



Sarkoidozda Konjonktival İmpresyon Sitolojisi ve Gözyaşı Filmi Değişiklikleri: Öznel ve Objektif Bir Tanı Çalışması

Conjunctival Impression Cytology and Tear Film Changes in Sarcoidosis: A Subjective and Objective Diagnosis Study

Özgür Eroğul*, Aydın Balcı**, Hamidu Hamisi Gobeka*, Neriman Efe*, Müberra Akdoğan*, Ayşe Yeşim Oral*, Mustafa Doğan*, Çiğdem Özdemir***, Murat Kaşıkçı****, Sinan Saraçlı*****

*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
 **Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
 ***Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
 ****Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Muğla, Türkiye
 *****Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, İstatistik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Öz

Amaç: Başta konjonktival impresyon sitolojisi (İS) olmak üzere subjektif ve objektif tanı testleri kullanarak sarkoidoza bağlı gözyaşı filmi değişikliklerini değerlendirmek ve sonuçları sağlıklı bireylerle karşılaştırmak

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Ocak 2019 ile Ocak 2021 arasında toplanan oküler tutulumu olmayan 57 sarkoidoz hastasının (Grup 1) 57 sağ gözü ile benzer demografik özelliklere sahip 33 sağlıklı bireyin (Grup 2) 33 sağ gözünden elde edilen klinik veriler değerlendirildi. Schirmer I testi, gözyaşı kırılma süresi (GKZ), floresan boyama ve konjonktival İS, kapsamlı bir oftalmolojik muayenenin ardından konjonktival ve kornea muayenelerinin bir parçası olarak yapıldı. Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OYHI) subjektif oküler semptomları değerlendirmek için kullanıldı

Bulgular: Grup 1 ve 2'de ortalama yaşlar sırasıyla 49,26±3,18 ve 51,91±2,89 idi (p=0,720). Ortalama Schirmer I testi, GKZ ve OYHI skorları anlamlı olarak farklıydı (tümü için p<0,05), Grup 1'de Grup 2'den anlamlı derecede daha yüksek kuru göz yüzdeleri vardı. Konjonktival İS analizine göre Grup 1, Nelson derecelendirme sistemi dereceleri Grup 2'den anlamlı derecede yüksekti (p=0,001). Gruplar arasında görme keskinliği (p=0,17) veya göz içi basıncı (p=0,14) açısından anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Sarkoidoz hastalarında Nelson derecelendirme sistemine göre konjonktival İS skorlarının yüksek olmasının yanı sıra Schirmer I testi, GKZ ve OYHI ile değerlendirilen kuru göz yüzdeleri de anlamlı olarak yüksekti. Azalmış gözyaşı miktarı ve kalitesi, gözyaşı filmi tabakasının dengesini bozarak çeşitli oküler semptomlara neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: İmpresyon sitolojisi, Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi, Nelson derecelendirme sistemi, Sarkoidoz, Schirmer I testi

Cite this article as: Eroğul Ö, Balcı A, Gobeka HH, Efe N, Akdoğan M, Oral AY, Doğan M, Özdemir Ç, Kaşıkçı M, Saraçlı S. Conjunctival Impression Cytology and Tear Film Changes in Sarcoidosis: A Subjective and Objective Diagnosis Study. Turk J Ophthalmol 2023;53:200-205

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özgür Eroğul, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

E-posta: ozgur_erozul@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-0875-1517
 Geliş Tarihi/Received: 18.07.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 15.11.2022

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2022.58153

Abstract

Objectives: To evaluate sarcoidosis-induced tear film changes using subjective and objective diagnostic tests, particularly conjunctival impression cytology (IC), and to compare the results with healthy individuals.

Materials and Methods: This study evaluated clinical data collected between January 2019 and January 2021 from 57 right eyes of 57 sarcoidosis patients without ocular involvement (Group 1) and 33 right eyes of 33 healthy individuals with similar demographic characteristics (Group 2). The Schirmer I test, tear break-up time (TBUT), fluorescein staining, and conjunctival IC were all performed as part of the conjunctival and corneal examinations following a thorough ophthalmological examination. The Ocular Surface Disease Index (OSDI) was used to assess subjective ocular symptoms.

Results: The mean ages in Groups 1 and 2 were 49.26±3.18 and 51.91±2.89 years, respectively (p=0.720). The mean Schirmer I test, TBUT, and OSDI scores differed significantly (p<0.05 for all), with Group 1 having a significantly higher percentage of dry eyes than Group 2. Group 1 had significantly higher Nelson's grading system grades than Group 2 based on conjunctival IC analysis (p=0.001). There were no significant differences in visual acuity (p=0.17) or intraocular pressure (p=0.14) between groups.

Conclusion: Sarcoidosis patients had significantly higher Nelson grades in conjunctival IC, as well as significantly higher percentages of dry eye as determined by the Schirmer I test, TBUT, and OSDI. Reduced tear quantity and quality may destabilize the tear film layer, resulting in a variety of ocular symptoms.

