede inflamasyon, artmış immün hücre infiltrasyonu ve sitokinler gibi sıvı medyatörler ile gerçekleşir. Hücrel bileşenler lökositler, granülositler ve epitel hücreleridir. Lökositler normal olarak kanda bulunur ve inflamasyona katılabilmeleri için ekstrasvazasyon ile inflame dokuya geçmeleri gerekir. Granülositler, inflamatuvar cevabı geliştiren ve koruyan enzimatik granülleri ve inflamatuvar medyatörleri salgırlar. Epitel hücreleri, patojenlerin ve zararlı iritanların invazyonuna karşı vücudu korumak için doğuştan gelen (innate) immün korumanın ilk yanıtını sağlarlar. Akut inflamasyon genellikle granülositler tarafından gerçekleşirken, kronik inflamasyonda mononükleer hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlar yer alır. Akut inflamasyonun klasik bulguları ağrı, sıcaklık artışı, şişme ve fonksiyon kaybı olarak bilinirse de, aslında inflamasyon tipik belirtileri yokken de sağlıklı tehdit edebilir.

Kuru göz sendromu patogenezindeki inflamatuvar elemanlar hem hücreler hem medyatörlerdir. Hücreler esas olarak lenfositler, dendritik hücreleri langerhans hücreleri, makrofajlar ve T hücreleri (Th1, Th17, Treg) gibi antijen sunan hücrelerdir. Kornea ve konjonktivanın epitel hücreleri de inflamasyona katılır. Klinik araştırmalar, insan lökosit antijenlerinden HLA-DR-pozitif hücrelerin KGS'de biyo-işaretleyici olarak kullanılabilirliğini öne sürmektedir.¹⁷ KGS'deki inflamatuvar medyatörler ise sık rastlanan inflamatuvar sitokinler, Th1-ilişkili ve Th17-ilişkili sitokinler, kemokinler ve reseptörleri, MMPler ve salgılanan fosfolipazlardır.¹⁸ HLA-DR-pozitif hücreler gibi gözyaşı sitokin ekspresyonu da, KGS şiddetinin sınıflandırılması, oluşma mekanizmalarının araştırılması ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi için minimal invazif objektif biyo-işaretleyiciler olarak kullanılabilir.¹⁹

Gözyaşı hiperozmolaritesi de, oküler yüzeyde inflamasyonun ve kuru gözü oluşturan olayların başlangıcı olarak kabul edilir. Gözyaşı hiperozmolaritesi, açıkta kalan oküler yüzeyden su buharlaşmasının, düşük aköz gözyaşı akımının veya bu iki durumun bir bileşenin sonucu olarak oluşabilir ve oküler yüzeyin ve epitel hücrelerinin hiperozmolaritesine neden olur. Böylece epitel yüzeyinde mitojen aktive protein (MAP)-kinazların ve nükleer faktör (NFκB) sinyal

yollarının katıldığı bir inflamatuvar olaylar zinciri ile oküler yüzeydeki inflamatuvar hücrelerden salgılanan veya onları aktive eden inflamatuvar sitokinler (interlökinler IL-1α, IL-1β, tümör nekroz faktörü TNF-α ve MMP'ler) ortaya çıkar. Bu inflamatuvar olaylar goblet hücreleri dahil yüzey epitel hücrelerinin apoptotik ölümüne neden olur. Goblet hücre hasarı kronik inflamasyonun etkileri ile direkt olarak ilişkilidir ve oküler yüzeyde goblet hücre hasarı ile jel musini MUC5AC seviyesinin azalması her tipte kuru gözün ortak bir özelliğidir.¹

Ayrıca KGS etyolojisinde seks hormonlarının rolünü doğrulayan pek çok kanıt bulunmaktadır.¹ Düşük androjen ve yüksek östrojen seviyeleri kuru göz için risk faktörüdür. Biyolojik olarak aktif androjenler, lakrimal ve meibum bez fonksiyonlarını destekler. Kadın cinsiyet ve menopoz sonrası östrojen tedavisinin ve erkeklerde prostat kanseri nedeniyle anti-androjen tedavinin kuru göz için risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Kuru göz sınıflaması