Keywords: Impression cytology, Ocular Surface Disease Index, Nelson grading system, Sarcoidosis, Schirmer I test

Giriş

Sarkoidoz, etiolojisi bilinmeyen, kazeifiye olmayan granülomların varlığı ile karakterize sistemik bir hastalıktır.¹ En sık 40 yaşın altında, diffüz veya bir veya iki organla sınırlı klinik bulgular ile ortaya çıkar.² Sarkoidoz tanısı genellikle semptom görülmemesi veya semptomların değişken olması nedeniyle karmaşıktır. Klinik ve radyolojik belirtiler enfeksiyon ve/veya malignite ile karıştırılabilir.¹ Diğer potansiyel



patolojiler dışlandıktan sonra, sarkoidoz tanısı klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının yanı sıra kazeifiye olmayan granülatöz enflamasyonun varlığıyla konur.³

Sarkoidoza bağlı granülatöz enflamasyon tüm oküler yapıları tutabilir, bu da en önemli komplikasyonlardan biri olan ve prevalansı %13 ila %79 arasında değişen oküler sarkoidoz ile sonuçlanabilir.^{4,5} Ancak oküler bulgular tipik olarak asemptomatiktir. Sarkoidozdan şüpheleniliyorsa, rutin oftalmolojik muayene yapılması önerilir.⁶ Sarkoidoza bağlı kuru göz semptomlarının nedeni henüz bilinmemekle birlikte, objektif testler lakrimal bez enflamasyonu ve gözyaşı üretiminin azalması sonucu ortaya çıkabileceğini göstermektedir.^{7,8} Ayrıca, romatoid artrit gibi etiyolojik olarak benzer diğer sistemik enflamatuvar hastalıklar, kuru göz prevalansında artış ile ilişkilendirilmiştir.⁹ Bu, otoantikör kaynaklı enflamasyonun neden olduğu gözyaşı üretiminin azalmasını açıklayabilir.

Konjonktival impresyon sitolojisi (İS), klinik ortamda özellikle kuru göz için oküler muayenede kullanılan minimal invaziv bir tekniktir. Bu teknik tanı, hastalık mekanizmasının anlaşılması ve terapötik etkinliğin değerlendirilmesi için kullanılabilir. Son birkaç yılda, konjonktival İS araştırmaları, kuru göz hastalığı patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve oküler yüzey enflamasyonunun bu hastalığın klinik bulguları ile açıkça ilişkili olduğunu doğrulamaya yardımcı olmuştur. Konjonktival İS araştırmaları da, kuru göz hastalığının Th1 aracılı bir süreç olduğunu ve sistemik hücrelerden ziyade lokal yüzey hücrelerinin (örneğin; konjonktival epitel hücreleri) oküler enflamasyonda önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalarla enflamasyonun etki mekanizmasını aydınlatmaya başlamıştır. İnfiltratör olan Th1 hücreleri tarafından salınan sitokinler, oküler yüzeydeki normal sitokin dengesini bozarak oküler yüzey epitel patolojisi ile sonuçlanır. Konjonktival İS analizinin sonuçları da yeni tedaviler geliştirilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir.¹⁰

Bu çalışma, sarkoidoza bağlı gözyaşı filmi ve oküler yüzey değişikliklerini, başta konjonktival İS olmak üzere subjektif ve objektif tanı testleri kullanarak değerlendirmek ve sonuçları sağlıklı bireylerle karşılaştırmak için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma Dizaynı ve Katılımcılar

Bu retrospektif gözlemsel çalışma Helsinki Bildirgesi İlkeleri'ne ve yürürlükteki tüm yönetmeliklere uygun olarak yürütüldü ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay numarası: 2020/4-2011-KAEK-2). Her katılımcıdan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan (proje numarası: 21.KARİYER.005) destek alındı.

Ocak 2019 ile Ocak 2021 tarihleri arasında benzer demografik özelliklere sahip 57 sarkoidoz hastası ve 33 sağlıklı bireyden toplanan klinik veriler değerlendirildi. Göğüs hastalıkları anabilim dalında sarkoidoz tanısı radyolojik (akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi), klinik ve laboratuvar tetkiklerinden elde

edilen bulgulara ve kazeifiye olmayan granülatöz enflamasyon varlığına dayanılarak kondu.

Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında sarkoidoz tanısı nedeniyle kortikosteroid ve azatioprin (Imuran; ASPEN Europe GmbH, Feucht, Almanya) ile tedavi edilen, oküler tutulum bulgusu olmayan ve ilaç tedavisi 1 yıl önce kesilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Ancak, aşağıdakileri içeren özelliklere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı: (a) ön segment özelliklerini de etkileyebilecek sarkoidoz dışında üveitle ilişkili sistemik hastalıklar; (b) antihistaminikler veya trisiklik antidepresanlar gibi gözyaşı üretimini etkileyen ilaçları kullanan veya yakın zamanda (30 gün içinde) kullanılmış olan hastalar veya ön segment parametreleri üzerinde etkisi olabilecek kortikosteroidler gibi sarkoidoz tedavisinde kullanılan ilaçları alan hastalar; (c) oküler cerrahi, travma veya üveit sekeli öyküsü; (d) pterijyum, semblefaron, entropiyon, lagofthalmus, keratit, kornea distrofileri ve ektazi, glokom ve diyabetik retinopati dahil olmak üzere başka oküler patoloji öyküsü olan hastalar; (e) aktif vernal, alerjik, enfeksiyöz ve/veya sikatrisyel konjonktivit; (f) burun tıkanıklığı; (g) hamilelik; (h) kontakt lens kullanımı; ve (i) ağır sigara (>10 sigara/gün) veya alkol kullanımı (>2 standart içki/hafta) olan hastalar

Oftalmolojik Muayene

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere kapsamlı oftalmolojik muayene yapıldı. Bu muayene, otorefraksiyon (Tonoref III; NIDEK, Tokyo, Japonya), minimum rezolüsyon açısının logaritması (logMAR) cinsinden en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve Goldmann aplanasyon tonometrisi (Goldmann; Haag-Streit AG, Köniz, İsviçre) ile göz içi basıncı ölçümü ve anteroposterior biyomikroskopik muayeneden oluşuyordu. Ön kamara açısı (ÖKA), ön kamara derinliği (ÖKD), ön kamara hacmi (ÖKH) ve santral kornea kalınlığı (SKK) gibi ön segment parametreleri Sirius CSO® (Costruzione Strumenti Ophthalmici, Floransa, İtalya) kornea topografisi kullanılarak ölçüldü.

Ayrıca konjonktiva ve kornea muayenelerinin bir parçası olarak Schirmer I testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), kornea ve konjonktiva floresein boyaması ve konjonktival İS yapıldı ve her test arasında 10 dakika ara verildi. Subjektif oküler semptomları değerlendirmek için Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OYHI) kullanıldı.

Schirmer I Testi

Anestezi yapılmadan her iki göz açık olarak yapılan bu testte, filtre kağıdının kornea ile temasından kaçınmak için alt göz kapağının dış ve orta üçte birlik kısmı arasında alt fornixte standart bir filtre kağıdı (35x5 mm) yerleştirildi. Kuru göz şiddeti, ıslanan filtre kağıdının uzunluğuna göre şu şekilde belirlendi: normal (>10 mm), hafif-orta (6-10 mm) ve şiddetli (<5 mm).¹¹

Gözyaşı Kırılma Zamanı

Bu testte, başlangıçta göze bir damla floresein (%0,375 proparakain + %0,25 sodyum floresein) damlatıldı ve göz kırpması ile dağılması sağlandı. Gözyaşı film tabakasının kalitesi

daha sonra geniş bir ışın ve kobalt mavisi filtre kullanılarak biyomikroskop ile değerlendirildi. Hastalık şiddeti, ilk koyu renkli nokta oluşana kadar geçen ortalama süreye göre normal (≥ 10 saniye), hafif-orta (5-9 saniye) ve şiddetli (< 5 saniye) olarak sınıflandırıldı.¹¹

Oküler Yüzeysel Boyanması

Biyomikroskopik muayenede kornea ve konjonktival floresele boyanma, geniş bir ışın ve kobalt mavisi filtre kullanılarak Oxford derecelendirme şeması esas alınarak değerlendirildi. Skorun sıfır olması normal, 1-2 olması hafif-orta ve > 2 olması şiddetli hastalık olarak kabul edildi.¹²

Konjonktival İmpresyon Sitolojisi

Oküler yüzeysel hücrelerin toplanmasına yönelik bu minimal invaziv teknik, oküler yüzeysel hastalıklarının teşhisinde son zamanlarda popülerlik kazanmış, oküler yüzeysel hastalığı patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuş ve klinik çalışmalarda sonuç ölçütü olarak kullanılabilen bir biyobelirteç haline gelmiştir. Epitelin yüzeysel katmanları selüloz asetat filtreleri veya Biopore membranları kullanılarak çıkarılır ve hücreler daha sonra çalışmanın amacına veya ilgili patolojiye göre çeşitli yöntemler kullanılarak analiz edilebilir.

İşlem sırasında optimal ölçüm için önce %0,5 proparakain hidroklorür (Alcaine; Alcon Couvreur, Puurs, Belçika) göze damlatıldı.¹³ Por büyüklüğü 0,022 ve 0,025 μm olan selüloz asetat filtre kağıdı (11107-47-ACN, Sartorius Lab Instruments GmbH & Co. KG, Goettingen, Almanya) temporal bulbar konjonktivaya 3-5 saniye boyunca uygulandı. Sonuçların objektif olmasını sağlamak için oküler yüzeysel örneklem yapılıırken selüloz asetat kağıdına herhangi bir baskı uygulanmadı. Bundan sonra kağıt yavaşça kaldırıldı ve fiksasyon için $+4$ °C'de buzdolabında bekletilen %95'lik etil alkolle batırıldı. Daha sonra periyodik asit-Schiff (PAS) ve hematoksilen-eozin boyaması yapıldı. Çalışma gruplarına kör bir araştırmacı, aşağıdaki kriterlere göre Nelson sınıflandırma sistemini kullanarak örnekleri 0, 1, 2 veya 3 olacak şekilde skorladı:¹⁴