Oftalmoloji pratiğinde KGS'nin "aköz yetmezlik-lakrimal bezden azalmış gözyaşı üretimi nedeniyle kuru göz" ve "hiperevaporatif - lakrimal bezden gözyaşı üretimi normal iken, gözyaşı filminin artmış buharlaşması nedeniyle kuru göz" şeklinde sınıflanması benimsenmiştir.^{1,20} KGS hastalarının yaklaşık %10'unda tek başına aköz yetmezlik tablosu görülür.²¹ En sık olarak meibum bez disfonksiyonu nedeniyle ortaya çıkan evaporatif tip KGS ve aköz yetmezlik / hiperevaporatif karışık tip KGS ise olguların %80'inden fazlasını kapsamaktadır.²² Gerçekte her iki mekanizmayla oluşan KGS'de de oküler yüzey inflamasyonu etyopatogenezin temelinde yer almaktadır. Uluslararası Kuru Göz Çalıştay'ının 2007 yılında yayınladığı detaylı kuru göz sınıflaması Tablo 2-4'te verilmiştir.

Aköz yetmezliğine bağlı KGS, lakrimal bez hasarı / yokluğuna bağlı ortaya çıkmakta olup, klinik olarak ciddi sonuçları olabilir. Sjögren Sendromu ve Sjögren Sendromu olmayan olarak iki alt grupta incelenir¹ (Tablo 2).

Sjögren Sendromu (SS), diğer isimleriyle Mikulicz hastalığı, Guogerot sendromu, otoimmün ekzokrinopati veya Sikka kompleksi, ilk defa 1933'te İsveçli

Tablo 2: Kuru göz sendromunun temel sınıflaması ¹

Kuru Göz Sendromu	
A. Aköz gözyaşı yetmezliği nedeniyle kuru göz	B. Evaporatif nedenlerle kuru göz
1. Sjögren sendromuna bağlı <ol style="list-style-type: none"> Birincil İkincil <ul style="list-style-type: none"> - Romatoid artrit - Sistemik lupus eritematozus - Sistemik sklerozis 	1. İçsel sebeplerle <ol style="list-style-type: none"> Meibum bezi disfonksiyonu Göz kapaklarının ve kapak-glob komşuluğunun / dinamiğinin bozulması Düşük göz kırpmaya hızı Sistemik tedaviler <ul style="list-style-type: none"> - 13-cis retinoik asit
2. Sjögren sendromu dışı <ol style="list-style-type: none"> Birincil lakrimal bez yetersizlikleri İkincil lakrimal bez yetersizlikleri Lakrimal bez kanallarında tıkanıklık Refleks hipo-sekresyon 	2. Dışsal sebeplerle <ol style="list-style-type: none"> Oküler yüzey bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> - Vitamin A yetersizliği - Topikal ilaçlar, koruyucu maddeler Kontakt lens kullanımı Allerjik konjonktivit

Tablo 3: Sjögren sendromu dışı kuru göz sendromu ile ilişkili durumlar ¹**Birincil lakrimal bez yetersizlikleri**

Yaşa bağlı kuru göz

Konjenital alakrimi (lakrimal bez olmaması)

Ailevi disotonomi

İkincil lakrimal bez yetersizlikleri

Lakrimal bez infiltrasyonu

Sarkoidoz

Lenfoma

AIDS

Grefon vs alıcı hastalığı

Lakrimal bez ablasyonu

Lakrimal bez denervasyonu

Lakrimal bez kanallarında tıkanıklık

Trahom

Sikatriyel pemfigoid ve müköz membran pemfigoid

Eritema multiforme

Kimyasal ve termal yanıklar

Refleks hipo-sekresyon

Refleks duyu bloğu

Kontakt lens kullanımı

Diyabet

Nörotrofik keratit

Refleks motor bloğu

Yedinci kranial sinir hasarı

Çoklu nöromatozis

Sistemik ilaçlara maruziyet

göz hekimi Henrik Sjögren tarafından tanımlanan, tükürük ve gözyaşı bezlerinin lenfositik infiltrasyon ile hasarı sonucunda kserostomi (kuru ağız) ve kerato-

konjonktivitis sikka gelişimi ile karakterize bir kronik, sistemik otoimmün hastalıktır. Kutanoz, respiratuvar, renal, hepatik, nörolojik ve vasküler sistem tutulumu olabilir. Birincil veya romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza, Wegener granülo-matozu, sistemik skleroz, primer biliyer skleroz, karışık bağ dokusu hastalığı, gizli tiroid göz hastalığı gibi otoimmün hastalıklara ikincil ortaya çıkabilir. Birincil SS, ikincil SS'ye göre daha belirgin ekstrasplandüler belirtiler ve daha ağır lenfositlerle ilgili bozukluklar gösterir.¹