- Evre 0: Küçük ve yuvarlak epitel hücreleri, büyük çekirdekler ve bol miktarda tam, oval goblet hücreleri.
- Evre 1: Daha küçük çekirdekli, biraz daha büyük ve daha poligonal epitel hücreleri, daha az sayıda ancak yine de dolgun ve oval şekilli goblet hücresi.
- Evre 2: Daha büyük poligonal, daha küçük çekirdekli ve zaman zaman çok çekirdekli olabilen epitelyal hücreler. Goblet hücrelerinin hücresel sınırları belirli olup sayıları önemli ölçüde azalmış ve boyut olarak daha küçüktür.
- Evre 3: Büyük ve daha polinomal epitel hücrelerinin çekirdekleri daha küçük ve piknotiktir. Goblet hücreleri tamamen kaybolmuştur.

Subjektif Oküler Semptomların Değerlendirilmesi

Kuru göz hastalığı ile ilişkili oküler irritasyon semptomlarını subjektif olarak değerlendirmek için OYHİ skorlama sistemi kullanıldı. Bu sistem oküler semptomlar (5 soru), görme fonksiyonları (4 soru) ve çevresel tetikleyici faktörler (3 soru) hakkında olmak üzere üç bölüme ayrılan toplam 12 sorudan

oluşur. Puan aralığı 0 ila 4'tür (0 hiçbir zaman, 4 her zaman). OYHİ skoru, cevaplanan soruların toplam puanının 25 ile çarpılması ve cevaplanan soru sayısına bölünmesiyle elde edilir. Semptomlar yok (OYHİ 0-12), hafif (OYHİ 13-32) ve şiddetli (OYHİ 33-100) olarak yorumlanır.¹⁵ Toplam OYHİ skorunun yüksek olması kuru göz şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler sadece katılımcıların sağ gözlerinden elde edildi. İstatistiksel analizler için SPSS sürüm 20 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra ilgili değişkenler için gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığının belirlenmesinde bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Grup ve Nelson skoru arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada 57 sarkoidoz hastasının (grup 1) 57 sağ gözü ile 33 sağlıklı bireyin (grup 2) 33 sağ gözüne ait veriler değerlendirildi. Grup 1 ve 2'de kadın erkek oranı sırasıyla 41:16 (%71,9: %28,1) ve 19/14 %57,6/%42,4 idi. Grup 1'de ortalama hastalık ve önceki tedavi süreleri sırasıyla $3,87 \pm 0,13$ ve $1,49 \pm 0,08$ yıl idi. Katılımcıların demografik özellikleri [Tablo 1](#)'de gösterilmektedir.

Ön Segment Parametrelerinin Analizi

Grup 1 ve 2 arasında ÖKD, ÖKV, ÖKA ve SKK açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) ([Tablo 2](#)).

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri

Parametreler	Grup 1, n=57 (ortalama \pm SS)	Grup 2, n=33, (ortalama \pm SS)	p değeri
Yaş (yıl)	49,26 \pm 3,18	51,91 \pm 2,89	0,720
En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (logMAR)	2,16 \pm 3,00	2,23 \pm 2,77	0,170
Göz içi basıncı (mmHg)	13,87 \pm 2,65	14,28 \pm 2,76	0,140

Grup 1: Sarkoidoz hastaları, Grup 2: Sağlıklı bireyler, SS: Standart sapma, n: Katılımcı sayısı

Tablo 2. Ön segment parametreleri

Parametreler	Grup 1, n=57 (ortalama \pm SS)	Grup 2, n=33 (ortalama \pm SS)	p değeri
Ön kamara derinliği (mm)	290,16 \pm 34,37	289,03 \pm 21,42	0,865
Ön kamara hacmi (μL)	144,49 \pm 29,50	142,88 \pm 13,63	0,768
Ön kamara açısı (derece)	41,28 \pm 5,77	41,39 \pm 3,93	0,921
Santral kornea kalınlığı (μm)	536,44 \pm 34,93	535,24 \pm 27,54	0,867

Grup 1: Sarkoidoz hastaları, Grup 2: Sağlıklı bireyler, SS: Standart sapma, n: Katılımcı sayısı

Subjektif ve Objektif Testlerin Analizi

Grup 1 ve 2 arasında Schirmer I testi, GKZ ve OYHİ skoru ortalamaları anlamlı farklılık gösterdi (hepsi için $p < 0,05$) (Tablo 3). Tablo 4'te gösterildiği gibi, Schirmer I testi, GKZ ve OYHİ ile belirlenen kuru göz yüzdeleri de anlamlı düzeyde farklıydı ve grup 1, grup 2'den yüksekti.

Konjonktival İmpresyon Sitolojisi Analizi

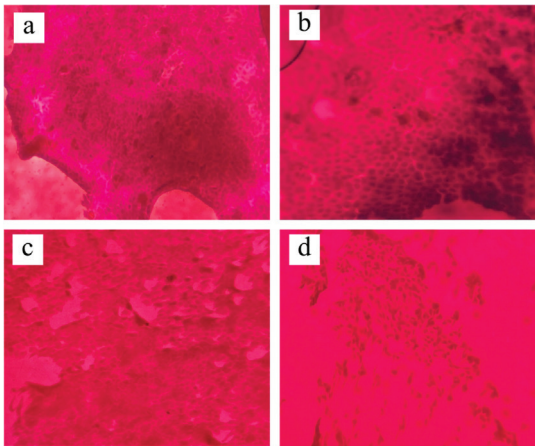
Epitel değişiklikleri, konjonktival İS için Nelson derecelendirme sistemi kullanılarak 0'dan 3'e kadar derecelendirildi (Şekil 1). Grup 1 dereceleri Grup 2'den anlamlı

Parametreler	Grup 1, n=57, (ortalama ± SS)	Grup 2, n=33, (ortalama ± SS)	p değeri
Schirmer I testi (mm)	6,67±2,84	13,97±1,38	<0,001
GKZ (sn)	8,32±1,45	11,67±1,71	<0,001
OYHİ	14,21±1,15	9,69±1,45	<0,001

Grup 1: Sarkoidoz hastaları, Grup 2: Sağlıklı bireyler, SS: Standart sapma, n: Katılımcı sayısı, GKZ: Gözyaşı kurlma zamanı, OYHİ: Oküler Yüzye Hastalığı İndeksi

Parametreler	Grup 1 (n=57)	Grup 2 (n=33)	p değeri
Schirmer I testi	64,9%	11,2%	<0,001
GKZ	72,2%	27,3%	<0,001
OYHİ	68,2%	25,2%	<0,001

Grup 1: Sarkoidoz hastaları, Grup 2: Sağlıklı bireyler, SS: Standart sapma, n: Katılımcı sayısı, GKZ: Gözyaşı kurlma zamanı, OYHİ: Oküler Yüzye Hastalığı İndeksi



Şekil 1. Konjonktival impresyon sitolojisinde epitel değişikliklerinin Nelson derecelendirmesi. a) Evre 0: Sağlıklı bireylerde konjonktival epitel hücrelerinin yoğun kümeler halindeki dizilimini, yuvarlak çekirdekli ve koyu boyanan çok sayıda goblet hücrelerinin varlığını gösteren epitel değişiklikleri. b) Evre 1: Sarkoidoz hastasında konjonktival epitel hücrelerinde hafif kohezyon kaybı, goblet hücre sayısında azalma ve poligonal şekilli hücre çekirdekleri. c) Evre 2: Sarkoidoz hastasında konjonktival epitel hücrelerinde orta derecede kohezyon kaybı, goblet hücrelerinin varlığı, hücre çekirdeklerinin küçülmesi ve daha poligonal şekilli hücreler. d) Evre 3: Sarkoidoz hastasında konjonktival epitel hücrelerinde şiddetli kohezyon kaybı, goblet hücrelerinin yokluğu ve poligonal şekilli ve piknotik çekirdeklerin varlığı (periyodik asit-Schiff x200).

düzye de yüksekti ($p=0,001$). Ayrıca, grup 1'de en fazla evre 2 (%47,4) katılımcı görülürken, grup 2'de en fazla evre 1 (%60,6) katılımcı vardı (Tablo 5). Pearson ki-kare testi istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0,001$).

Tartışma

Kuru göz, kapak aralığında oküler yüzye zarar veren ve sıklıkla subjektif şikayetlerle ilişkilendirilen bir gözyaşı filmi bozukluğudur.^{16,17,18} Bu bozukluk, sarkoidoz kontrol altına alındıktan sonra bile genellikle devam eden yaygın, ancak çoğunlukla gözden kaçan bir semptomdur. Biyopsi, konjonktival granüloamatöz enflamasyonu ekarte etmek için basit bir teknik olmasına rağmen, sarkoidozun teşhisinde etkinliği tartışmalıdır ve bazı çalışmalarda (yönlendirilmiş ve kör biyopsiler) verimin düşük ve klinik olarak görülebilen kazeifiye olmayan granüloamların tanımlanmasının zor olduğu bildirilmiştir.¹⁹

Öte yandan, konjonktival İS, kuru göz hastalığının patofizyolojisi, klinik çalışmalarda çeşitli tedavilerin etkinliğinin izlenmesi, kuru göz hastalığının hayvan modellerinin geliştirilmesi ve kuru göz hastalığının diğer sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmesi için başarıyla kullanılmıştır.²⁰ Bu yöntem hücre toplanması ve işleminden geçirilmesinin yanı sıra akış sitometrisi ve immünohistokimya gibi subklinik enflamasyon tespit yöntemlerine dayanmaktadır.^{21,22} Larmande ve Timsit²³ 1954'te konjonktival İS'nin oküler yüzye skuamöz neoplazisini teşhis etmek için kullanılabileceğini bildirmiştir. Egbert ve ark.²⁰ ayrıca 1977'de günümüzde hala kullanılan şekilde hücre toplamak için emici filtre kağıdı ile İS yapılabileceğini bildirmiştir.