Sjögren Sendromu patogeneğinde öne çıkan iki ana otoimmün mekanizma B lenfosit hiperaktivitesi ile inflamatuvar yanıt oluşumu ve ekzokrin bezlerin fokal T lenfositik infiltrasyonudur. Salgı bezi epitel hücrelerindeki hasarı başlatan ilk tetikleyici faktör, Epstein-Barr virüsü, Coxsackie virüsleri, Hepatit C virüsü, retro- veya enterovirüsler gibi bir viral hastalık, diğer enfeksiyöz ajanlar, henüz tanımlanmamış tetikleyici ajanlar ve/veya genetik yatkınlık temelinde tükürük bezi epitel hücrelerine hasar olabilir. Viral antijenler ve otoantijenlerden türeyen peptitler, epitelyal hücrelerin sitoplazmasında sınıf-2 doku antijenleri ile birleşir ve ardından HLA-antijen bileşkeleri olarak epitel hücre yüzeyinde sunulurlar. HLA-antijen bileşkelerini tanıyan CD4+ T hücreleri, interferon (IFN)- γ , interlökin (IL)-2 gibi sitokinler salgılar. Bunun sonucunda T hücrelerinden salgılanan sitokinler, B hücrelerinin akti-

vasyonunu ve böylece inflamatuvar yanıtı başlatırlar. HLA-DR-bağımsız (doğuştan olan) immün sistem, salgı bezi içine lenfoid migrasyonunu yönlendiren kemokinlerin salınımı ve adezyon moleküllerinin artırılması ile glandüler vasküler endotelde değişikliklere neden olur. Bunun takibinde salgı bezinin HLA-bağımlı (edinilmiş) immün sisteme ait lenfositler ile infiltrasyonu ve salgı bezi içindeki lenfositlerin aktivasyonu, ardakalan glandüler dokunun sitokinler, oto-antikörler ve MMP'ler ile hücrel tahribatı ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. Gözyaşı ve tükrük bezlerinin lenfosit ve plazma hücrelerince infiltrasyonu ile "selim lenfoepitelyal lezyon"lar ortaya çıkar. Ayrıca bu durum, plazmositik dendritik hücreler tarafından tip I IFN üretimini tetikleyebilir ve glandüler epitel hücrelerinin apoptozu veya nekrozunu uyarır. Bu da, ribonükleoprotein SSA/Ro ve fosfoprotein SSB/La dahil otoantijenleri ortaya çıkarır. SS patogenezinde Th1/Th2 sitokin dengesizliği de suçlanmaktadır. TNF α , IL-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu, hem lakrimal beze karşı immün atağı sürekli kılarak hem de bezin fonksiyonlarını bozarak rol oynar.²³ İmmün cevabın baskılanamaması, kalıcı doku hasarına ve ekzokrin bezlerin fonksiyon kaybına neden olur. Aynı bulgu, solunum, sindirim sistemi, vajina, akciğer, böbrek ve iskelet kasında da görülebilir.

Sjögren Sendromu dışı sebeplerle de aköz yetmezliği tipinde kuru göz de oluşabilir (Tablo 3). Bunlar, SS'ye ait sistemik otoimmün özelliklerin dışlandığı ancak lakrimal disfonksiyonun mevcut olduğu durumlardır. Yaşlanma ile birlikte azalmış gözyaşı hacmi ve akımı, artmış ozmolarite, gözyaşı film tabakası durağanlığında azalma ve meibum yağlarının bileşiminde değişiklikler gerçekleşir. Ancak bu değişikliklerin normal gözlerde de olup olmadığı veya "yaşa bağlı kuru göz"ün ayrı bir hastalık olarak değerlendirilip değerlendirilmemesi gerektiği tartışmalıdır. Yaşla birlikte periduktal fibrozis, interasiner fibrozis, paraduktal kan damarı kaybı ve asiner atrofi gelişebilir. Salgılama kanallarının stenozu da, SS dışı aköz yetmezlik tablosuna neden olabilir.¹