Çalışmamız, Nelson derecelendirme sistemine göre İS derecelerinin sarkoidoz hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur; hastaların çoğunda konjonktival epitel hücrelerinde orta derecede kohezyon kaybı, goblet hücrelerinin azlığı, hücre çekirdeklerinin büzülmesi ve daha çok poligonal şekilli hücreler görülmektedir.¹⁴

Oküler yüzye değişikliklerini tespit etmek için konjonktival İS'nin kullanılması, kuru göz hastalığına özgü değişikliklerin çok çeşitli sistemik ve lokal hastalıklar ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur, bu da bu tekniğin farklı hastalıklarda oküler yüzye değişikliklerini değerlendirmek için yararlı olabileceğini göstermektedir. Bu minimal invaziv teknik, hem kuru gözde

	Grup 1	Grup 2
Evre 0	0	12 (%36,4)
Evre 1	7 (%12,3)	20 (%60,6)
Evre 2	27 (%47,4)	1 (%3)
Evre 3	23 (%40,4)	0
Toplam	57 (%100)	33 (%100)

Grup 1: Sarkoidoz hastaları, Grup 2: Sağlıklı bireyler

hem de oküler tutulumlu sistemik hastalıklarda skuamöz metaplazi/kuru göz tanısını doğrulayan ayrıntılı sitolojik veri sağlama potansiyeline sahiptir.^{22,23}

Şiddetli kuru gözde konjonktival İS'de anlamlı hücresel değişiklikler tespit edilmiştir, bu da konjonktival İS'nin skuamöz metaplaziyi değerlendirme ve tedavi yanıtını izlemede etkinliğini düşündürmektedir.²⁴ Enflamatuvar bağırsak hastalığı (EBH) hastalarında kuru göz görülme oranının kontrollere göre üç kat yüksek olmasına rağmen, kuru gözün EBH süresinden etkilenmediği gösterilmiştir.²⁵ Diğer çalışmalarda, konjonktival İS ile goblet hücre yoğunluğu açısından sigara içenler ve içmeyenler arasında ayırım yapılamadığı gibi, her ikisi de oküler yüzey hastalığı belirtileri gösteren sarkoidoz ve kuru göz arasında da ayırım yapılamamıştır.^{26,27}

İS tipik olarak kuru göz hastalığında oküler yüzeydeki, özellikle skuamöz metaplazi gibi morfolojik değişiklikleri tespit etmek için kullanılmıştır. Konjonktival skuamöz metaplazi ve takiben ortaya çıkan goblet hücre kaybı, hem miktar hem de kalite açısından gözyaşı üretiminin azalmasına ve gözyaşı film tabakasının destabilizasyonuna yol açarak farklı oküler semptomlara neden olabilir. Çalışmamızda, goblet hücre kaybı ve konjonktival skuamöz metaplazi, sarkoidoz hastalarında daha yaygındı. Ayrıca konjonktival İS ile doğrulanan oküler enflamasyon da sık görüldü. Bu da bu tekniğin diğer kuru göz testleri ile pozitif bir korelasyon gösterdiğine işaret etmektedir. Bu nedenle, konjonktival İS, oküler yüzey değişikliklerini değerlendirmek için değerli bir araç haline gelmiştir ve ileride kesinlikle oküler yüzey hastalıkları olan hastaların tanı ve tedavisi için değerli bilgiler sağlamaya devam edecektir.

Sarkoidoza bağlı gözyaşı filmi bozukluğu genellikle gözyaşı filmi aköz faz bozukluğu olarak sınıflandırılır.^{15,16,28,29} Lakrimal bez bozukluğunun en olası nedeni, akut enflamatuvar faz sırasında gözyaşı bezinin lenfositik infiltrasyonudur, ancak daha sonra gelişen glandüler doku atrofisine de bağlı olabilir.³⁰ Sarkoidoz hastalarının %70'inde Schirmer I testi sonuçlarının düşük olduğu ve rose bengal testinin pozitif olduğu gösterilmiştir.²⁹ Aynı şekilde, çalışmamızda Schirmer I testi değerleri sarkoidoz hastalarının %64,9'unda düşüktü, bu da bu gruptaki aköz faz bozukluklarının prevalansını vurgulamakta ve birçok sarkoidoz hastasında gözyaşı filminin farklı fazlarında bozukluk görülebileceğine işaret etmektedir.

Gözyaşı filmi aköz fazı, lakrimal bez üretiminin azalmasının bir sonucu olarak aniden çökebilir. Lakrimal bezlerde yüzey epiteli farklılaşması ve fonksiyonu için gerekli olan büyüme faktörlerinin ekspresyonu azaldığı için müsün faz disfonksiyonu da ortaya çıkabilir. Ayrıca, klinik konjonktival tutulum ek olarak, konjonktival epitelin goblet hücrelerinde müsün üretimini bozan subklinik yaygın subepitelyal infiltrasyon olabilir. Subklinik infiltrasyon, meibom bezi disfonksiyonundan da (lipid fazı) sorumlu olabilir. Lipid kompozisyonunun bozulması, epitelyal proliferasyona veya meibom bezlerinin ostiumlarında bakteriyel florasına değişime neden olabilir.²⁸ Çalışmamızda kullanılan floresein testi ve konjonktival İS, klinik olarak anlamlı yüzey

epiteli hasarını olduğunu ortaya koydu, ancak subepitelyal infiltrasyonu tespit etmek için yeterli değildi.

Çalışmamızdaki sarkoidoz hastalarının çoğunluğunun semptomatik kuru gözü vardı, bu da sarkoidoz hastalarında gözyaşı filmi bozukluklarının klinik olarak tahmin edilenden çok daha yaygın olabileceğini düşündürmektedir. Tüm ön segment parametreleri dışında, blefarit bulguları, GKZ, Schirmer I testi, kornea ve konjonktiva floresein boyanması, OYHI skorları ve konjonktival İS dahil olmak üzere birçok kuru göz parametresinin ortalama değerleri sarkoidoz hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde farklılık gösterdi. GKZ, gözyaşı filmi instabilitesini saptamak için kullanılan en hassas parametredir ve epitelyal lezyonları saptamak için yaygın olarak kullanılır.³⁰ GKZ, Nelson konjonktival İS analizinde anlamlı yüksek dereceye sahip olan sarkoidoz hastalarında anlamlı düzeyde kısıydı. Sarkoidoz hastalarında hemen hemen tüm testlerde anlamlı kuru göz varlığı tespit edildiğinden sarkoidozun gözyaşı üretimi ve gözyaşı filmi kalitesinde azalma ile ilişkili olması muhtemeldir. Sarkoidoz hastalarında kuru göz oranının anlamlı derecede yüksek olması bulgularımızın daha önceki raporlarla örtüşmektedir. Ayrıca, gözyaşı filmi testlerinin yaşa bağlı olduğu gösterilmiştir ve kuru göz yaşlanma ile daha yaygın hale gelir. Sarkoidoz hastalarının ortalama yaşının 49,26±3,18 yıl olduğu çalışmamızdaki bulgular göz önüne alındığında, birçok sarkoidoz hastasının yaşamın ilerleyen dönemlerinde kuru göz semptomları geliştireceği varsayılabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlı olduğu bazı yönler mevcuttur. Kuru göz semptomu olan sarkoidoz hastalarının aktivasyon düzeyleri belirlenmemiştir. Bu nedenle, kuru göz ile sarkoidoz aktivitesi arasında bir bağlantı olup olmadığını belirlemek için istatistiksel bir analiz yapılmamıştır. Oküler sarkoidoz ile ilişkili kuru göz semptomları dışında, diğer sarkoidoz bulguları kaydedilmemişti. Bu nedenle kuru göz ile diğer oküler olmayan sarkoidoz belirtileri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Ayrıca, konjonktival İS'nin (a) kullanılan metodolojide standardizasyon eksikliği (yani, membran tipi, fiksasyon prosedürleri, örneklenen alanlar ve işleme/çıkarma teknikleri), (b) örnekleme genellikle en dıştaki doku katmanlarıyla sınırlı olması ve (c) topikal anestetiklerin sonraki testler üzerindeki etkilerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiş olması gibi bir dizi dezavantaja sahip olduğu da belirtilmelidir.

Dezavantajlarına rağmen, İS'nin konjonktival biyopsilerden, kazıma veya fırça sitolojisinden daha az invaziv olması; spesifik (veya çoklu) konjonktival alanları örnekleme yeteneği; biyobelirteç analizi ile morfolojik verilerin eşzamanlı olarak demarkasyonu; bazal membran hasarının olmaması; ve hastalık seyrinin o noktada dokunun biyokimyasal bir "anlık görüntüsünü" sağlanması gibi çeşitli avantajları vardır.