Evaporatif tip kuru göz ise toplumda daha yaygın olarak görülmekte olup, göz kırpmaya refleksinin azalması

veya başka nedenlerle göz kapaklarının açık kalması, kırpık diplerindeki meibum bezlerin fonksiyon bozukluğuna bağlı gözyaşının en dışta bulunan yağlı tabakasının eksik olması gibi sebeplerle gözyaşının olması gerekenden fazla buharlaşmasına bağlı ortaya çıkan kuru gözdür. Meibum bez disfonksiyonu (MBD), KGS'nin en sık sebebidir. Göz kapağı inflamasyonu, mikrobial büyüme, cilt problemleri ve hatta ciddi kornea komplikasyonlarına neden olabilir. Aslında MBD karmaşık, çok faktörlü bir hastalıktır (Tablo 4); göz kapağı inflamasyonu, konjonktiva inflamasyonu, kornea hasarı, mikrobial değişiklikler ve gözyaşı filminin durağan olmaması gibi 5 farklı patofizyolojik mekanizmanın herhangi bir kombinasyonu ile ortaya çıktığı öne sürülmektedir. KGS etyopatogenezini anlatan kısır döngü ile MBD kısır döngüsü pek çok yerde kesişir. MBD kısır döngüsü, mikrobial çoğalmalar ile kendi kendini tetikler. Bu da, meibum erime sıcaklığının artmasına ve meibum bez blokajına neden olarak kısır döngüyü destekler. Meibum bez blokajı, bez yok olması ve inflamasyon noktalarında KGS ve MBD kısır döngülerini direkt olarak birleştirir (Şekil 1). MBD ile gözyaşı filminin durağanlığının kaybı, KGS kısır döngüsüne bir giriş noktası oluşturur; hiperozmolarite ve inflamasyona neden olur. Hiperozmolarite ve inflamasyon, KGS'nin hem sebebi hem sonucudur.²⁴

Meibum bez disfonksiyonuna bağlı kuru göz, pek çok hastalıkla ilişkili olabilmekle beraber, en sık olarak ilerleyen yaş ile birliktelik gösterir.^{1,20} Yirmi - 80 yaşları arasında aktif meibum bez sayısı yarıya iner ve lipid salgılamasını etkileyen anlamlı yapısal anormallikler ortaya çıkar.²⁰ İlerleyen yaşla ortaya çıkan MBD için azalmış androjen ve büyüme hormonu üretimi, artmış insülin direnci, kök hücre fonksiyonunun kaybı ve meibum bezlerinin ilerleyici bir şekilde tıkanmasını takiben fonksiyonda aşağı-düzenleme mekanizmaları öne sürülmektedir.²⁰

Meibum bez disfonksiyonu, SS hastalarında da görülebilmektedir.^{1,20} Bu gerçek aslında her iki tip KGS'de de ortak bir mekanizma olan inflamasyonun rolüne vurgu yapmaktadır. Kuru göz iki ana sınıfın bir tanesinde başlayabilir ancak bu iki sınıf birbirinden tam olarak ayrılamaz; bir sınıfta başlayan olaylar diğer sınıftaki olayları tetikleyebilir veya her iki sınıfa ait me-

kanizmalar birlikte çalışıyor olabilir. Bu da, kuru göz etkileşimlerine ait kısır döngünün bir parçasıdır (Şekil 1). Tüm kuru göz tiplerinin nihayetinde goblet hücre hasarına neden olarak gözyaşı film tabakasının duraganlığında bozulma ve yüzey hasarı ile inflamatuvar olayların tetiklenmesi buna bir örnek olarak verilebilir.

İlaçlara bağlı kuru göz ise depresyon, prostat hiperplazisi, anksiyete, ağrı, hipertansiyon, kardiyak aritmiler gibi hastalıklara yönelik uygulanan sistemik tedavilerin yan etkisi olarak kuru göz/kuru ağız oluşumu veya var olan belirtileri şiddetlendirmesi ile oluşur.²⁵

Son Söz

Kuru göz sendromu günümüzde sadece gözyaşının ek-

sik salgılanması veya göz yüzeyinden fazlaca buharlaşması olarak değil, gözyaşı döngüsünü bir veya birden çok noktada etkileyen bir inflamatuvar süreç olarak ele alınmaktadır. Atherogenezisde damar cidarında kolesterol plaklarının oluşmasıyla, romatoid artritte kırık ve kemik hasarıyla, diyabette insülin yetersizliği veya direnci ile neticelenen inflamatuvar süreçler,¹⁸ lakrimal fonksiyonel birimde gerçekleştiğinde gözyaşının içerik ve kalite yönünden yetersizliği ile özellikle kornea ve göz kapaklarında deformasyonla sonuçlanabilmektedir. Bu gerçekten yola çıkarak, KGS'de tanı yöntemleri, sınıflandırma ve hastalık şiddetinin belirlenmesi, tedavi seçenekleri ve tedaviye yanıtın izlenmesinde büyük değişimlerin gerçekleşeceği bir dönem içerisindeyiz.