Sonuç

Hem subjektif hem de objektif testler, sarkoidoz hastaları ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya

koymuştur. Sarkoidoz hastalarında Schirmer I testi, GKZ ve OYHI ile belirlenen kuru göz yüzdeleri anlamlı olarak daha yüksekti. Sarkoidoz hastalarında konjonktival İS'de Nelson dereceleri de anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Gözyaşı üretim miktarının ve kalitesinin azalması, kuru gözün sarkoidoz ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulgumuzla kanıtlandığı gibi, gözyaşı film tabakasını nihayetinde destabilize ederek farklı oküler semptomlara yol açabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (no: 2011-KAEK-2/tarih: 03.04.2020).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.E., A.B., N.E., Ç.Ö., M.K., **Konsept:** Ö.E., A.B., N.E., M.D., H.H.G., M.M.K., **Dizayn:** Ö.E., A.B., N.E., M.D., H.H.G., M.M.K., M.A., A.Y.O., S.S., **Veri Toplama veya İşleme:** Ö.E., A.B., H.H.G., M.K., S.S., **Analiz veya Yorumlama:** Ö.E., A.B., N.E., M.D., H.H.G., M.M.K., M.A., A.Y.O., S.S., **Literatür Arama:** Ö.E., A.B., H.H.G., Ç.Ö., M.K., **Yazan:** Ö.E., A.B., H.H.G., M.D., Ç.Ö., M.K., S.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan destek alındı (proje no: 21.KARIYER.005).

Kaynaklar

1. Soto-Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. *Am Fam Physician*. 2016; 93:840-848.
2. Lill H, Kliiman K, Altraja A. Factors signifying gender differences in clinical presentation of sarcoidosis among Estonian population. *Clin Resp J*. 2016;10:282-290.
3. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16:149-173.
4. Heuser K, Kerty E. Neuro-ophthalmological findings in sarcoidosis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004; 82:723-729.
5. Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:110-116.
6. Lobo A, Barton K, Minassian D, du Bois RM, Lightman S. Visual loss in sarcoid-related uveitis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003; 31:310-316.
7. Palm Ö, Moum B, Gran JT. Estimation of Sjögren's syndrome among IBD patients. A six year post-diagnostic prevalence study. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:140-145.
8. Hwang IP, Jordan DR, Acharya V. Lacrimal gland inflammation as the presenting sign of Crohn's disease. *Can J Ophthalmol*. 2001;36:212-213.

9. Piper H, Douglas KM, Treharne GJ, Mitton DL, Haider S, Kitas GD. Prevalence and predictors of ocular manifestations of RA: is there a need for routine screening? *Musculoskeletal Care*. 2007;5:102-117.
10. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol*. 1983;101:1869-1872.
11. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008;17:350-355.
12. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22:640-650.
13. Calonge M, Diebold Y, Sáez V, Enríquez de Salamanca A, García-Vázquez C, Corrales RM, Herreras JM. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res*. 2004;78:457-472.
14. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea*. 1988;7:71-81.
15. Karma A, Taskinen E, Kainulainen H, Partanen M. Phenotypes of conjunctival inflammatory cells in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:101-106.
16. Bron AJ. The Doyne Lecture. Reflections on the tears. *Eye (Lond)*. 1997;11:583-602.
17. Nicolaidis N, Kaitaranta JK, Rawdah TN, Macy JI, Boswell FM 3rd, Smith RE. Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20:522-536.
18. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C, Feuer W, Reis BL. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea*. 1998;17:38-56.
19. Hunter DG, Foster CS. Ocular manifestations of sarcoidosis. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders. 1994;1217-1224.
20. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol*. 1977;84:798-801.
21. Baudouin C, Brignole F, Becquet F, Pisella PJ, Goguel A. Flow cytometry in impression cytology specimens. A new method for evaluation of conjunctival inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:1458-1464.
22. Brignole-Baudouin F, Ott AC, Warner JM, Baudouin C. Flow cytometry in conjunctival impression cytology: a new tool for exploring ocular surface pathologies. *Exp Eye Res*. 2004;78:473-478.
23. Larmande A, Timsit E. L'intérêt du cyto-diagnostic en ophtalmologie: communication préliminaire à propos de huit cas de tumeurs du limbe scléro-cornéen [Importance of cytodiagnosis in ophthalmology: preliminary report of 8 cases of tumors of the sclero-corneal limbus]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1954;5:415-419.
24. Jirsova K, Brejchova K, Krabcova I, Filipce M, Al Fakih A, Palos M, Vesela V. The application of autologous serum eye drops in severe dry eye patients; subjective and objective parameters before and after treatment. *Curr Eye Res*. 2014;39:21-30.
25. Doğan M, Özcan S, Acartürk G, Özdemir Ç. Conjunctival Impression Cytology and Tear-Film Changes in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Eye Contact Lens*. 2018;44:420-425.
26. Altinors DD, Akça S, Akova YA, Bilezikçi B, Goto E, Dogru M, Tsubota K. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:1016-1021.
27. Heiligenhaus A, Wefelmeyer E, Schrenk M. Tränenfilmstörungen bei Patienten mit Sarkoidose - eine klinische Studie an 56 Patienten [Tear-film deficiencies in patients with sarcoidosis; clinical study of 56 patients]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2002;219:502-506.
28. Bron AJ, Duke-Elder lecture. Prospects for the dry eye. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1985;104:801-826.
29. Crick RP, Hoyle C, Smellie H. The Eyes In Sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 1961;45:461-481.
30. Smith JA, Chan CC, Egwuagu CE, Whitcup SM. Immunohistochemical examination of lacrimal gland tissue from patients with ocular sarcoidosis. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:599-602.