Tablo 4: Evaporatif kuru göze neden olan meibum bez hastalıkları ¹

Meibum bez sayısında değişiklik	
<i>Sayıda azalma</i>	Konjenital yetersizlik Edinilmiş meibum bez disfonksiyonu
<i>Yer değiştirme</i>	Distikiazis Distikiazis lenfödem sendromu Metaplazi
Meibum bez disfonksiyonu (MBD)	
<i>Hipersekretuar</i>	Meibum seboresi
<i>Hiposekretuar</i>	Retinoid tedavisi
<i>Tıkayıcı</i>	Birincil veya ikincil Bölgesel veya yaygın Basit veya sikatrisyel Atrofik veya inflamatuvar-dermatozlar ile ilişkili
Basit MBD: Birincil veya aşağıdaki sebeplere ikincil	
<i>Yerel hastalık</i>	Anterior blefarit
<i>Sistemik hastalık</i>	Akne rozasea, seboreik dermatit, atopi, iktiyozis, psöriazis
<i>Sendromlar</i>	Anhidrotik ektodermal displazi, ekto-daktili sendromu, Turner sendromu
<i>Sistemik toksisite</i>	13-cis retinoik asit, çoklu klorinlenmiş bifeniller, epinefrin (tavşanda)
Sikatrisyel MBD: Birincil veya aşağıdaki sebeplere ikincil	
<i>Yerel hastalık</i>	Kimyasal yanıklar, trahom, pemfigoid, eritema multiforme, akne rozasea, vernal keratokonjonktivit, atopik keratokonjonktivit

Kaynaklar

1. 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;5:75-92.
2. Sjögren H. Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca (keratitis filiformis bei hypofunktion der Tranendrüsen). *Acta Ophthalmol* 1933;(11 Suppl 2):1-151.
3. Yokoi N, Kinoshita S, Sakai R, et al. A comparative study between short breakup time dry eye and other disorders giving rise to a short breakup. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52: E-Abstract 3854.
4. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.
5. Clegg JP, Guest JF, Lehman A, et al. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. *Ophthalmic Epidemiol* 2006;13:263-74.
6. The epidemiology of dry eye disease: report of the epidemiology subcommittee of the international dry eye workshop. *Ocul Surf* 2007;5:93-107.
7. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624-31.
8. Schaumburg DA, Sullivan DA, Dana MR. Epidemiology of dry eye syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506:989-98.
9. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmology* 2000;118:1264-8.
10. Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. Dry eye as a mucosal autoimmune disease. *Int Rev Immunol* 2013;32:19-41.
11. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immunemediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol* 2012;130:90-100.
12. Akpek EK, Klimava A, Thorne JE, Martin D, Lekhanont K, Ostrovsky A. Evaluation of patients with dry eye for presence of underlying Sjogren's Syndrome. *Cornea* 2009;28:493-7.
13. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immunemediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol* 2012;130:90-100.
14. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:71-82.
15. Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease (DED) is inflammation. *Eye Contact Lens* 2014;40:248-56.
16. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 beta generation. *Clin Exp Immunol* 2007;147:227-35.
17. Epstein SP, Galaria-Rathod N, Wei Y, Maguire MG, Asbell PA. HLA-DR expression as a biomarker of inflammation for multicenter clinical trials of ocular surface disease. *Exp Eye Res* 2013;111:95-104.
18. Wei Y, Asbell PA. The Core Mechanism of Dry Eye Disease (DED) Is Inflammation. *Eye Contact Lens* 2014;40:248-56.
19. Wei Y, Galaria-Rathod N, Epstein S, Asbell P. Tear Cytokine Profile as a Non-invasive Biomarker of Inflammation for Ocular Surface Diseases: Standard Operating Procedures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:8327-36.
20. Ding J, Sullivan DA. Aging and dry eye disease. *Exp Gerontol* 2012;47:483-90.
21. Akpek EK, Klimava A, Thorne JE, Martin D, et al. Evaluation of patients with dry eye for presence of underlying Sjögren syndrome. *Cornea* 2009;28:493-7.
22. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012;31:472-8.
23. CA Utine, EK Akpek. Sjögren sendromu ve ilişkili kuru göz sendromunun immunopatolojisi. *T Oftalmol Derg* 2010;40:97-106.
24. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P. et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* Published Online First. (January 18, 2016) doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307415.
25. Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012; 2012:285851.